

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «САНКТ-
ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ СКОРОЙ
ПОМОЩИ ИМЕНИ И.И. ДЖАНЕЛИДЗЕ»
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-
КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ТОКСИКОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА
С.Н. ГОЛИКОВА ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи

ЛОЛАДЗЕ
Александр Тариелович

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ
ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ МЕТАДОНОМ

3.3.4. Токсикология

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Лодягин Алексей Николаевич
доктор медицинских наук, доцент
Батоцыренов Баир Васильевич
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ ДИАЦЕТИЛМОРФИНА И МЕТАДОНА, МЕХАНИЗМАХ ПОРАЖЕНИЯ СИСТЕМ ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ	13
1.1 Токсикодинамика диацетилморфина и метадона	13
1.2 Механизмы токсического действия.....	16
1.2.1 Влияние на центральную нервную систему	17
1.2.2 Влияние на респираторную систему	18
1.2.3 Влияние на сердечно-сосудистую систему.....	19
1.2.4 Прочие токсические эффекты	20
1.3 Токсикокинетика	21
1.4 Клиническая картина острого отравления опиоидными наркотическими веществами	23
1.5 Патогенез гипоксии и способы ее коррекции	24
1.6 Основные направления интенсивной терапии острых тяжелых отравлений опиоидами.....	30
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Общая клиническая характеристика больных.....	35
2.2 Интенсивная терапия	37
2.3 Методы исследования.....	40
2.3.1 Клинические методы исследования.....	40
2.3.2 Лабораторная диагностика	40
2.3.3 Химико-токсикологическое исследование	45
2.3.4 Инструментальные методы исследования	46
2.3.5 Методы статистической обработки	46
ГЛАВА 3 ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ОПИОИДАМИ (ДИАЦЕТИЛМОРФИНОМ И МЕТАДОНОМ)	47
3.1 Особенности клинической картины острых отравлений опиоидами	47
3.2 Основные изменения клинико-биохимических показателей крови при острых отравлениях опиоидами	50
3.3 Изменения газового состава и кислотно-основного состояния крови при острых отравлениях опиоидами.....	53
3.4 Состояние кислородтранспортной системы у больных с острыми отравлениями опиоидами.....	54
ГЛАВА 4 ПРИМЕНЕНИЕ АНТИДОТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ МЕТАДОНОМ.....	60

4.1	Особенности клинического течения острого отравления метадонном при использовании антидотной терапии налоксоном.....	60
4.2	Динамика клинико-биохимических показателей крови у больных с острым отравлением метадонном при применении антидотной терапии	63
4.3	Изменения газового состава и кислотно-основного состояния крови у больных с острым отравлением метадонном при применении антидотной терапии налоксоном	67
4.4	Изменения состояния кислородтранспортной системы у больных с острым отравлением метадонном при применении антидотной терапии налоксоном	68
ГЛАВА 5 КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ		
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АНТИГИПОКСАНТА ЦИТОФЛАВИНА		
У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ С ОСТРЫМ		
ОТРАВЛЕНИЕМ МЕТАДОНОМ.....		
5.1	Изменение клинического течения острого отравления метадонном при использовании метаболического антигипоксанта цитофлавина	79
5.2	Динамика клинико-биохимических показателей крови у больных с острым отравлением метадонном при применении антигипоксантажной терапии.....	83
5.3	Изменения газового состава и кислотно-основного состояния крови у больных с острым отравлением метадонном при применении антигипоксантажной терапии	86
5.4	Изменения состояния кислородтранспортной системы у больных с острым отравлением метадонном при применении антигипоксантажной терапии.....	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		97
ВЫВОДЫ.....		112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....		115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		120

Актуальность темы исследования. Острые отравления наркотическими средствами являются одной из основных проблем клинической токсикологии как в России [41, 43, 48, 55, 110], так и за рубежом [27, 29, 196]. Актуальность темы определяется возрастающим числом отравлений наркотическими средствами, а также наличием тяжелых осложнений при данных отравлениях, зачастую приводящих к инвалидизации больных или смерти [49, 84, 100, 106, 108]. Например, в Соединенных Штатах Америки отмечается рост случаев «передозировки опиоидов» отпускаемых по рецепту [196], также увеличивается смертность от острых отравлений опиоидными наркотическими средствами [27]. В странах Западной Европы отмечается аналогичная картина. Так, согласно отчету Европейского центра мониторинга наркотиков и наркозависимости (EMCDDA), за 2017 год в Европе смертность составила 22,6 смертей на миллион населения в возрасте от 15 до 64 лет [29]. В последнее время особую эпидемиологическую значимость имеют острые отравления метадонем в связи с его легальным применением, например, в ряде стран метадон является средством лечения наркотической зависимости [53, 68, 74, 75, 76, 77, 79, 109]. Распространению острых отравлений наркотическими средствами способствует увеличение числа наркозависимых [47, 63, 90, 91]. В настоящее время отравления метадонем при его легальном, так и нелегальном применении, являются наиболее частой причиной смертельных отравлений за рубежом [3, 15], причем с четкой тенденцией к увеличению этих отравлений [27]. Фактом широкой доступности препарата объясняются острые отравления метадонем у детей и подростков [124, 203]. В силу того, что в Российской Федерации любое применение метадона запрещено законом, острые отравления этим наркотическим средством обусловлены вследствие его нелегального употребления [2, 6, 14, 17, 21, 22, 38, 119].

В Санкт-Петербурге за последние годы отмечается существенное увеличение количества отравлений метадонем – с 233 случаев в 2011 году до 1130 отравлений в 2019 году. При этом существенно реже регистрируются отравления диацетилморфином (героином) – 118 отравлений было в 2014 году и всего 3 случая в 2019 году [92, 112]. Отравления метадонем занимают ведущее место по количеству смертельных исходов среди отравлений наркотическими веществами [12, 64, 82]. Смертность вследствие отравления наркотиками (преимущественно опиоидной

группы) составляет до 14-18% всех умерших от острых отравлений [70, 81]. Следует отметить, что отравления наркотическими средствами, в большинстве случаев, приходится на трудоспособный возраст (средний возраст $32,8 \pm 9,42$ лет) [157, 182].

В настоящее время за рубежом в терапии острого отравления опиоидными наркотическими средствами отмечается широкое применение антидотной (налоксоновой) терапии [27, 89, 105]. Однако его использование в ряде случаев сопряжено с риском развития жизнеугрожающих осложнений [164].

Таким образом, уровень потребления наркотиков, а также число острых отравлений наркотическими средствами остаются на высоком уровне в России и во всем мире. Увеличение потребления как рецептурных опиоидных препаратов в ряде стран, так и распространение нелегального производства опиоидных веществ существенно влияют на рост числа острых отравлений этими веществами, которые при неоказании медицинской помощи способны привести к летальному исходу. Отдельного внимания заслуживают острые отравления метадонем, поскольку наблюдается существенное увеличение количества этих отравлений и высокая летальность. В связи с этим важной задачей практического здравоохранения является совершенствование методов диагностики, оценки степени тяжести и интенсивной терапии острых тяжелых отравлений метадонем, а также разработка максимально эффективных схем лечения, направленных на снижение числа жизнеугрожающих осложнений и летальности.

Степень разработанности темы. В работах, посвящённых описанию клинической картины и терапии острых отравлений опиоидами, отравления метадонем рассматривается либо изолированно, либо в общей группе опиоидов [4, 124, 192, 201]. Литературных данных, посвящённых особенностям клинического течения и сравнительной характеристике отравлений диацетилморфином и метадонем, нет. Хотя сравнение этих отравлений имеет важное практическое значение, так как подчеркивает особенности клинического течения каждого из них и, исходя из этого, определяет основные направления интенсивной терапии [1]. Отмечено, что высокая летальность при отравлении метадонем (8,7%) обусловлена не только острой дыхательной недостаточностью, но и развитием острой почечной недостаточности в результате рабдомиолиза и синдрома позиционного сдавления [50, 51, 52, 67, 122].

Широкое распространение метадоновой заместительной терапии и появляющиеся данные о «передозировке» метадона актуализировало применение антидотной терапии на разных этапах оказания медицинской помощи. В связи с чем исследования последних лет посвящены осложнениям антидотной (налоксоновой) терапии, ее эффективности и способам применения [135, 197]. Ряд нежелательных явлений при использовании налоксона описан в публикации европейских коллег [132]. Авторы отмечают развитие нежелательных явлений в 45% случаев при применении налоксона. Также отмечена высокая вероятность развития «крикошетной токсичности» [156]. В данном исследовании были проанализированы 4912 случаев отравлений и в 4 случаях (0,08%) зарегистрирован летальный исход в течение 48 часов. Также в работе речь идет преимущественно об отравлениях диацетилморфином. Следует отметить, что в ряде стран, в том числе и в Соединенных Штатах Америки, отмечается увеличение количества острых отравлений диацетилморфином и связанное с этим широкое распространение использования налоксона. В связи с чем вопрос о необходимости госпитализации пациента после введения налоксона и купирования симптомов отравления становится проблематичным. С одной стороны, пациенты отказываются от дальнейшего лечения или транспортировки в больницу, с другой стороны, имеется риск повторного угнетения дыхания или развития отека легких [205, 207]. В Российской Федерации исследование отравлений диацетилморфином имеют меньшую распространенность, так как в последние годы их количество значительно снизилось [112]. Однако на этом фоне отмечается значительный рост количества острых отравлений метадоном. При этом исследований, посвященных осложнениям антидотной терапии при отравлениях метадоном ни в зарубежных, ни в отечественных источниках нет.

Второй аспект, касающийся терапии острых отравлений метадоном это вопрос коррекции неспецифических поражений. В публикациях отечественных ученых рассмотрены процессы нарушений транспорта кислорода, механизмы формирования острой дыхательной недостаточности (ОДН), токсикогипоксических поражений головного мозга при острых отравлениях нейротропными агентами [58, 116]. В данных работах отмечено, что ведущую роль в формировании тяжелых нарушений играет гипоксия, а также вызванные ею метаболические расстройства.

Терапевтический эффект субстратного антигипоксанта цитофлавина исследуется с 1999 года. В настоящее время имеются многочисленные сведения об эффективности цитофлавина в лечении критических состояний различной этиологии [31, 61, 72, 87, 93]. Доказаны его высокие антигипоксантные, антиоксидантные свойства, что делает его перспективным в интенсивной терапии острых отравлений опиоидными наркотическими средствами. Однако исследований эффективности сукцината при остром тяжелом отравлении метадоном не проводилось.

При анализе литературы большинство исследований по данной проблеме посвящены отдельным вопросам патогенеза тяжелых отравлений наркотическими веществами. По зарубежным данным острое отравление метадоном рассматривается, как правило, с позиции осложнений от проводимой «заместительной» терапии опиатной наркомании. О формировании критического состояния при острых отравлениях наркотическими средствами опиоидного ряда отмечалось в публикациях ведущих зарубежных и отечественных токсикологов. Наибольшую ценность имеют труды Г.А. Ливанова, которые посвящены неспецифическим нарушениям при острых отравлениях [8, 58].

Таким образом, имеется необходимость исследовать клиническую эффективность опиоидного антидота налоксона и субстратного антигипоксанта цитофлавина при острых отравлениях опиоидами, что позволит обосновать и расширить показания к назначению субстратных антигипоксантов и разработать наиболее эффективные схемы терапии при остром отравлении метадоном.

Цель и задачи исследования. Цель работы – исследование особенностей клинического течения, метаболических расстройств и повышение эффективности интенсивной терапии острого тяжелого отравления метадоном.

Для достижения поставленной цели сформулированы следующие задачи:

1. Выявить особенности клинического течения острых отравлений наркотическими средствами опиоидного ряда диацетилморфином и метадоном.
2. Определить состояние кислородтранспортной системы и тяжести метаболических нарушений при острых отравлениях диацетилморфином и метадоном.
3. Оценить клиническую эффективность использования антидотной терапии у пациентов с острым тяжелым отравлением метадоном.

4. Разработать методы эффективной интенсивной терапии при остром тяжелом отравлении метадонном.

Научная новизна работы. В результате проведенной работы получены новые данные об особенностях клинического течения и нарушений кислородтранспортной системы при острых отравлениях диацетилморфином и метадонном. Установлено, что при остром отравлении метадонном имели место более выраженные нарушения кислородтранспортной системы что, в свою очередь, определяло более тяжелое клиническое течение острого отравления метадонном в отличие от острого отравления диацетилморфином. Представлены данные о негативном влиянии использования налоксона при остром тяжелом отравлении метадонном, что отражалось в развитии и усугублении тяжести состояния больных и более тяжелом клиническом течении. Показано, что использование метаболического антигипоксанта цитофлавина, наряду с общереаниматологическими мероприятиями с эффективным восстановлением доставки кислорода, позволяет существенно снизить глубину метаболических нарушений и способствует более благоприятному течению острого отравления метадонном.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы заключается в выявлении закономерностей нарушений кислородтранспортной системы у пациентов с острым отравлением метадонном. Показано, что использование антидотной терапии налоксоном приводила к ухудшению клинического течения острого тяжелого отравления метадонном. Разработан метод интенсивной терапии острого отравления метадонном с учетом особенностей формирования неспецифических поражений. Доказано, что использование в интенсивной терапии цитофлавина существенно улучшает клиническое течение острого тяжёлого отравления метадонном.

Определен комплекс необходимых диагностических и лечебных мероприятий у больных с острым тяжелым отравлением метадонном. Полученные данные клинического и лабораторного обследования больных с острыми отравлениями опиоидами используются в практической работе врачей-токсикологов, врачей скорой медицинской помощи и врачей анестезиологов-реаниматологов.

Методология и методы исследования. Методология исследования состояла в проведении проспективного открытого рандомизированного сравнительного

исследования эффективности лечения пациентов с острыми отравлением диацетилморфином (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) – Т40.1) и метадоном (МКБ-10 – Т40.3), госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) №11 Центра острых отравлений Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе».

В процессе лечения контролировались основные клинико-биохимические показатели, состояние кислородтранспортной системы, кислотно-основного состояния артериальной и смешанной венозной крови. На основании результатов клинического и лабораторного обследования больных оценивалась эффективность проводимой терапии. Исследование выполнено с соблюдением всех правил доказательной медицины.

Положения, выносимые на защиту.

1. Для острого отравления метадоном характерно более тяжелое клиническое течение в отличие от острого отравления диацетилморфином, что обусловлено более выраженными нарушениями состояния кислородтранспортной системы и метаболическими расстройствами, связанными с пережитой и переживаемой гипоксией.

2. При выраженных нарушениях кислородтранспортной системы, сопровождающихся метаболическими расстройствами у пациентов с острым отравлением метадоном, использование антидотной терапии способно усугубить тяжесть клинического течения острых отравлений.

3. Интенсивная терапия острых тяжелых отравлений опиоидными наркотическими веществами должна основываться на общереаниматологических принципах и включать первоочередное восстановление доставки кислорода тканям, а также использование средств, позволяющих восстанавливать процессы утилизации кислорода тканями, пережившими и переживающими гипоксию.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности определялась достаточным числом обследованных больных, рандомизацией, формированием групп сравнения и контроля, адекватными методами исследования, достаточными сроками исследования и корректными методами статистической обработки.

Материалы работы доложены на II съезде анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада (VII Балтийский форум «Актуальные проблемы современной медицины») (Санкт-Петербург, 2017), XIX Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2017), Научно-практической конференции «Актуальные вопросы токсикологии и фармакологии» (Санкт-Петербург, 2019), Межрегионарной научно-практической конференции с международным участием «Джанелидзеvские чтения» (Санкт-Петербург, 2020), IV Съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестер-анестезистов и нейрошколы под руководством профессора А.Н. Кондратьева (Санкт-Петербург, 2021), 21-м Всероссийском Конгрессе (Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием) «Скорая медицинская помощь – 2022», посвященная 125-летию Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 2022).

Внедрение результатов исследования. Результаты работы внедрены в лечебную и педагогическую работу отдела клинической токсикологии Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе» (Акты о внедрении от 11.01.2023), в учебный процесс кафедры токсикологии, экстремальной и водолазной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Акт о внедрении от 15.02.2023). Результаты работы были включены в федеральные клинические рекомендации «Острые отравления опиоидными наркотическими веществами», одобренные Научно-практическим Советом Минздрава России – протокол от 03.06.2022 г. №21 и размещенные на сайте Минздрава России – https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/743_1.

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 15 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 4 статьи в журналах, входящих в библиографическую базу

данных Scopus и Pubmed и 6 публикаций в сборниках материалов научно-практических конференций.

Личный вклад автора заключается в разработке концепции основных направлений и программы исследования, определении цели и задач, сборе и обработке статистического материала, анализе результатов, научном обосновании и доказательной базе всех положений диссертационного исследования, формулировке выводов и практических рекомендаций. Автором изучен большой объем научной литературы по данной проблеме, сформулированы цель и задачи, положения, выносимые на защиту, обоснована новизна, определены объем и методы исследования, проведено обследование 137 пациентов с острыми отравлениями диацетилморфином и метадоном (основная группа) и 20 пациентов группы контроля. Результаты выполненных исследований обработаны с применением современных статистических методов, внедрены в клиническую работу отделения реанимации и интенсивной терапии, разработаны оптимальные алгоритмы диагностики, оценки тяжести и интенсивной терапии у пациентов с острыми отравлениями опиоидными наркотическими средствами. Автор самостоятельно написал и оформил диссертационную работу, подготовил научные публикации по теме диссертации.

Структура диссертации. Работа изложена на 136 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами. Список литературы содержит 209 источников (121 отечественных и 88 зарубежных авторов).

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

Оценка механизмов развития синдромов критических состояний (острая церебральная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, острая почечная недостаточность), эффективности применения налоксона при критических состояниях, условий применения цитофлавина с целью улучшения утилизации

кислорода в лечении синдромов критических состояний, обоснование методов лечения синдромов критических состояний и сокращение длительности пребывания больных в тяжелом и крайне тяжелом состоянии при острых отравлениях диацетилморфином и метадоном соответствует паспорту научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (п. 4 Механизмы развития, эпидемиология, диагностика и лечение синдромов критических состояний).

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ ДИАЦЕТИЛМОРФИНА И МЕТАДОНА, МЕХАНИЗМАХ ПОРАЖЕНИЯ СИСТЕМ ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

С позиции клинической токсикологии целесообразно рассмотреть токсикологические характеристики диацетилморфина и метадона, которые относятся к одной фармакологической группе – опиодные наркотические вещества, но имеют отличия в клинической картине отравления и принципах оказания медицинской помощи. Также отравления этими веществами характеризуются наиболее широким распространением и, в ряде случаев, тяжелым клиническим течением, частым развитием жизнеугрожающих осложнений и сохраняющейся высокой летальностью.

1.1 Токсикодинамика диацетилморфина и метадона

Диацетилморфин и метадон относятся к опиоидам – веществам, механизм действия которых обусловлен взаимодействием с опиоидными рецепторами.

Диацетилморфин (ДАМ, героин) ($C_{21}H_{23}NO_5$) – это полусинтетический опиоид синтезированный Алдером Райтом в 1874 году путём добавления двух ацетиловых групп к молекуле морфина. Название препарата происходит от немецкого «heroisch», что означает «героический, сильный», так как по силе наркотического действия он существенно превосходит морфин. Его физические свойства – белый кристаллический порошок (чистое вещество) или серовато-коричневый порошок (неочищенный продукт), горьковатый на вкус с неприятным запахом.

Метадон ($C_{21}H_{27}NO$), 6-(диметиламино)-4,4-дифенилгептанон-3 – это синтетический препарат из группы опиоидов разработанный в Германии в качестве альтернативы морфину. В 1937 г. сотрудники I.G. Farbenindustrie (Германия) Макс Бокмюль и Густав Эрхарт впервые синтезировали этот наркотик. В настоящее время во многих странах он широко используется как лекарственное средство для лечения болевого синдрома и опиатной зависимости в рамках заместительной терапии (программа метадоновой терапии – ММТРС). В Российской Федерации метадон официально не производится и находится в списке наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых запрещен [107, 114, 115].

Диацетилморфин и метадон действуют путем воздействия на специфические клеточные рецепторы – опиоидные рецепторы (μ , δ и κ). Эти рецепторы обнаруживаются преимущественно в центральной нервной системе, но также присутствуют в клетках сосудов, сердца, легких, кишечника и периферической крови.

Мю-рецепторы (μ , MOR-рецепторы, OP_3 -рецепторы). Выделены два подтипа μ -рецепторов (μ_1 и μ_2). Стимуляция μ_1 -рецепторов вызывает супраспинальную (мозговую) анальгезию и эйфорию. Также с этим типом рецепторов связывают седативное действие опиоидов. Активация μ_2 -рецепторов помимо анальгезии на спинальном уровне спинного мозга приводит к угнетению дыхания, брадикардии, нарушению моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Все имеющиеся в настоящее время μ -агонисты обладают некоторой активностью в отношении μ_2 -рецепторов и вызывают нарушения дыхания. Обезболивающее действие опосредовано μ -рецепторами, локализованными в головном мозге (Сильвиев водопровод, ядра шва Магнус, медиальный таламус). Эйфорию вызывает активация μ -рецепторов мезолимбической системы, а воздействие на дыхательную функцию оказывают рецепторы продолговатого мозга [45, 107, 164].

Каппа-рецепторы (κ , KOR-рецепторы, OP_2 -рецепторы) расположены преимущественно в спинном мозге, но также обнаружены в антиноцицептивных областях головного мозга и черной субстанции. Стимуляция κ -рецепторов вызывает спинномозговую анальгезию, миоз и увеличение диуреза (через ингибирование высвобождения антидиуретических гормонов). В отличие от μ -рецепторов стимуляция κ -рецепторов не вызывает угнетения дыхания и не влияет на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). В настоящее время выделяют три подтипа κ -рецепторов. Спинномозговая анальгезия, вызванная стимуляцией κ_1 -рецепторов, не купируется μ -селективными антагонистами, а стимуляция церебральных κ_2 -рецепторов в эксперименте вызывает психоз, отличный от классической опиатной эйфории (психомиметическое действие). κ_3 -рецепторы обнаружены в головном мозге и вызывают супраспинальную анальгезию [107, 164].

Дельта-рецепторы (δ , DOR-рецепторы, OP_1 -рецепторы). Через δ -рецепторы также опосредуется обезболивающее действие на уровне ствола мозга и спинного мозга, а также оказывается противокашлевое действие. Помимо этого, они стимулируют высвобождение дофамина в нигростриатальных путях, за счет чего

модулируют двигательную активность и регулируют выброс дофамина в мезолимбических трактах, что вызывает ощущение эйфории [206]. Стимуляция δ -рецепторов может приводить к высвобождению дофамина из нигростриатального пути, где модулируется двигательная активность, связанная с амфетамином [159].

NOR-рецепторы (ORL1, NOP-рецепторы, OP_4 -рецепторы) (ноцицептивный рецептор). Считается, что через эти рецепторы реализуется анксиолитическое действие опиоидов [140].

Все вещества группы опиоидов оказывают различные пре- и постсинаптические эффекты на нейроны ЦНС, которые связаны с различными клеточными механизмами. Все подтипы опиоидных рецепторов связаны с G-белками (GPCR), которые участвуют во внутриклеточной сигнализации. G-белки состоят из трех субъединиц – α , β и γ . При взаимодействии опиоидов с рецепторами они активируются, при этом обменивая гуанозиндифосфат (ГДФ) на гуанозинтрифосфат (ГТФ) и распадаясь на α - и $\beta\gamma$ -субъединицы. α -субъединица, связанная с ГТФ, воздействует на следующее звено в цепи передачи сигнала. $\beta\gamma$ -субъединица также может вызывать собственные эффекты. Инактивация G-белков происходит в результате медленного гидролиза ГТФ до ГДФ α -субъединицей, после чего происходит реассоциация (объединение) субъединиц. Диссоциация α -субъединиц от $\beta\gamma$ -субъединиц модифицирует специфические эффекторные системы – в G_s -белках сопряжение возбуждающих рецепторов с аденилатциклазой; в G_i -белках сопряжение тормозных рецепторов с аденилатциклазой; в G_o -белках сопряжение рецепторов с ионными каналами; в G_q -белках сопряжение рецепторов, активирующих фосфолипазу C. Ингибирование активности аденилатциклазы G_i или G_o является классическим механизмом постсинаптической передачи сигнала, вызываемой ингибирующими μ -рецепторами. Активация продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) аденилатциклазой с последующей активацией протеинкиназы A происходит после воздействия очень низких доз опиоидных агонистов и вызывает возбуждающие, антианальгетические эффекты [143]. Пресинаптические μ -рецепторы ингибируют высвобождение норадреналина из нервных окончаний клеток коры головного мозга крыс. Аденилатциклаза, по-видимому, не является модулятором этих рецепторов, поскольку ингибирование высвобождения норадреналина не усиливается при повышении внутриклеточных

уровней цАМФ различными способами. Однако блокада, вызванная опиоидами, предотвращается повышением внутриклеточных уровней кальция, которые индуцируются либо ионофорами кальция, которые увеличивают проницаемость мембраны для кальция, либо повышают внеклеточную концентрацию кальция. Это подразумевает определенную роль индуцированного опиоидами закрытия кальциевых каналов N-типа, предположительно, с помощью белка Go. Нервные окончания, содержащие дофамин, по-видимому, имеют аналогичную связь с ингибирующими δ -рецепторами, как и нейроны, несущие ацетилхолин. Повышенная проводимость через калиевые каналы обычно опосредованная G_i или G_o белками приводит к гиперполяризации мембраны и снижению возбудимостью нейронов. Альтернативно, опосредованное протеинкиназой A снижение калиевой проводимости мембраны, повышает возбудимость нейронов. Таким образом, опиоиды повышая мембранный потенциал, вызывают «постсинаптическую депрессию». Основным эффектом этого является снижение возбудимости клеток и ослабление нейротрансмиссии. Метадон также влияет на N-метил-D-аспартата рецепторы (NMDA), активируемые глутаматом, через G (q/11)-PLA-PKC путь. Последний механизм объясняет толерантность к опиоидной анальгезии [33, 200]. В ряде случаев опиоиды повышают возбудимость мембран, подавляя пресинаптическое высвобождение γ -аминомасляной кислоты [177]. Кроме того, опиоиды способствуют росту концентрации арахидоновой кислоты по протеинкиназному механизму, что ведет к активации свободнорадикальных процессов в клетке [150]. Метадон также предотвращает обратный захват серотонина, ингибируя транспортер серотонина (SERT), функцией которого является поддержание низкого уровня серотонина за счет обратного захвата нейротрансмиттера [120, 125, 153, 162, 184, 191].

1.2 Механизмы токсического действия

При правильном использовании в медицинских целях официальные опиоиды безопасны, однако их передозировка может привести к достаточно серьезным осложнениям.

1.2.1 Влияние на центральную нервную систему

Влияние опиоидов на центральную нервную систему изначально проявляется возникновением эйфории, которая служит причиной стремления повторного употребления этих веществ. Увеличение дозы наркотика приводит к угнетению функции большинства отделов центральной нервной системы. Как правило, клинически это проявляется развитием токсикогипоксической энцефалопатии с развитием дефицитарных нарушений сознания от легкого оглушения до атонической комы. Подтверждающим фактом повреждения центральной нервной системы служит магнитно-резонансная томография (МРТ), МРТ-визуализация метадон-индуцированных изменений головного мозга. Описана картина острого повреждения головного мозга при отравлении метадонном и так называемая отсроченная метадонная лейкоэнцефалопатия, развивающаяся через несколько дней после купирования симптомов отравления и клинически проявляющаяся неврологическим или психическим ухудшением. Для острого повреждения характерна картина диффузного повреждения серого вещества головного мозга, мозжечка, гиппокампальных и базальных ганглиев, гиперинтенсивность и рестрикционная диффузия в белом веществе с сохранением подкорковых U-волокон [5, 46, 80, 139, 203]. Отсроченная метадонная лейкоэнцефалопатия клинически может проявляться делирием, апатией, дезориентацией, параноидальным поведением, тяжелым прогрессирующим снижением когнитивных функций после первоначального улучшения. Изменения на магнитно-резонансной томографии в этих случаях проявлялись диффузными аномальными сигналами субкортикального белого вещества во всех долях, а также аномальными сигналами черной субстанции и базальных ганглиев [198, 209]. Также было доказано метадон-индуцированное повреждение целостности белого вещества у пациентов, получавшим заместительную терапию метадонном [179]. Лейкоэнцефалопатия – прогрессирующее повреждение белого вещества, описана и при острой героиновой интоксикации [178].

Судороги – достаточно редкое осложнение при отравлениях опиоидами. У пациентов с острой передозировкой опиоидами судороги, скорее всего, вызваны гипоксией. Однако экспериментальные модели продемонстрировали проконвульсантный эффект морфина, который заключался в потенцировании судорожного эффекта других препаратов. При этом варианте возможно

ингибирование судорожного синдрома налоксоном [208]. Судороги, вызванные пропоксифеном (по своей структуре близок к метадону), также купировались налоксоном [152].

1.2.2 Влияние на респираторную систему

Опиоиды за счет активации μ_2 -рецепторов подавляют все параметры эффективного дыхания. Они снижают частоту и глубину дыхания, в больших дозах вызывают ригидность грудной клетки и брюшной стенки, снижают проходимость верхних дыхательных путей и притупляют респираторную чувствительность к углекислому газу. Через влияние на дыхательные нейроны в вентролатеральном мозговом веществе и дорсолатеральной зоне продолговатого мозга эти препараты уменьшают частоту дыхания. В больших дозах они угнетают возбудимость мотонейронов, контролирующих гортань и глотку, и бульбоспинальных нейронов, контролирующих диафрагму, грудную стенку и мышцы брюшного пресса [177]. Также опиоиды вызывают ингибирование периферических хеморецепторов опосредованным влиянием на μ -опиоидные рецепторы [189].

Данные, показывающие связь опиоидов с развитием острых легочных аномалий, стали публиковаться с 1960-х годов, хотя первый доклад был сделан Уильямом Ослером еще в 1880 году [195]. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) развивается, как правило, когда восстанавливается вентиляция после периода глубокого угнетения дыхания, спонтанно или после введения опиоидного антагониста. Клинически это проявляется появлением в течение последующих нескольких минут (реже часов) легочных хрипов, пенистой мокроты из дыхательных путей или интубационной трубки и развитием гипоксемии [188]. ОРДС был описан у 71 (48%) из 149 госпитализированных пациентов с передозировкой героина в Нью-Йорке [144]. ОРДС может быть изолированным повреждением или развиваться при мультисистемном повреждении органов [13, 26]. В ряде случаев ОРДС развивается после введения налоксона. Считается, что налоксон клинически «раскрывает» ОРДС, который не был очевиден, поскольку адекватное обследование могло быть выполнено только после восстановления дыхания. Другие случаи были описаны у хирургических больных, которым после операции под общей анестезией вводили налоксон и у которых после «пробуждения» развились клинические признаки отека легких. В

настоящее время рассматриваются несколько возможных механизмов развития опиоид-ассоциированного ОРДС. Развитие «наллоксон-индуцированного» ОРДС связывают с массивной симпатической стимуляцией и острым воздействием катехоламинов на миокард, что вызывает «кардиогенное» повреждение легких. В серии экспериментов на животных было показано, что введение налоксона животным, получавшим опиоиды, на фоне искусственно созданной гиперкапнии, приводило к резкому повышению частоты сердечных сокращений (ЧСС), среднего артериального давления АД (САД) и уровня катехоламинов [185, 186]. При этом у животных с нормокапнией гемодинамические изменения были незначительными, что говорит о потенциальной пользе адекватной вентиляции легких перед введением налоксона. Подобные эффекты возникали у людей, подвергшихся ультрабыстрой опиоидной детоксикации [146].

Налоксон-индуцированный механизм отека легких не рассматривается в качестве единственной этиологии [163]. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) может развиваться в результате создания отрицательного внутригрудного давления, создаваемое попыткой вдоха при закрытой голосовой щели, что создает большой градиент давления через альвеолярную мембрану и «втягивает» жидкость в альвеолярное пространство. Этот механический эффект, также известный как манёвр Мюллера, объяснял причины ИВЛ-ассоциированного острого респираторного дистресс-синдрома до появления современных аппаратов искусственной вентиляции легких и миорелаксантов. При отравлении опиоидами несостоятельность голосовой щели может препятствовать адекватному поступлению воздуха во время вдоха.

1.2.3 Влияние на сердечно-сосудистую систему

Артериолярное и венозное расширение сосудов после применения опиоидов может привести к снижению артериального давления. Брадикардия развивается в результате ассоциированного снижения стимуляции ЦНС. Опиоидная гипотензия также может быть опосредована высвобождением гистамина [190].

Экспериментальные исследования показали, что метадон может влиять на многие параметры сердечной функции. Стимуляция опиоидных рецепторов вызывает отрицательное хронотропное действие, что является предрасполагающим фактором для развития пируэтной тахикардии – *torsade de pointes* (TdP) [123, 160]. Показано,

что метадон связывается с геном специфических калиевых каналов сердца человека (ether-a-go-go hERG) ингибируя ток калиевых каналов внутреннего выпрямления I (HERG) или ток I_{kr} , продлевая тем самым потенциал действия кардиомиоцитов и, следовательно, интервал QT. [166, 170, 171, 176, 183]. Таким образом, метадон удлиняет интервал QT за счет прямого воздействия на мембранный потенциал покоя. Интервал QT представляет собой необходимое время для деполяризации и реполяризации мембран кардиомиоцитов желудочков. Удлинение интервала QT предрасполагает к развитию пируэтной тахикардии – torsade de pointes (TdP) и внезапной остановке сердца [200]. Риск пируэтной тахикардии – torsade de pointes начинается с интервала QT, равного 450 мс, и значительно возрастает при интервале QT > 500 мс. У пациентов с удлинением интервала QT \geq 500 мсек может развиваться трепетание-мерцание предсердий [39, 135, 168].

Метадон также может увеличивать дисперсию интервала QT в дополнение к удлинению интервала QT. Дисперсия интервала QT отражается в разнообразии интервалов QT в 12 отведениях электрокардиограммы (ЭКГ) и указывает на аномальную сердечную реполяризацию [164].

1.2.4 Прочие токсические эффекты

Эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Активация опиоидных рецепторов продольных и кольцевых мышц стенки кишечника ингибирует высвобождение ацетилхолина и простагландинов. В результате замедляется перистальтика кишечника, повышается тонус сфинктера Одди, ингибируется секреция жидкости и электролитов в просвет кишечника и угнетается секреция соляной кислоты в желудке [165]. Застой содержимого в желудке может сохраняться до 12 часов [164].

В литературе описаны случаи, когда быстрое внутривенное введение опиоидных препаратов вызывало у пациентов острую мышечную ригидность, особенно мышц грудной клетки [147, 199]. Ригидность мышц грудной клетки усугубляет гиповентиляцию. Хотя механизм мышечной ригидности неясен, предполагают, что он может быть связан с блокадой дофаминовых рецепторов в базальных ганглиях. Другим постулируемым механизмом считается влияние на γ -аминомасляную кислоту (ГАМК), антагонизм ГАМК и агонизм ионотропного

рецептора глутамата (НМДА). Описаны случаи появления хореоатетоидных движений у лиц принимавших метадон [129].

Стимуляции парасимпатических зрачковых нейронов ядра Эдингера-Вестфала глазодвигательного нерва приводит к развитию миоза. Кроме того, опиоиды увеличивают чувствительность зрачкового констриктора к свету, что повышает чувствительность светового рефлекса. В основе этого симптома лежит свойство опиоидов вызывать гиперполяризацию симпатических нервов и снимать торможение нейронов парасимпатических отделов [164]. Необходимо отметить, что при тяжелых отравлениях может наблюдаться мидриаз в результате вторичных гипоксических изменений головного мозга. Кроме того, присутствие в фальсифицированном героине посторонних веществ (скополамин, атропин) может изменять зрачковые эффекты [158].

В литературе имеются сведения о нарушениях слуха у пациентов, получавших заместительную терапию. Обычно пациенты отмечают потерю слуха в период пробуждения после угнетения сознания [44, 57]. Потеря сознания может сопровождаться вестибулокохлеарными расстройствами, такими как шум в ушах, закладывание ушей и головокружение. Механизм ототоксичности остается неизвестным. Из предполагаемых причин рассматривают ишемию, генетическую предрасположенность, прямую кохлеарную токсичность и гиперчувствительность, которая проявляется при повторном воздействии после периода опиоидной абстиненции [11, 194]. В ряде случаев у пациентов высока вероятность развития синдрома отмены наркотического вещества [30].

1.3 Токсикокинетика

Существуют различные пути поступления диацетилморфина (ДАМ) в организм. Наиболее частый путь поступления при отравлении – это внутривенный. Вследствие высокой растворимости диацетилморфина в липидах, в отличие от морфина, легко преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что обуславливает его мощное наркотическое действие. В головном мозге диацетилморфин деацетируется в неактивный 3-моноацетилморфин (3-МAM) и активный 6-моноацетилморфин (6-МAM), а затем в морфин. И морфин, и 6-моноацетилморфин являются опиоидными агонистами, которые связываются с рецепторами,

расположенными практически во всех отделах головного мозга, а также присутствуют в спинном мозге и в кишечнике. Так как ДАМ быстро подвергается биотрансформации, то время обнаружения его в крови составляет не более 3-7 минут, после чего происходит деацетилирование с образованием 6-МAM, который далее медленно, в течение нескольких часов деацетилируется до морфина и конъюгатов морфина с глюкуроновой кислотой (морфин-6-глюкуронид и морфин-3-глюкуронид) [10, 78]. При этом в моче в течение 1-2 часов после употребления соотношение свободного и конъюгированного морфина составляет 1:3, а в интервале 9-72 часа после употребления – 1:17. Соотношение морфина-3-глюкуронида к морфину-6-глюкуронид составляет 7:1 [187]. Период полувыведения ДАМ составляет 0,2-0,5 часов. В течение 24 часов после введения около 80% героина выводится из организма с мочой в виде морфин-3-глюкуронида, морфина и 6-моноацетилморфина [60]. Пероральный путь введения диацетилморфина редко приводит к отравлению, так как героин, попадая в кровоток через систему портальной вены, практически полностью деацетилируется и преобразуется в морфин. К тому же биодоступность героина при этом пути поступления достаточно низкая – 45,6%. Только при приеме больших доз она повышается до 64,2% [78]. Поэтому этот путь введения актуален при отравлениях вызванных разгерметизацией контейнеров в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) у лиц, занимающихся перевозкой наркотических средств. При ингаляционном способе путем курения или вдыхания героин всасывается через слизистую оболочку полости синуса и сразу поступает в кровоток, минуя систему воротной вены, что обеспечивает быстрое начало наркотического действия и высокую биологическую доступность. О связывании диацетилморфина с белками крови нет данных, но известно, что связь с белками одного из его активных метаболитов – морфина, составляет 20-35%, а объем распределения составляет 3-5 л/кг [60].

Основные пути поступления метадона в организм при остром отравлении – пероральный, внутривенный и внутримышечный, реже ингаляционный. При пероральном пути поступления метадон быстро всасывается и в течение 15-45 минут достигает уровня концентрации в крови, которая может определяться. Пиковая концентрация держится от 2,5 до 4 часов [126]. Основной путь метаболизма метадона окислительная биотрансформация в печени. Метадон N-деметируется до двух активных метаболитов – метадол и норметадол и двух неактивных метаболитов – 2-

этилдин-1,5-диметил-3,3-дифенилпирролидина (EDDP) и 2-этил-5-метил-3,3-дифенил-1-пирролин (EMDP). Основными ферментами, участвующими в N-деметиловании, являются микросомальные монооксигеназы CYP3A4 и CYP2B6. Другие исследования указывают на участие монооксигеназ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2C8. [133, 151, 181]. Метадон является относительно липофильным веществом, вследствие чего широко распространяется по всем тканям организма. Объем распределения составляет 4,0 л/кг (диапазон 1,9-8,0 л/кг). Щелочные свойства метадона и высокая липофильность в значительной степени способствуют его длительному периоду полувыведения – 5-130 ч (в среднем 22 ч) [126]. Большая часть препарата (60-90%) связывается с белками плазмы, преимущественно с альфа-1-кислым гликопротеином. Также установлена связь с альбумином и глобулином [200]. Средняя биодоступность при пероральном приеме метадона – 70-80%, но ряд исследований показали, что эта величина может варьироваться от 36 до 100% [114, 115]. Клиренс метадона в среднем составляет 186 мл/мин, а период полувыведения – 61,8 часов. Метадон и его метаболиты выводятся с мочой и калом, 11% метадона выводится почками, но при подкислении мочи его выведение может увеличиться до 57% [141, 145].

Обобщая особенности токсикокинетики обоих наркотических препаратов важно отметить значительно более длительный период полувыведения и более высокую биодоступность метадона в сравнении с диацетилморфином, что имеет большое клиническое значение.

1.4 Клиническая картина острого отравления опиоидными наркотическими веществами

Несмотря на некоторые отличия, отравления всеми опиоидами характеризуются совокупностью симптомов, составляющих опиоидный синдром – угнетение сознания, снижение частоты и амплитуды дыхательных движений, сердечных сокращений, перистальтики, температуры тела, диаметра зрачков, гипорефлексия [54, 95, 97, 121]. Первым признаком отравления является угнетение дыхания. Постепенно нарастают явления нарушений функции центральной нервной системы, сопорозное или коматозное состояние. Эти изменения являются как следствием прямого влияния опиоидов на ЦНС, так и следствием развившейся гипоксии. Впоследствии данные механизмы реализуются в снижении когнитивно-

мнестических функций пациентов [111]. Практически всегда отмечается узкий, «точечный» зрачок, что служит важным диагностическим критерием. При этом утрачивается и реакция зрачка на свет. При тяжелой и длительной гипоксии зрачок широкий. Спазм сфинктеров мочевого пузыря и желудочно-кишечного тракта приводит к задержке мочеиспускания и дефекации. Отравление может сопровождаться кожным зудом и гиперемией вследствие высвобождения больших доз гистамина. В тяжелых случаях развивается острый респираторный дистресс-синдром – после глубокого угнетения дыхания при восстановлении дыхания (самостоятельно или после введении антагонистов опиоидных рецепторов) через несколько минут или часов развивается гипоксемия, появляются влажные хрипы в легких и пенистая мокрота. Считается, что причиной развития этого синдрома является баротравма альвеол вследствие отрицательного альвеолярного давления при попытке вдоха при замкнутой голосовой щели. Патогенез развития ОРДС при введении налоксона сходен с патогенезом с нейрогенного отека легких, при котором вследствие резкого повышения активности симпатoadреналовой системы и повреждающего действия катехоламинов на миокард, развивается острая левожелудочковая недостаточность [164]. Нередко тяжесть состояния больных с острым отравлением метадонем определяется наличием фоновой инфекционной патологии [19, 96, 117, 118]. Кроме того, острое отравление наркотическим веществом способно изменить клиническую картину, например, хирургической патологии [69]. При прогрессировании заболевания развиваются сердечно-сосудистые нарушения, глубокие поражения головного мозга, полиорганная недостаточность, что при отсутствии интенсивных лечебных мероприятий заканчивается летальным исходом.

1.5 Патогенез гипоксии и способы ее коррекции

В патофизиологии критических состояний, в том числе и при остром отравлении, гипоксия рассматривается как важное звено патологического процесса [56]. Согласно современным представлениями, гипоксия – это типовой патологический процесс, возникающий при недостаточном снабжении тканей организма кислородом, или нарушении его использования в процессах биологического окисления [35]. В настоящее время подробно изучены механизмы

гипоксических повреждений. В первую очередь при гипоксии страдает энергообеспечение клеток, так как кислород в качестве субстрата митохондриальной дыхательной цепи участвует в реакциях аэробного образования энергии. К энергозависимым реакциям относятся формирование мембранного потенциала, транспорт ионов, мышечное сокращение, функция рецепторов, биосинтетические процессы. Отечественные специалисты выделяют несколько стадий гипоксии [58, 60, 89, 116]. Первая стадия (компенсированная) связана с инактивацией НАД-зависимого пути окисления и усилением сукцинатоксидазного пути. Вторая стадия (декомпенсированная) сопровождается подавлением электронтранспортной функции дыхательной цепи в области цитохромов. Результатом первого этапа повреждающего действия гипоксии на клетки становится снижение уровня энергообеспечения метаболических реакций, ацидоз, накопление глутамата во внеклеточном пространстве, деполяризация клеточных мембран. Для второго этапа характерно нарушение гомеостаза ионов кальция, приводящее к активации ряда биохимических механизмов, связанных с деструкцией клеточных элементов. Выброс кальция из внутриклеточных пулов и его накопление в цитозоле приводит к активации цикла арахидоновой кислоты и накоплению вазоактивных веществ: простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов.

Следует отметить, что органы различаются по чувствительности к гипоксии. К высокочувствительным органам относят головной мозг, миокард, почки, печень. Особенно чувствителен к недостатку кислорода головной мозг вследствие высокого потребления кислорода. Различные структуры мозга по-разному устойчивы к гипоксии. В первую очередь нарушаются функции филогенетически более молодых отделов головного мозга: коры полушарий и коры мозжечка. Отсюда следует, что последствия гипоксии для организма в целом определяются степенью повреждения нейронов коры больших полушарий.

Основными потребителями кислорода в клетке являются митохондрии. Реакция митохондрий на гипоксию заключается в ремоделировании цепи переноса электронов, а также активности цикла трикарбоновых кислот (ЦТК). Дыхательная цепь митохондрий была первоначально описана как флавин- и цитохромсодержащие белки во внутреннем матриксе митохондрий [148]. Эта модель предлагает четыре основных комплекса дыхательной цепи, а именно: НАДН-кофермент Q редуктаза

(комплекс I), сукцинат-кофермент Q редуктаза или сукцинатдегидрогеназа (комплекс II), убихинон-цитохром C редуктаза (комплекс III) и цитохром C оксидаза (комплекс IV), случайным образом рассредоточенные в матриксе, будучи связаны окислительно-восстановительными ферментами - коферментом Q (CoQ) и цитохромом C. Активные формы кислорода (АФК), которые появляются из комплексов I, II и III в настоящее время рассматриваются не только как побочный продукт дыхательной цепи, но и как важные медиаторы в физиологической передаче сигналов клетки. При этом производство АФК необходимо строго контролировать, чтобы избежать повреждения митохондриальных и немитохондриальных макромолекул [193]. Каждый комплекс дыхательной цепи адаптируется к гипоксии, заменяя отдельные белки. Используя эту систему, нет необходимости строить целый новый комплекс для адаптации, что делает эти процессы быстрыми, обратимыми и высокоэффективными.

Недостатки в сборке компонентов электрон-транспортной цепи (ЭТЦ), мутации или ее специфическое ингибирование могут увеличить продукцию АФК. Показано, что комплексы I, II и III дыхательной цепи высвобождают O_2^- и H_2O_2 [128]. Чтобы избежать повреждения митохондриальных белков, липидов или дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), используются эффективные защитные механизмы. В частности, митохондриальная или цитозольная супероксиддисмутаза (СОД) диспропорционирует O_2^- и H_2O_2 , в условиях гипоксии происходит ее транскрипционная активация, в результате чего усиливается детоксикация супероксида, но увеличивается производство H_2O_2 . В свою очередь, H_2O_2 эффективно удаляется каталазой системы пероксидаза/глутатионпероксидаза (PRx/GPx) [149]. Тем не менее, АФК могут вызывать посттрансляционную модификацию окислительно-восстановительных белков, например компонентов ЭТЦ. В физиологических условиях АФК играют важную роль в защитных механизмах. Они являются медиаторами различных сигнальных путей, вызывая иммунный ответ и антиоксидантную передачу сигналов, инициируя ответы на повреждение ДНК, влияя на гомеостаз железа, стимулируя апоптоз или сигнализируя о выживании и пролиферации клеток [180]. Высокая скорость продукции АФК вызывает гибель клеток, в то время как умеренные уровни АФК вызывают выработку цитокинов – медиаторов воспаления. Следует отметить, что NAD-связанные дегидрогеназы ЦТК, такие как 2-оксоглутаратдегидрогеназа и пируватдегидрогеназа, являются

потенциальными местами «утечки» электронов и, следовательно, образования АФК [130].

Клетки реагируют на гипоксию, активируя альтернативные пути метаболизма. В частности, адаптация к гипоксии в значительной степени опосредуется факторами, индуцируемыми гипоксией – группа транскрипционных белков, которая реагирует на уменьшение количества кислорода в клетках или на гипоксию (белки HIF). Белки HIF являются ключевыми детерминантами клеточного ответа на гипоксию. В условиях гипоксии белки HIF являются главным регулятором адаптации к низкому содержанию кислорода. После стабилизации они индуцируют множественные гены-мишени, тем самым влияя на промежуточный метаболизм, например, увеличивая экспрессию белков, участвующих в гликолизе и уменьшая кислородзависимые пути путем изменения структуры и активности комплекса ЭТЦ [134]. У млекопитающих известны три изоформы HIF- α , HIF-1 α и HIF-2 α . При нормоксии пролиловые остатки α -субъединицы непрерывно гидроксилируются с помощью пролилгидроксилаз 1-3 (PHD1-3). Эта реакция катализируется набором негемных Fe (II) и 2-оксоглутарат-зависимых диоксигеназ. Во время катализа расщепление молекулярного кислорода сочетается с гидроксилированием HIF, в то время как окислительное декарбоксилирование 2-оксоглутарата дает сукцинат и CO₂. В условиях гипоксии PHD ингибируются, HIF- α стабилизируется, перемещается в ядро, димеризуется со своей соответствующей β -субъединицей и распознает элемент ответа на гипоксию (HRE) в промоторе или энхансере отдельных генов-мишеней, чтобы инициировать его транскрипцию. Метаболиты ЦТК регулируют активность пролилгидроксилазы (PHD): сукцинат, фумарат, пируват, оксалацетат и изоцитрат ослабляют активность PHD и, таким образом, способствуют накоплению субъединиц HIF- α [175]. Напротив, 2-оксоглутарат представляет собой косубстрат для активности PHD. Факторы, индуцируемые гипоксией (HIF) снижают активность ЦТК, индуцируя киназу 1 пируватдегидрогеназы (PDK1) [174]. Пируватдегидрогеназа (PDK1) ингибирует активность пируватдегидрогеназы, снижая уровень ацетил-КоА, который при нормоксии перерабатывается в цитрат и питает ЦТК. Лактатдегидрогеназа (ЛДГА) увеличивается при гипоксии с последующим усилением превращения пирувата в лактат. В свою очередь, лактат стабилизирует HIF. Митохондриальные АФК, особенно H₂O₂, ингибируют активность PHD, тем самым препятствуя деградации HIF

[131]. Быстрое увеличение продукции АФК и, следовательно, ингибирование РНД наблюдалось в течение первых минут гипоксической инкубации, подтверждая стабилизацию НIF в условиях острой гипоксии [161]. Гипоксия также активирует митохондриальную протеазу Lon, которая разрушает митохондриальные белки как часть системы контроля качества митохондриальных белков, тем самым увеличивая продукцию АФК с последующим апоптозом [202]. Также недостаток кислорода вызывает восстановительное карбоксилирование, что также увеличивает производство АФК. Более того, гипоксия вызывает множественные изменения в составе комплексов ЭТЦ. Эти изменения необходимы для сохранения целостности митохондрий в условиях низкого содержания кислорода и предотвращения чрезмерного образования АФК. Большинство изменений происходит внутри комплекса I, доминирующего акцептора электронов, и комплекса IV, облегчая перенос электронов к молекулярному кислороду. Некоторые из этих изменений включают обмен субъединицами в комплексах ЭДЦ, другие модифицируют структуру комплекса. Помимо гипоксии, реоксигенация является триггером продукции АФК. Подробно изучены механизмы окислительного стресса, который развивается в митохондриях при ишемии с последующей реперфузией. При этом происходит окислительный взрыв, который генерируется повышенной активностью сукцинатдегидрогеназы и притоком Ca^{2+} , что приводит к повышению проницаемости митохондриальных мембран. При этом активность комплексов ЭДЦ снижается из-за значительного увеличения АФК, которое является результатом накопления сукцината при ишемии. После реперфузии сукцинат быстро окисляется, что приводит к всплеску АФК, вероятно, за счет обратного транспорта электронов от комплекса II к комплексу I [137]. Увеличение АФК вместе с индуцированным ишемией притоком кальция повышает проницаемость мембран митохондрий, за счет открытия переходной поры проницаемости (РТР), еще больше увеличивая образование АФК, снижая активность ЭДЦ приводя к гибели клетки [167].

Таким образом, гипоксия действует на митохондрии по-разному, изменяет белковый состав цепи переноса электронов, морфологию и число митохондрий. Последствия включают изменение скорости дыхания, изменения митохондриального промежуточного метаболизма и скорректированную повышенную или пониженную способность продуцировать АФК.

При острых отравлениях опиоидами гипоксия является одной из ведущих причин развития необратимых изменений. Гипоксия тканей развивается в результате нарушений внешнего дыхания и гемодинамических нарушений. Одним из самых тяжелых последствий гипоксии является цитотоксический отек головного мозга. Нарушение доставки кислорода к клеткам приводит к ухудшению процессов энергообеспечения. Нейроны особенно чувствительны к развитию энергодефицитных состояний. Аденозинтрифосфат (АТФ) необходим для поддержания нормального трансмембранного ионного градиента. Прекращение энергоснабжения быстро приводит к деполяризации мембран и притоку в нейрон натрия и кальция. Потенциалзависимые кальциевые каналы при этом активируются и в цитозоль входит большое количество кальция. Деполяризация пресинаптических терминалей также приводит к выбросу большого количества возбуждающих медиаторов, особенно глутамата. Активация глутаматергических рецепторов NMDA и α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазопропионовой кислоты (AMPA) рецепторов увеличивает приток в клетки Na^+ и Ca^{2+} . Поступление ионов в клетки сопровождается притоком воды и развитием внутриклеточного отека нейронов. Кальций в клетках активирует многие ферментные системы: протеазы расщепляют актин и другие белки; липазы атакуют клеточные липиды и повреждают мембраны. Большое значение имеет фосфолипаза A2, которая освобождает из клеточных мембран жирные кислоты, такие как арахидоновая кислота. Эта кислота под действием циклооксигеназы и липооксигеназы метаболизируется в простагландины и лейкотриены; побочным продуктом этого процесса являются супероксидные свободные радикалы. Последние в комбинации со свободными радикалами из поврежденных митохондрий приводят к перекисному окислению липидов и повреждению оболочек клеток. Простагландины и лейкотриены также вызывают воспалительный ответ и являются сильными хемотаксическими медиаторами. Образование свободных радикалов в ходе метаболизма арахидоновой кислоты из поврежденных митохондрий и в результате образования пероксинитрита из NO приводит к окислительному повреждению ДНК. Активация эндонуклеаз также вызывает разрушение структуры ДНК. В норме поврежденная ДНК активирует поли-(АДФ-рибозо)-полимеразу (ПАРП), фермент, который участвует в репарации ДНК. При чрезмерном повреждении ДНК ПАРП резко активируется, это может привести к истощению НАД, основы ПАРП. НАД

является важным кофферментом в энергетическом метаболизме и его истощение дополнительно усиливает энергетический дефицит. Образование лактата является дополнительным элементом патофизиологического процесса. Молочная кислота образуется в результате анаэробного гликолиза, который включается при недостатке поступления кислорода. Неизбежное при этом снижение уровня рН способствует ухудшению качества внутриклеточной среды.

Таким образом, многочисленными экспериментальными и клиническими данными установлено, что острые отравления опиоидными наркотическими веществами сопровождаются гипоксическими нарушениями и активацией свободнорадикального окисления.

1.6 Основные направления интенсивной терапии острых тяжелых отравлений опиоидами

В лечении острых отравлений наркотическими средствами ведущую роль играют мероприятия, направленные, прежде всего, на восстановление и поддержание внешнего дыхания [65, 66, 70, 102]. При этом приоритетное значение отводится антидотной терапии. Считается, что применение антидотной терапии зачастую позволяет избежать интубации трахеи и применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В настоящее время используются налоксон, налтрексон и налмефен, которые сходны по своему антагонистическому механизму, но различаются фармакокинетикой. Налтрексон и налмефен имеют более длительную продолжительность действия и обладают хорошей биодоступностью при пероральном приеме. Биодоступность сублингвального налоксона составляет всего 10%. При этом налоксон хорошо усваивается при парентеральном введении, включая внутримышечный, подкожный, эндотрахеальный, интраназальный, интралингвальный и ингаляционный пути. Начало действия препарата при внутривенном введении – через 1-2 минуты; при подкожном – через 5 минут; при интралингвальном введении – 30 секунд; интраназальном – 3-4 минуты; ингаляционном введении – 5 минут; эндотрахеальном введении – 1 минута; при внутримышечном – 6 минут [127, 142]. Объем распределения (V_d) составляет от 0,8 до 2,64 л/кг. [154]. При введении налоксона в дозе 13 мкг/кг у взрослого человека оккупируется приблизительно 50% доступных опиоидных рецепторов. Период

полувыведения налоксона составляет 60-90 минут. Продолжительность действия налоксона составляет приблизительно от 20 до 90 минут и зависит от дозы и способа введения [127, 204].

Налоксон, действуя по механизму конкурентного антагонизма, препятствует связыванию опиоидного наркотика с рецептором. Наибольшим сродством он обладает к μ -рецепторам. Купирование симптомов отравления опиоидами под действием налоксона сопровождается быстрым пробуждением и активацией симпатoadреналовой системы. При этом резко возрастает потребление кислорода и минутная вентиляция легких [169]. Также описано, что введение блокаторов опиоидных рецепторов может привести к опиоидной абстиненции, которая проявляется зевотой, слезотечением, потоотделением, ринореей, пилоэрекцией, мидриазом, рвотой, диареей, миалгией. Также блокада μ -рецепторов может привести к повышению концентрации катехоламинов в плазме крови, что приводит к гипервентиляции, тахикардии и гипертонии [172]. В этих условиях существует вероятность развития сопутствующих осложнений, таких как ишемия миокарда, сердечная недостаточность и повреждение ЦНС [173]. Реже регистрируется развитие делирия и, как правило, у пациентов зависимых от высоких доз опиоидов [155]. Описаны случаи развития ОРДС, артериальной гипертензии и нарушений сердечного ритма при лечении налоксоном. Но достоверной связи развития этих осложнений с введением налоксона не получено [132]. Предполагается, что налоксон, скорее всего, «разоблачает» ОРДС вызванный опиоидом, но не проявившийся из-за опиоид-индуцированной респираторной депрессии пациента. Одним из перспективных направлений ранней диагностики легочных осложнений может являться исследование динамики показателей биоимпедансометрии [17].

В зарубежной литературе даются рекомендации по ведению больных с передозировкой героином, которым вводится налоксон. Введение налоксона показано при частоте дыхания 12 в мин и менее. Считается, что после введения налоксона пациенты должны находиться под медицинским наблюдением в течение двух часов. Этого времени должно быть достаточно, чтобы определить, вернется ли седативное действие и угнетение дыхания. Но безопасность этой практики подвергается сомнению [138]. Хотя фармакокинетика героина и налоксона предполагает потенциальную полезность такой практики, высокая частота использования метадона

вызывает определенную озабоченность. Именно фармакокинетическое несоответствие между налоксоном и метадоном приводит к рецидивирующей опиоидной токсичности (эффект «ренаркотизации») и препятствует широкому внедрению этой программы [205].

В Федеральных клинических рекомендациях определены четкие условия применения налоксона: налоксон можно вводить больному только после восстановления транспорта кислорода. Также рекомендовано учитывать, что период полувыведения некоторых опиоидов, в частности метадона, продолжается до 48 часов, вследствие чего возможно повторное развитие нарушения дыхания после окончания действия препарата. Поэтому больной подлежит длительному наблюдению, несмотря на положительный эффект, полученный после однократного введения антидота. Рекомендованы следующие способы введения и режим дозирования: в/в струйно на физиологическом растворе, в/м, п/к, под язык взрослым – в дозе 0,4-2 мг. Начальная доза 1-2 мкг/кг. Если желаемого эффекта нет, повторно вводят в дозах до 0,1 мг/кг через каждые 2 мин, до появления спонтанного дыхания и восстановления сознания [70].

Помимо антидотной терапии важную роль в лечении острых отравлений опиоидами играют методы детоксикационной терапии: форсированный диурез, гастроэнтеросорбция, фармакологическая стимуляция кишечника, а в тяжелых случаях (кома) приоритетным является кишечный лаваж [62, 70].

Интенсивная терапия острых тяжелых отравлений опиоидами проводится согласно общереаниматологической тактики ведения больных [7, 9, 59]. Наиболее важным мероприятием симптоматической терапии является устранение нарушений дыхания и связанной с этим гипоксии, которое проводится с помощью ИВЛ после интубации трахеи. Для ликвидации нарушения проходимости дыхательных путей вследствие аспирации содержимого желудка проводится санация дыхательных путей. Поддержание гомеостаза заключается в проведении внутривенных инфузий многокомпонентных солевых растворов. Обязательным является коррекция кислотно-основного состояния (КОС), профилактика и лечения отека мозга и легких.

При формировании токсикогипоксической энцефалопатии большое значение имеет введение препаратов, улучшающих мозговое кровообращение, обменные процессы и снижающие последствия гипоксии. В частности, рекомендовано введение

дезагрегантов и препаратов, обладающих антиоксидантным и антигипоксическим действием (глицин, цитофлавин, меглюмина натрия сукцинат, этилметилгидроксипиридина сукцинат), ноотропные препараты (пирацетам, аминалон) [70].

В настоящее время наиболее широко в медицине критических состояний используется цитофлавин, который представляет собой сбалансированный комплекс из двух метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и двух коферментов-витаминов – рибофлавина-монопнуклеотида (витамин В₂) и никотинамида (витамин РР). В условиях гипоксии при резком снижении активности NAD-зависимых ферментов цикла Кребса остро встает необходимость активации альтернативных NAD метаболитических потоков, и прежде всего окисляющего янтарную кислоту сукцинат-дегидрогеназного шунта. Для активации сукцинатдегидрогеназы, которая по своей структуре является железосернистым флавопротеином, используют кофермент – рибофлавина монопнуклеотид (FMN) – витамин В₂. У рибофлавина установлено прямое антигипоксическое действие, связанное с увеличением активности флавинредуктаз и восстановлением уровня макроэргов – аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата. Рибофлавин стимулирует утилизацию сукцината, активируя систему митохондриального транспорта дикарбоновых кислот цикла Кребса через глицеро-фосфатный «челночный» механизм, а янтарная кислота повышает трансмембранный потенциал, стимулируя транспорт рибофлавина через мембраны. Никотинамид является селективным ингибитором образующегося при ишемии фермента поли-АДФ-рибозилсинтетазы, который приводит к дисфункции внутриклеточных белков и последующему апоптозу клеток. Антиоксидантное действие инозина реализуется целым рядом взаимосвязанных метаболитических путей: 1) активацией синтеза NAD в митохондриях из никотинамида, где рибоксин выступает в качестве донора рибозы; 2) стимуляцией анаэробного гликолиза с образованием лактата и NAD⁺; 3) ингибированием фермента ксантиноксидазы и подавлением радикальных процессов. Эффективность цитофлавина показана при многих заболеваниях, в патогенезе которых одну из ключевых ролей играет гипоксия [25, 31, 40, 61, 72, 87].

В приведенном обзоре рассмотрен механизм токсического действия опиоидов, основные клинические симптомы отравлений и патогенез гипоксии. Акцентируется внимание на формировании нарушений транспорта кислорода и свободнорадикальных нарушений как ведущих повреждающих механизмов при острых отравлениях наркотическими веществами, которые необходимо учитывать в первую очередь при оценке тяжести состояния больных, а также требующих незамедлительной и эффективной коррекции. Современные представления о биохимических механизмах клеточной гибели отводят острому энергетическому дефициту очень важное место.

Рассматривая проблему интенсивной терапии острых отравлений опиоидными наркотическими веществами, особое внимание уделено проведению антидотной терапии налоксоном, однако ряд факторов из негативного влияния диктует необходимость тщательного изучения его клинической эффективности и детальной проработки алгоритмов его применения. Развитие постгипоксических осложнений требует назначения эффективной антигипоксической терапии. Среди препаратов данного класса наибольший интерес представляет многокомпонентный препарат из группы субстратных антигипоксантов – цитофлавин, который обладает разнонаправленным механизмом действия (антигипоксическим, антиоксидантным). Поэтому представляется актуальным исследовать лечебную эффективность цитофлавина в интенсивной терапии больных с острым отравлением метадонем.

На наш взгляд, своевременная коррекция нарушений доставки кислорода и связанных с ней метаболических расстройств, эффективная антигипоксическая и антиоксидантная терапия позволит существенно повысить уровень качества интенсивной терапии больных в критическом состоянии с острыми отравлениями наркотическими веществами из группы опиодных наркотиков.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая клиническая характеристика больных

Основной материал исследования составили клинические наблюдения и результаты специального комплексного обследования 137 больных с острыми отравлениями опиоидами: 15 больных с отравлением диацетилморфином и 122 пациента с отравлением метадонем. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев. В исследование включались пациенты, госпитализированные в отделение реанимации и интенсивной терапии №11 Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе».

Критерии включения:

1. Угнетение сознания до уровня комы (8 и менее баллов по шкале комы Глазго).
2. Острая дыхательная недостаточность, требующая искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).
3. Миоз.
4. Обнаружение и идентификация метаболитов диацетилморфина или метадона в моче методом газожидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией низкого разрешения (ГХ/МС) и/или методом высокоэффективной жидкостной хроматографией в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС).
5. Возраст больных от 18 до 63 лет.
6. В исследование не включались больные с нарушением сознания сосудистого или травматического генеза и больные с тяжелой сопутствующей патологией: цирроз печени, туберкулезная инфекция, онкологические и эндокринные заболевания, ВИЧ-патология.

Для решения поставленных задач пациенты были распределены в следующие группы исследования (Таблица 1):

- В первую группу (I группа) были включены пациенты с острым отравлением диацетилморфином – 15 человек: 12 мужчин и 3 женщины. Средний возраст пациентов этой группы составил $25,5 \pm 2,2$ лет;

- Вторую группу (II группа) составили 75 пациентов (72 мужчины и 3 женщины) с острым отравлением метадонном, которые получали базовую терапию, средний возраст пациентов – $43,5 \pm 3,6$ лет;
- В третью группу (III группа) включались пациенты с острым отравлением метадонном, которым на догоспитальном этапе проводилась антидотная терапия налоксоном. В этой группе было 16 пациентов (14 мужчин и 2 женщины) в возрасте $41,1 \pm 3,5$ лет;
- Четвертую группу (IV группа) составили пациенты с острым отравлением метадонном, которым в состав интенсивной терапии был включен комбинированный метаболический препарат, содержащий в своем составе активные компоненты: янтарная кислота – 100 г; рибоксин (инозин) – 20 г; никотинамид – 10 г; рибофлавина мононуклеотид (рибофлавин) – 2 г; N-метилглюкамин (меглумин) – 165 г, натрия гидроксид – 34 г, вода для инъекций до 1 литра (далее по тексту комбинированный препарат). Эту группу составили 31 пациент (28 мужчин и 3 женщины) в возрасте $42,1 \pm 3,4$ лет.

Таблица 1 — Распределение пациентов по группам

Показатель	I группа	II группа	III группа	IV группа
Химико-токсикологическое исследование	Диацетил морфин	Метадон	Метадон	Метадон
Терапия	Базовая терапия	Базовая терапия	Базовая терапия + налоксон	Базовая терапия + цитофлавин
Количество больных, чел.	15	75	16	31
Мужчин, чел., %	12 (80)	72 (96)	14 (87,5)	28 (90,3)
Женщин, чел., %	3 (20)	3 (4)	2 (12,5)	3 (9,7)
Возраст, лет	$25,5 \pm 2,2$	$43,5 \pm 3,6$	$41,1 \pm 3,5$	$42,1 \pm 3,4$

Для каждого случая острого отравления, включенного в исследование по разработанным критериям, оценивались клинические проявления острого периода интоксикации. Данные анамнеза собирались у пациента при восстановлении сознания и/или уточнялись из беседы с ближайшими родственниками. Результаты обследований заносились в разработанную для целей исследования индивидуальную карту обследования больного. Индивидуальная карта обследования больного

содержала следующие разделы: 1) общие сведения – паспортные данные, возраст, рост, вес; 2) анамнестический блок (хронические заболевания, «наркотический» анамнез); 3) «токсикологический блок» – результаты химико-токсикологического исследования биосред; 4) «клинический блок» – характеристика клинических проявлений острого отравления, наличие осложнений, данные объективного осмотра пациента. 5) «лабораторный блок» – данные общеклинического, биохимического и инструментального обследования больных.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе» (17.02.2021 года, протокол №2) с соблюдением Закона о персональных данных РФ.

2.2 Интенсивная терапия

Медицинская помощь больным проводилась согласно федеральным клиническим рекомендациям [70]. Интубация трахеи и ИВЛ в 28% случаев (38 пациентам) проводилась уже на догоспитальном этапе. В остальных случаях респираторная поддержка начинала проводиться в стационарных условиях. Показаниями для начала искусственной вентиляции легких (ИВЛ) были: снижение насыщение кислородом (SO_2) ниже 90%, парциальное давление O_2 в артериальной крови (PaO_2) ниже 60 мм рт. ст., $PaCO_2$ выше 60 мм рт. ст. Для проведения ИВЛ применялись аппараты Hamilton (C1, C2, C3) (Hamilton Medical, Швейцария), Dräger savina (Dräger, Германия), Engstrom caerstation (General Electric, США). С первых минут госпитализации чаще использовали режимы принудительной вентиляция легких (A/C – принудительно–вспомогательная вентиляция легких, CMV – непрерывная принудительная вентиляция легких, IPPV – искусственная вентиляция с перемежающимся положительным давлением, VCV – искусственная вентиляция легких с управлением по объему, PCV – искусственная вентиляция легких с управлением давлением). Выбор между вентиляцией по объему или по давлению зависел от того, какая цель преследуется, максимальное раскрытие альвеол или возможность уберечь альвеолы от баротравмы. Дыхательных объем устанавливался из расчета 6-8 мл/кг. Безопасный дыхательный объем и допустимый уровень давления

выбирался с помощью петли «давление – объем» графического монитора аппарата ИВЛ.

По мере улучшения состояния больных осуществлялся переход на вспомогательные режимы. Вспомогательная вентиляция легких (PSV – вентиляция с поддержкой давлением, ASB – вспомогательное (ассистируемое) спонтанное дыхание, Flow Support – вентиляция с поддержкой потоком) поддерживала спонтанные попытки вдоха пациента. Принудительные аппаратные вдохи полностью отсутствовали.

Следующим этапом восстановления самостоятельного дыхания было применение неинвазивных методов вентиляции (Hi-Flow). Применение этого метода респираторной поддержки возможно было только при условии, что токсикогенная стадия полностью закончена, больной доступен контакту и выполнял команды.

При необходимости проведения длительной ИВЛ (развитие осложнений) больным проводилась принудительно-вспомогательная вентиляция легких (SIMV – синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция или PSIMV – синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция с управлением по давлению). Эти режимы обеспечивали сохранность самостоятельного дыхания (при необходимости, с поддержкой по давлению) и при этом часть «принудительных» вдохов были синхронизированы с попыткой вдоха пациента. В ряде случаев применялись адаптивные «интеллектуальные» режимы ИВЛ - адаптирующаяся вспомогательная вентиляция легких (ASV). Особенностью этих режимов является постоянное интерактивное взаимодействие в системе аппарат-больной с автоматической регулировкой определенных параметров вентиляции для достижения заданной цели.

При аспирационном синдроме больным обязательно проводилась санационная бронхоскопия (в первые часы и, при необходимости, повторно). В этой ситуации режимом выбора была принудительная вентиляция по давлению, с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) с целью раскрытия альвеол [13]. Под контролем газового состава крови подбирались концентрации O_2 во вдыхаемом воздухе (FiO_2).

Немаловажное значение при оказании помощи больным с тяжелыми отравлениями опиоидными наркотическими веществами имела инфузионно-детоксикационная терапия. Для коррекции волевых, метаболических, водно-

электролитных нарушений, улучшения реологических показателей крови, создания гемодилюции (оптимальными считались показатели Ht 35-36%), проводили инфузионную терапию с использованием кристаллоидных растворов (NaCl 0,9%, полиионные растворы, 5-10% растворы глюкозы) и коллоидные растворы в соотношении 1:3. Объемы применяемых растворов зависели от тяжести состояния больного. Коррекция метаболического ацидоза проводилась 4% раствором натрия гидрокарбоната в дозах, соответствующих расчетным на основании общепринятых формул. Для нормализации электролитного баланса и профилактики нарушений ритма сердца, вводили раствор калия хлорида. По показаниям с целью профилактики нарушений ритма сердца и нормализации электролитного баланса вводились глюкозо-солевые растворы – 10% раствор глюкозы 400 мл, калия хлорид 2 г, магния сульфат 0,25 г, инсулин 8 ЕД. Всем больным назначались витамины (аскорбиновая кислота, тиамин бромид, пиридоксин гидрохлорид), антиоксидант (α -токоферола ацетат), неспецифические стимуляторы иммунитета. Глюкокортикоидные препараты применялись внутривенно по показаниям.

С целью дополнительной детоксикации и профилактики гепатоэнтеральной циркуляции всем пациентам проводилась санация ЖКТ. Зондовое промывание желудка (ЗПЖ) выполнялось однократно при поступлении водой комнатной температуры (8-10 литров). После окончания ЗПЖ вводили энтеросорбент (полифепан 1 столовая ложка в 100-150 мл воды).

У 8 больных состояние осложнилось острой недостаточностью кровообращения, что потребовало назначения инотропных и/или вазопрессорных препаратов, реанимационных мероприятий.

При гнойно-септических осложнениях назначались антибактериальные препараты согласно результатам бактериологического исследования биосред.

У трёх пациентов состояние осложнилось развитием судорожного синдрома, что потребовало назначения препаратов из группы производных бензодиазепинов и барбитуровой кислоты.

Отравления метадонем, сопровождавшиеся длительным пребыванием в вынужденном положении со сдавливанием мышечных массивов, зачастую осложнялись синдромом позиционного сдавливания мягких тканей с развитием острой почечной

недостаточности. В этом случае больным проводилась заместительная почечная терапия (в среднем 5-6 сеансов гемодиализа).

Больным IV группы исследования дополнительно к проводимой терапии был назначен комплексный препарат метаболического действия (инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота) по 20 мл в 400 мл глюкозо-инсулиново-калиевой смеси два раза в сутки через 12 часов, внутривенно капельно со скоростью 5 мл/мин. Курс терапии составлял 5 дней.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинические методы исследования

При выполнении работы анализировались данные медицинской документации госпитального и догоспитального этапов лечения.

Больные, включенные в исследование, ежедневно осматривались автором. Использовались общепринятые клинические методы обследования: осмотр, аускультация, перкуссия, пальпация, термометрия тела. Тяжесть комы определяли по шкале Глазго («Glasgo Coma»). Оценка тяжести и динамика состояния пациентов проводилась по шкале АРАСНЕ-II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), которая учитывает газовый и электролитный состав крови, температуру тела, среднее артериальное давление (САД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхательных движений (ЧДД), гематокрит, креатинин, уровень лейкоцитов крови, уровень сознания.

2.3.2 Лабораторная диагностика

При поступлении, на 3-и и 5-е сутки больным проводилось общеклиническое исследование крови на гематологическом анализаторе ХТ-4000i (Sysmex, Япония) и контроль биохимических показателей крови – аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрасфераза (АСТ), мочевины, креатинин, калий, натрий, кальций, лактат, общий белок, глюкоза, КФК на приборе Cobas 6000 (Roche, Германия). Больным также постоянно проводилось мониторирование насыщения гемоглобина кислородом, при помощи пульсоксиметра (SpO₂).

Газовый состав крови и кислотно-основное состояние оценивались на приборе Cobas 6000 (Roche, Германия). Для исследования использовалась артериальная и смешанная венозная кровь. Кровь забиралась из бедренной артерии и подключичной или внутренней яремной вены.

В работе использовался ряд расчетных величин (формулы, приведенные в стандартах National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) [86].

Дыхательный объем:

$$V_T = \frac{V_E}{f} \text{ (л)}, \quad (1)$$

где V_T – дыхательный объем, V_E – минутная вентиляция, f – частота дыхания.

Отношение физиологического мертвого пространства к дыхательному объему (уравнение Бора):

$$\frac{V_D}{V_T} = \frac{P_{aCO_2} - P_{ECO_2 \text{ eq.w.}}}{P_{aCO_2}} \quad (2)$$

где V_D – физиологическое мертвое пространство, P_{aCO_2} – напряжение углекислоты в артериальной крови, $P_{ECO_2 \text{ eq.w.}}$ – напряжение углекислого газа в выдыхаемом воздухе, насыщенном водяными парами.

$$P_{ECO_2 \text{ eq.w.}} = \frac{P_{ECO_2} \cdot P_{IO_2 \text{ eq.w.}}}{P_{IO_2}} \text{ (мм рт. ст; BTPS)}, \quad (3)$$

где P_{ECO_2} – напряжение углекислого газа в выдыхаемом воздухе, $P_{IO_2 \text{ eq.w.}}$ – напряжение кислорода во вдыхаемом воздухе, насыщенном водяными парами, P_{IO_2} – напряжение кислорода во вдыхаемом воздухе.

$$P_{IO_2 \text{ eq.w.}} = \frac{BP - 0,045 \cdot T^2 + 0,84 \cdot T - 16,5}{100} \cdot 20,93 \text{ (мм рт. ст; BTPS)}, \quad (4)$$

где BP – атмосферное давление, $(0,045 \cdot T^2 - 0,84 \cdot T + 16,5)$ – парциальное давление водяного пара, насыщающего воздух при температуре тела пациента – T .

Потребление кислорода:

$$\dot{V}_{O_2} = \frac{P_{IO_2 \text{ eq.w.}} \cdot \dot{V}_E}{S} \cdot \left(1 - \frac{P_{EO_2}}{P_{IO_2}}\right) \cdot \frac{BP - 0,045 \cdot T^2 + 0,84 \cdot T - 16,5}{760 - \left(1 + \frac{T}{273}\right)} \left(\frac{\text{мл}}{\text{мин} \cdot \text{м}^2}; \text{STPD}\right), \quad (5)$$

где \dot{V}_{O_2} – потребление кислорода, BP – атмосферное давления,

$\frac{BP-0,045 \cdot T^2+0,84 \cdot T-16,5}{760-\left(1+\frac{T}{273}\right)}$ – поправка для приведения объема газа к STPD, S – площадь

поверхности тела.

Площадь поверхности тела (формула Костеффа [23]):

$$S = \frac{4 \cdot M + 7}{M + 90} (M^2), \quad (6)$$

где M – масса тела.

Выделение углекислого газа:

$$\dot{V}_{CO_2} = \frac{P_{ECO_2} - P_{IO_2 \text{ eq.w.}} \cdot \dot{V}_E}{P_{IO_2} \cdot S} \cdot \frac{BP-0,045 \cdot T^2+0,84 \cdot T-16,5}{760-\left(1+\frac{T}{273}\right)} \left(\frac{\text{мл}}{\text{мин} \cdot \text{м}^2}; \text{STPD} \right), \quad (7)$$

где \dot{V}_{CO_2} – выделение углекислого газа

Дыхательный коэффициент:

$$RQ = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_{O_2}}. \quad (8)$$

Коэффициент использования кислорода:

$$КИК = \frac{\dot{V}_{O_2} \cdot S}{\dot{V}_E} \cdot \frac{760-\left(1+\frac{T}{273}\right)}{BP-0,045 \cdot T^2+0,84 \cdot T-16,5} (\text{мл/л}). \quad (9)$$

Альвеолярная вентиляция:

$$\dot{V}_A = K \cdot \frac{\dot{V}_{CO_2} \cdot S}{P_{aCO_2}} (\text{л/мин}; \text{BTPS}), \quad (10)$$

где \dot{V}_A – альвеолярная вентиляция, $K = 0,863$, коэффициент перевода объемных величин углекислого газа из STPD в систему BTPS.

Альвеолярное напряжение кислорода:

$$P_{AO_2} =$$

$$\frac{F_{IO_2}}{100} \cdot (BP - 0,045 \cdot T^2 + 0,84 \cdot T - 16,5) - P_{aCO_2} \cdot \left(\frac{F_{IO_2}}{100} + \left(\frac{1 - \frac{F_{IO_2}}{100}}{RQ} \right) \right) (\text{мм рт. ст.}),$$

(11)

где P_{AO_2} – альвеолярное напряжение кислорода, F_{IO_2} – фракционная концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе.

Альвеолярно-артериальная разница по кислороду:

$$A - aP_{O_2} = P_{AO_2} - P_{aO_2} \text{ (ммрт. ст.)}. \quad (12)$$

Фракция шунтируемой крови по P. Lutz [158]:

$$\frac{Q_S}{Q_T} = \frac{A - aP_{O_2} \cdot 0,0031}{P_{AO_2} - P_{\bar{v}O_2} + A - aP_{O_2} \cdot 0,0031}, \quad (13)$$

где Q_S – шунтового кровотока, Q_T – общий легочный кровоток

Артериовенозная разница по кислороду:

$$a - \bar{v}D_{O_2} = C_{aO_2} - C_{\bar{v}O_2} \text{ (мл/л)}, \quad (14)$$

где C_{aO_2} – концентрация кислорода в артериальной крови, $C_{\bar{v}O_2}$ – концентрация кислорода в венозной крови.

Концентрация кислорода в крови:

$$C = 1,39 \cdot [Hb] \cdot \frac{St_{O_2}}{100} + 0,0031 \cdot P_{O_2} \text{ (мл/л)}, \quad (15)$$

где 1,39 – константа Хюфнера, 0,0031 – коэффициент Бунзена, отражающий растворимость кислорода в плазме крови при стандартных условиях.

Состояние центральной гемодинамики оценивали, измеряя минутный объем кровообращения стандартным методом А. Фика. Определялось количество поглощенного больным кислорода в единицу времени, полученное число делилось на разницу в содержании кислорода в артериальной и смешанной венозной крови (из правого желудочка). Содержание кислорода во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе, в артериальной и смешанной венозной крови определялось, используя аппарат Stat Profile Ultra (Nova biomedical, США). Измеряли артериальное давление непрямым методом Н.С. Короткова, центральное венозное давление прямым методом, определяли ЧСС, ЧД.

Следующие показатели получали расчетным способом: сердечный индекс, ударный индекс, общее периферическое сопротивление сосудов, индекс общего

периферического сопротивления сосудов, доставка кислорода, потребление кислорода, коэффициент утилизации кислорода.

Минутный объем кровообращения по А. Фику:

$$Q = \frac{\dot{V}_{O_2} \cdot S}{C_{aO_2} - C_{vO_2}} \left(\frac{\text{л}}{\text{мин}} \right), \quad (16)$$

где \dot{V}_{O_2} – потребление кислорода, S – площадь поверхности тела в м^2 , C_{aO_2} – содержание кислорода в артериальной крови, C_{vO_2} – содержание кислорода в смешанной венозной крови.

Сердечный индекс – показатель, определяемый отношением МОК к поверхности тела исследуемого. Величина СИ является мерой минутной производительности сердца:

$$СИ = \frac{Q}{S} \left(\frac{\text{л}}{\text{мин} \cdot \text{м}^2} \right). \quad (17)$$

Ударный индекс – показатель, определяемый отношением объема крови, выбрасываемого во время каждой систолы к поверхности тела исследуемого. Величина УИ является мерой разовой производительности сердца.

$$УИ = \frac{СИ}{ЧСС} \cdot 1000 \left(\frac{\text{мл}}{\text{м}^2} \right), \quad (18)$$

где ЧСС – частота сердечных сокращений.

Индекс общего периферического сопротивления сосудов – показатель, характеризующий общее сопротивление всей сосудистой системы выбрасываемому сердцем потоку крови.

$$ИОПСС = \frac{САД - ЦВД}{СИ} \cdot 80 \left(\frac{\text{дин} \cdot \text{с}}{\text{см}^5 \cdot \text{м}^2} \right), \quad (19)$$

где САД – среднее системное артериальное давление, ЦВД – центральное венозное давление, коэффициент 80 переводит давление и объем в $\text{дин} \cdot \text{с} / \text{см}^5$.

Среднее системное артериальное давление:

$$САД = ДАД + \frac{1}{3} \cdot ПД (\text{ммрт. ст.}), \quad (20)$$

где ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое давление.

Доставка кислорода – показатель, отражающий количество кислорода, доставляемого к капиллярам за 1 мин:

$$D_{O_2} = CI \cdot C_{\alpha O_2} \left(\frac{\text{мл}}{\text{мин} \cdot \text{м}^2}; STPD \right). \quad (21)$$

Коэффициент утилизации кислорода отражает долю поглощаемого тканями кислорода из капиллярного русла или баланс между доставкой и потреблением кислорода:

$$KVO_2 = \frac{\dot{V}_{O_2}}{\dot{D}_{O_2}} \cdot 100 (\%). \quad (22)$$

2.3.3 Химико-токсикологическое исследование

Обязательным условием включения больных в исследование было проведение химико-токсикологического исследование и обнаружение в биосредах больного метадона или 6-моноацетилморфина. Химико-токсикологическое исследование включало в себя предварительные и подтверждающие методы. [18, 34, 85, 88, 94, 101, 113].

Предварительный метод исследования осуществлялся с помощью иммунохроматографических экспресс-тестов (полосок) (ООО «Фактор-Мед», Россия) на присутствие метадона и опиатов. Чувствительность тест-систем на метадон и опиаты (морфин) – 300 нг/мл. Следует отметить, что иммунохроматографические экспресс-тесты относятся к предварительным методам исследования и могут давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты исследования. Поэтому обязательным условием включения больных в исследование была идентификация наркотических средств методом газожидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией низкого разрешения (ГХ/МС). В спорных случаях исследование проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографией в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Для газовой хроматографии использовали газовый хроматограф, соединенный с моноквадрупольным масс-спектрометром (Shimadzu, Япония). Для обработки результатов применяли систему обработки хромато-масс-спектральной информации AMDIS и подтверждали идентификацию компонентов с помощью библиотеки масс-спектров NIST11. Для

проведения жидкостной хроматографии использовали модульный жидкостный хроматограф Nexera XR с tandemным масс-спектрометром LCMS-8050 (Shimadzu, Япония).

2.3.4 Инструментальные методы исследования

Для контроля лечения и диагностики осложнений больным проводилось инструментальное обследование: при поступлении и в динамике – спиральная компьютерная томография (СКТ), рентгенографическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, электрокардиография (ЭКГ). При наличии показаний (аспирация желудочным содержимым) больным проводилась санационная фибробронхоскопия (ФБС).

2.3.5 Методы статистической обработки

Данные карт обследования пациентов вносились в единую базу данных. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 10.0 (Tibco, США).

Перед началом анализа эмпирические распределения переменных были испытаны на согласие с законом нормального распределения по критерию Смирнова-Колмогорова. Проверка показала, что часть параметров не отклоняется от нормального распределения, часть – отклоняется, поэтому сравнительный анализ проводился с помощью непараметрических методов, которые не требуют нормальности распределения.

Оценки полученных количественных показателей представлены в виде:

Me [25%; 75%], где Me – медиан, 25% – 1-й квартиль, 75% – 3-й квартиль.

Оценки полученных качественных показателей представлены в виде частот и долей встречаемости признака.

Оценка значимости различий проводилась с помощью непараметрических методов: между независимыми группами она проводилась при помощи U-критерия Манна-Уитни; между зависимыми (внутри одной группы) – при помощи критерия Вилкоксона.

Для сравнения качественных признаков в независимых группах использовался χ^2 критерий – для оценки частоты появления признака, который работает при $n > 5$.

Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ОПИОИДАМИ (ДИАЦЕТИЛМОРФИНОМ И МЕТАДОНОМ)

3.1 Особенности клинической картины острых отравлений опиоидами

С целью определения особенностей клинической картины острых отравлений метадоном в исследовании были сопоставлены основные клинические параметры пациентов с отравлением диацетилморфином (I группа) и пациентов с отравлением метадоном (II группа) (Таблица 2).

Таблица 2 — Сравнительный межгрупповой анализ основных клинических показателей больных с отравлением диацетилморфином (I группа, n = 15) и метадоном (II группа, n = 75)

Показатель	I группа	II группа	p-уровень значимости
Возраст, лет	37 [35; 43]	34 [30; 39]	$7,628 \times 10^{-2}$
Пол муж/жен, чел.	12/3	72/3	$8,250 \times 10^{-1}$
Шкала Глазго, баллы	6 [6; 7]	7 [6; 7]	$3,181 \times 10^{-1}$
Продолжительность комы, час	4 [3; 5]	14 [6; 36]	$5,975 \times 10^{-5}$
Среднее АД мм рт. ст.	80 [76,6; 83,3]	66,5 [53,3; 73,3]	$3,595 \times 10^{-4}$
АРАСНЕ II, баллы	12 [11; 14]	15 [12; 18]	$4,800 \times 10^{-2}$
ИВЛ, час	5 [4; 8]	23 [9; 96]	$2,647 \times 10^{-4}$
Продолжительность лечения в ОРИТ, сут.	2 [2; 3]	4 [3; 9]	$1,114 \times 10^{-7}$
Продолжительность лечения, сут.	3 [3; 4]	7 [4; 14]	$7,329 \times 10^{-7}$
<i>Примечание:</i> данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]); сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни, χ^2			

По половозрастным характеристикам группы сопоставимы – в обеих группах преобладают пациенты мужского пола трудоспособного возраста. Уровень сознания при поступлении в группу больных с отравлением диацетилморфином был угнетен до 6 [6; 7] баллов по шкале Глазго, в группе больных с отравлением метадоном до 7 [6; 7] баллов, при этом при отравлении метадоном отмечалось более продолжительное угнетение сознания ($p = 5,975 \times 10^{-5}$) и в среднем составляло 14 [6; 36] часов, тогда как при отравлении диацетилморфином кома длится в среднем 4 [3; 5] часа.

Для больных с отравлением метадонном характерно снижение артериального давления – среднее АД 66,7 [53,3; 73,3] мм рт. ст., что достоверно ниже значений больных в группе с отравлением диацетилморфином ($p = 3,595 \times 10^{-4}$).

Угнетение дыхательного центра при острых отравлениях опиоидами приводит к острой дыхательной недостаточности, что требовало проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Продолжительность ИВЛ при отравлении метадонном составляла 23 [9; 96] часа, что достоверно отличается ($p = 2,647 \times 10^{-4}$) от продолжительности ИВЛ у больных с отравлениями диацетилморфином – 5 [4; 8] часов.

Состояние больных с отравлением метадонном при поступлении было более тяжелым, что подтверждалось оценкой состояния больных по шкале АРАСНЕ II, которая составила 12 [11; 14] баллов в группе с отравлением диацетилморфином и 15 [12; 18] баллов в группе с отравлением метадонном ($p = 4,800 \times 10^{-2}$). Продолжительность лечения в ОРИТ при отравлении метадонном составляла 4 [3; 9] дня, при отравлении диацетилморфином 2 [2; 3] дня ($p = 1,114 \times 10^{-7}$). Из стационара пациенты с отравлением метадонном выписывались в среднем через – 7 [4; 14] дней, при отравлении диацетилморфином через 3 [3; 4] дня ($p = 7,329 \times 10^{-7}$).

Также исследование показало, что острые отравления метадонном чаще сопровождались осложнениями со стороны различных органов и систем (Таблица 3).

Таблица 3 — Особенности клинического течения заболевания у больных с острым тяжелым отравлением диацетилморфином (I группа, n = 15) и метадонном (II группа, n = 75)

Осложнение	I группа	II группа	p-уровень значимости
Синдром позиционного сдавления, чел. (%)	-	10 (13,3)	$1,358 \times 10^{-1}$
Рабдомиолиз, чел. (%)	-	2 (2,7)	$2,642 \times 10^{-1}$
Острое повреждение почек, чел. (%)	-	15 (20)	$2,205 \times 10^{-1}$
Интубация трахеи на догоспитальном этапе, чел. (%)	2 (13,3)	23 (30,7)	$1,736 \times 10^{-1}$
Пневмония, чел. (%)	2 (13,3)	24 (32)	$1,476 \times 10^{-1}$
Аспирационный синдром, чел. (%)	-	9 (12)	$1,596 \times 10^{-1}$
Отек мозга, чел. (%)	-	18 (24)	$3,629 \times 10^{-1}$
Ренаркотизация, чел. (%)	-	18 (24)	$3,490 \times 10^{-2}$
Острая сердечно-сосудистая недостаточность, чел. (%)	-	4 (5,3)	$3,629 \times 10^{-1}$
Клиническая смерть на догоспитальном этапе и раннем госпитальном этапе, чел. (%)	-	4 (5,3)	$0,186 \times 10^{-1}$

Осложнение	I группа	II группа	p-уровень значимости
Летальный исход, чел. (%)	-	15 (20)	$5,919 \times 10^{-2}$
<i>Примечание:</i> сравнение качественных показателей – χ^2 с поправкой Бонферрони			

Наиболее частые осложнения встречались со стороны мочевыделительной системы. К острому повреждению почек приводило позиционное сдавление мышечных тканей, которое развивалось в 13,3% случаев острых отравлений метадонем, реже (2,7%) системный рабдомиолиз. В наиболее тяжелых случаях развивалась острая почечная недостаточность. В исследуемой группе больных с отравлением диацетилморфином данные осложнения не развивались.

Больным, включенным в исследование, в связи с развитием острой дыхательной недостаточности требовалась ИВЛ, при этом часто интубация трахеи проводилась еще на догоспитальном этапе – в 30,7% случаев при отравлениях метадонем и в 13,3% случаев при отравлении диацетилморфином. Пневмония возникла у 24 больных (32%) с острым отравлением метадонем и у 2 больных (13,3%) с отравлением диацетилморфином. Часть пневмоний развивалась на фоне аспирационного синдрома. Аспирационный синдром был диагностирован у 9 больных с острым отравлением метадонем (12%). У 18 больных с отравлением метадонем (24%) при проведении спиральной компьютерной томографии (СКТ) головного мозга был выявлен отек головного мозга.

Одной из особенностей отравлений метадонем является вероятность повторного угнетения дыхания и сознания – «ренаркотизация», что обусловлено токсикокинетическими особенностями метадона. В исследуемой группе больных с отравлением метадонем ренаркотизация отмечалась у 18 больных, что составило 24% и достоверно отличалось от группы больных с острым отравлением диацетилморфином ($p = 3,490 \times 10^{-2}$).

Следует отметить достаточно большую группу пациентов с отравлением метадонем, у которых развивалась острая недостаточность кровообращения, что в ряде случаев приводило к острой остановке кровообращения и клинической смерти на догоспитальном и раннем госпитальном этапах (5,3%). Летальным исходом завершилось 20% отравлений метадонем, тогда как в группе пациентов с отравлением диацетилморфином летальных исходов не было ($p = 5,919 \times 10^{-2}$).

Таким образом, установлено, что при остром отравлении метадонном в отличие от острого отравления диацилморфином отмечалось более тяжелое состояние уже с момента поступления, что подтверждалось достоверно более высокими значениями показателей шкалы АРАСНЕ II, низкими значениями среднего артериального давления, более продолжительным периодом коматозного состояния и периодом проведения ИВЛ, развитием синдрома ренаркотизации, что отразилось в достоверно более длительном периоде пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и продолжительности лечения в целом. При исследовании особенностей клинического течения при отравлении метадонном отмечали развития таких жизнеугрожающих осложнений как отек-набухание головного мозга, явления острой недостаточности кровообращения, аспирационный синдром, пневмония, острое повреждение почек вследствие системного рабдомиолиза и/или синдрома позиционного сдавления. Особо следует отметить высокий риск развития «ренаркотизации» при отравлениях метадонном, что может привести к недооценке тяжести острого отравления и прогрессированию развития жизнеугрожающих осложнений.

3.2 Основные изменения клинико-биохимических показателей крови при острых отравлениях опиоидами

При острых отравлениях опиоидами выявлен ряд неспецифических изменений в общеклиническом анализе крови (Таблица 4).

Таблица 4 — Сравнительный межгрупповой анализ общеклинических показателей крови при поступлении у больных с отравлением диацилморфином (I группа, n = 15) и метадонном (II группа, n = 75)

Показатель	Норма	I группа	II группа	p-уровень значимости
HGB, г/л	130-160	134 [125; 150]	137 [121; 151]	$7,127 \times 10^{-1}$
HCT, %	37-51	40,2 [37,4; 46]	38 [34,1; 45]	$2,837 \times 10^{-1}$
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,0-5,6	3,54 [3,12; 4,15]	4,42 [3,87; 4,87]	$6,426 \times 10^{-3}$
WBC, $\times 10^9/л$	4-9	7,15 [5,4; 14,4]	11,7 [8,25; 15,48]	$7,400 \times 10^{-2}$
PLT, $\times 10^9/л$	180-320	238 [188; 320]	165 [136; 214]	$6,313 \times 10^{-3}$

Показатель	Норма	I группа	II группа	p-уровень значимости
СОЭ, мм/ч	2-10	25 [14; 33]	21 [13; 31]	$2,307 \times 10^{-3}$
<i>Примечание:</i> данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]); сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони				

Уровень эритроцитов в группе пациентов с отравлением диацетилморфином был ниже нормальных значений и значений пациентов с отравлением метадонном ($p = 6,426 \times 10^{-3}$). В обеих группах у части больных был повышен уровень лейкоцитов, но в группе с отравлением метадонном таких пациентов было больше. В группе пациентов с отравлением метадонном была отмечена тромбоцитопения ($p = 6,313 \times 10^{-3}$). В обеих группах была значительно увеличена скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (в I группе 25 [14; 33] мм/ч; во II группе 21 [13; 31] мм/ч). При отравлении диацетилморфином СОЭ было достоверно выше относительно значений группы пациентов с отравлением метадонном ($p = 2,307 \times 10^{-3}$).

При биохимическом исследовании крови пациентов с отравлениями опиоидами также был выявлен ряд изменений (Таблица 5).

Таблица 5 — Сравнительный межгрупповой анализ биохимических показателей крови при поступлении у больных с отравлением диацетилморфином (I группа, n = 15) и метадонном (II группа, n = 75)

Показатель	Норма	I группа	II группа	p-уровень значимости
Глюкоза, ммоль/л	3,05-6,38	6,4 [5,13; 8,9]	6,3 [4,9; 8,6]	$8,370 \times 10^{-1}$
АЛТ, Ед/л	0-31	82 [58; 124]	68,7 [33; 154,8]	$5,588 \times 10^{-1}$
АСТ, Ед/л	0-31	56 [28; 84]	79,5 [35,2; 258,3]	$1,481 \times 10^{-1}$
Общий билирубин, мкмоль/л	8,5-20,5	15,5 [10,4; 19,2]	12,6 [9,2; 16,5]	$2,466 \times 10^{-1}$
Общий белок, г/л	64-83	58,3 [49,8; 68,9]	71,5 [65,5; 78]	$1,647 \times 10^{-4}$
Мочевина, ммоль/л	1,7-8,3	7,6 [5,6; 9,8]	7 [5; 9,4]	$5,406 \times 10^{-1}$
Креатинин, мкмоль/л	60-120	73,6 [49,2; 110,5]	103 [83; 153]	$2,658 \times 10^{-3}$
Калий, ммоль/л	3,5-5,1	4,32 [3,64; 5,35]	4,09 [3,64; 4,54]	$4,883 \times 10^{-1}$
КФК, Ед/л	0-142	250 [102; 508]	685 [254; 1953]	$1,129 \times 10^{-2}$

Показатель	Норма	I группа	II группа	p-уровень значимости
Лактат, ммоль/л	0,6-1,4	2 [1,3; 2,5]	3,7 [3,4; 4,9]	$1,182 \times 10^{-8}$
Осмолярность, ммоль/л	295-302	303,1 [297; 320]	282,7 [277; 297]	$5,020 \times 10^{-5}$
<i>Примечание:</i> данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]); сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони				

У большей части пациентов с острыми отравлениями опиоидами при поступлении отмечалось повышение уровня глюкозы крови. В группе больных с отравлением метадонном у 33 больных (44%) отмечалась гипергликемия, в группе больных с отравлением диацетилморфином у 8 больных (53%) уровень глюкозы был повышен. При этом у 9 больных с отравлением метадонном (13%) при поступлении была гипогликемия.

Для больных с отравлением опиоидами отмечали умеренное повышение печеночных ферментов – аланинаминотрансфераза (АЛТ) при отравлении диацетилморфином 82 [58; 124] Ед/л, при отравлении метадонном 68,7 [33; 154,8] Ед/л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) при отравлении диацетилморфином 56 [28; 84] Ед/л, при отравлении метадонном 79,5 [35; 258] Ед/л. При этом уровень билирубина был в пределах нормы.

У больных с отравлением диацетилморфином была отмечена гипопроотеинемия ($p = 1,647 \times 10^{-4}$), тогда как при отравлении метадонном уровень белка был в пределах нормы.

При отравлении метадонном у значительной части больных был повышен уровень креатинина ($p = 2,658 \times 10^{-3}$), что определялось наличием синдрома позиционного сдавления и системного рабдомиолиза у пациентов этой группы исследования. По этой же причине в группе пациентов с отравлением метадонном был значительно повышен уровень креатинфосфокиназы ($p = 1,129 \times 10^{-2}$).

Острая дыхательная недостаточность при отравлениях опиоидами приводила к тяжелым гипоксическим нарушениям, что проявлялось повышением уровня лактата. При отравлении метадонном лактат был достоверно выше ($p = 1,182 \times 10^{-8}$), чем при отравлении диацетилморфином. Гипоосмолярность в группе больных с отравлением метадонном свидетельствовала о более тяжелых метаболических нарушениях, чем в группе больных с отравлением диацетилморфином ($p = 5,020 \times 10^{-5}$).

3.3 Изменения газового состава и кислотно-основного состояния крови при острых отравлениях опиоидами

Нарушения функции внешнего дыхания, связанные с механизмами действия опиоидов приводили к существенным изменениям газового и кислотно-основного состояния крови (Таблица 6).

Таблица 6 — Сравнительный межгрупповой анализ показателей газового состава и кислотно-основного состояния крови у больных с отравлением диацетилморфином (I группа, n = 15) и метадоном (II группа, n = 75) при поступлении

Показатель	Контрольная группа	I группа	II группа
<i>Артерия</i>			
pO ₂ , мм рт. ст.	97,65 [95,50; 99,15]	70,2 [67,2; 74,6] ^{##}	65,2 [59,4; 71,2] ^{##}
pCO ₂ , мм рт. ст.	35,55 [33,50; 37,15]	45,6 [40,3; 62,3] ^{##}	52,5 [44,4; 64,5] ^{##}
SO ₂ , %	98,0 [96,5; 99,0]	91,6 [89,6; 93,2] ^{##}	87,08 [82,1; 90,8] ^{##}
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	23,6 [22,4; 25,5]	25,1 [23,4; 30,3]	23,5 [19,9; 27,5]
BE-V, ммоль/л	2,00 [-1,15; 2,50]	0,1 [-3,09; 3,03]	-3,1 [-7,78; 0,9] ^{##}
BE-ECF, ммоль/л	1,00 [-0,70; 1,60]	-0,5 [-3,06; 3,45]	-2,96 [-8,64; 1,44] ^{##}
pH артерия	7,44 [7,41; 7,46]	7,35 [7,25; 7,43] [#]	7,24 [7,19; 7,31] ^{##}
<i>Примечание:</i> Данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%;75%]). Сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; отличие с контрольной группой [#] – p < 0,05; ^{##} – p < 0,01			

При острых отравлениях опиоидами одним из основных проявлений являлись нарушения газового и кислотно-основного состояния и газового состава артериальной и смешанной венозной крови. Нарушения функции внешнего дыхания, связанные с механизмами действия опиоидов приводили к гипоксемии, что подтверждалось достоверно более низкими значениями pаO₂ в исследуемых группах, по сравнению с данными контрольной группы (p = 1,844 × 10⁻³ в I группе и p = 7,508 × 10⁻³ во II группе) и гиперкапнии – повышение pаCO₂ (p = 1,110 × 10⁻³ в I группе и p = 5,117 × 10⁻⁶ во II группе). Повышение pаCO₂ при нормальных значениях HCO₃⁻ свидетельствовали о развитии дыхательного ацидоза в обеих группах. При этом во II группе значения BE-V и BE-ECF были достоверно ниже значений контрольной группы (p = 1,644 × 10⁻³ и p = 1,100 × 10⁻²), что свидетельствует о наличии нарушений метаболического компонента в виде ацидоза в этой группе исследования. Это возможно послужило причиной более

низких значений рНа крови во II группе, отличия от контрольной группы были существенные ($p = 2,907 \times 10^{-8}$). Значения I группы отличалась от значений контрольной группы менее выраженным снижением ($p = 3,323 \times 10^{-2}$).

Таким образом, в I группе были отмечены явления только дыхательного ацидоза, тогда как во II группе исследования изменения рНа крови были обусловлены нарушениями респираторного и метаболического компонентов.

3.4 Состояние кислородтранспортной системы у больных с острыми отравлениями опиоидами

При исследовании состояния кислородтранспортной системы при острых отравлениях опиоидными наркотическими веществами были выявлены существенные нарушения, отмечаемые в изменениях показателей, отражающих респираторный, циркуляторный и тканевой компоненты транспорта кислорода (Таблица 7).

Таблица 7 — Показатели газообмена в легких больных с отравлением диацетилморфином (I группа, n = 15) и метадоном (II группа, n = 75)

Показатель	Контрольная группа	I группа	II группа
FiO ₂	21	35 [30; 35] ^{##}	45 [40; 50] ^{**##}
Vd/Vt	0,34 [0,27; 0,375]	0,72 [0,67; 0,75] ^{##}	0,67 [0,57; 0,75] ^{##}
V _A , л/мин; ВTPS	3,95 [3,65; 4,1]	2,12 [1,69; 2,4] ^{##}	2,08 [1,7; 2,83] ^{##}
V _A /Qt	0,8 [0,705; 0,915]	0,73 [0,54; 0,87]	0,62 [0,46; 1,15]
RQ	0,76 [0,665; 0,82]	0,77 [0,73; 0,9]	1,13 [0,81; 2,5] ^{**##}
Qsp/Qt	3,4 [2,75; 5,85]	17,8 [14,5; 22,2] ^{##}	29,4 [21,4; 41,4] ^{**##}
РАО ₂ , мм рт. ст.	99,95 [98,3; 101]	66,55 [56,91; 76,31] ^{##}	90,8 [76,4; 111,1] ^{**}
AaDO ₂ , мм рт. ст.	8,37 [6,8; 9,55]	10,1 [6,73; 14,5]	20,9 [11,6; 41,6] ^{** ##}
PaO ₂ /РАО ₂	0,8 [0,75; 0,9]	0,87 [0,76; 0,91]	1,04 [0,85; 1,35] ^{##}
PaO ₂ /FiO ₂	452,25 [435,3; 475,4]	207,4 [188,9; 246] ^{##}	176,8 [146; 201] ^{**##}

Примечание: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%;75%]); Сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; отличие между I и II группой * – p < 0,05; ** – p < 0,01; с контрольной группой # – p < 0,05; ## – p < 0,01

Следует отметить, что все исследуемые больных находились на ИВЛ в связи с наличием острой дыхательной недостаточности (ОДН), чаще центрального генеза (как следствие механизма действия опиоидных наркотических веществ). С целью

коррекции гипоксемии фракция вдыхаемого кислорода при остром отравлении диацетилморфином составляла 35 [30; 35]%, тогда как в группе с острым отравлением метадоном с целью поддержания кислородтранспортной функции крови содержание кислорода приходилось повышать до 45 [40; 50]%, что отразилось в достоверном отличии значений этого показателя в исследуемой группе ($p = 6,300 \times 10^{-5}$).

В дыхательном компоненте, на фоне проводимой ИВЛ, в обеих группах отмечали нарушения газообменных функций легких, что проявлялось изменениями показателей, отражающих вентиляцию, диффузию и перфузию в легких. Изменения показателей отмечали в увеличении функционального мертвого пространства к дыхательному объему (V_d/V_t) без межгрупповых отличий ($p = 5,100 \times 10^{-2}$), но с достоверным снижением по сравнению с контрольной группой ($p = 2,257 \times 10^{-6}$ в I группе и $p = 8,343 \times 10^{-7}$ во II группе). Снижение объема альвеолярной вентиляции (V_A) без межгрупповых отличий ($p = 1,577 \times 10^{-1}$), но с достоверным снижением по сравнению с контрольной группой ($p = 6,129 \times 10^{-6}$ в I группе и $p = 1,687 \times 10^{-5}$ во II группе). Нарушение диффузионных способностей легких характеризовалось повышением альвеолярно-артериальной разницы ($AaDO_2$) по кислороду с достоверно более высоким показателем во II группе исследования (межгрупповые отличия составили $p = 2,293 \times 10^{-6}$, отличие от контрольной группы $p = 5,273 \times 10^{-7}$), тогда как в I группе $AaDO_2$ не отличалась от значений контрольной ($p = 4,235 \times 10^{-1}$). Во II группе отмечали снижение отношения напряжения кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода (PaO_2/FiO_2) с достоверными отличиями от I группы ($p = 5,034 \times 10^{-6}$) и от контрольной группы ($p = 3,031 \times 10^{-11}$) (Таблица 7).

При сравнительном анализе показателей респираторного компонента выявлены отличия, отражающие более выраженные нарушения диффузионной способности легких у больных II группы. Выявленные нарушения приводили к более выраженному повышению доли легочного шунтирования (Q_{sp}/Q_t), которое у больных с острым отравлением метадоном составило 29,48% [21,44; 41,46] против 17,9% [14,51; 22,21] ($p = 2,478 \times 10^{-3}$) пациентов I группы.

Вышеперечисленные изменения вызывали снижение парциального давления кислорода в артериальной крови, более выраженное во II группе с достоверным межгрупповым отличием ($p = 3,884 \times 10^{-6}$). Следует отметить, что в группе с острым

отравлением диацетилморфином снижение кислорода в артериальной крови было достоверно ниже контрольной группы.

В циркуляторном компоненте транспорта кислорода в обеих группах отмечено при поступлении снижение сердечного выброса (Q) и ударного индекса (УИ) без достоверных межгрупповых отличий ($p = 9,525 \times 10^{-1}$ и $p = 3,546 \times 10^{-1}$ соответственно), но с достоверным снижением сердечного индекса относительно контрольной группы в I группе ($p = 7,713 \times 10^{-3}$). О начале срыва циркуляторной компенсации при гипоксии говорит выраженное снижение доставки кислорода к тканям в обеих исследуемых группах ($p = 5,788 \times 10^{-5}$ и $p = 6,424 \times 10^{-7}$), без достоверных межгрупповых отличий ($p = 3,063 \times 10^{-1}$). В I исследуемой группе отмечали повышение индекса общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС) с достоверными отличиями от контрольной группы ($p = 1,204 \times 10^{-2}$) (Таблица 8). Данное изменение было связано, вероятно, с компенсаторной реакцией системы кровообращения на гипоксическое поражение.

Таблица 8 — Показатели центральной гемодинамики больных с отравлением диацетилморфином (I группа, n = 15) и метадоном (II группа, n = 75)

Показатель	Контрольная группа	I группа	II группа
Q, л/мин	4,98 [4,275; 5,5]	3,03 [1,99; 4,36] ^{##}	4,03 [3,17; 5,41]
УИ, мл/м ²	39,65 [36,4; 43,3]	23,64 [15,9; 30,6] ^{##}	26,29 [19,2; 36,2] ^{##}
ИОПСС, дин·с/(см ⁵ · м ²)	2476 [2132; 2777]	3698 [2568; 4977] ^{##}	2211 [1660; 2652]
СИ, л/(мин · м ²)	2,9 [2,4; 3,3]	1,7 [1,18; 2,46] ^{##}	2,29 [1,83; 3,02] ^{##}
DO ₂ , мл/(мин · м ²)	530,4 [512,9; 540]	302,1 [212,9; 409] ^{##}	345,8 [244,7; 456] ^{##}
<i>Примечание:</i> данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]); сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; отличие с контрольной группой ^{##} – $p < 0,01$			

Изменения респираторного и объемного компонентов транспорта кислорода у больных с острыми отравлениями опиоидными наркотическими веществами приводили к снижению доставки кислорода к тканям, что, в свою очередь, проявлялось изменениями показателей, отражающих степень гипоксии тканей. Уже с момента поступления показатели кислородного баланса организма и тканевого компонента свидетельствовали о наличии гипоксии у всех больных с острыми тяжелыми отравлениями опиоидными наркотическими веществами (Таблица 9).

Таблица 9 — Показатели тканевого компонента транспорта кислорода больных с отравлением диацетилморфином (I группа, n = 15) и метадонем (II группа, n = 75)

Показатель	Контрольная группа	I группа	II группа
КИК, мл/л	37,4 [36,6; 38,0]	26,96 [19,25;28,5] ^{##}	19,54 [18,39;21,1] ^{***}
VO ₂ , мл/(мин · м ²)	155,6 [124,5; 170,5]	121,5 [92,6;151,1]	84,6 [80,9;90,7] ^{***}
КУО ₂ , %	28,7 [24,6; 33,4]	39,87 [32,42;52,8] ^{##}	26,47 [18,64;34,1] ^{**}
AvDO ₂ , мл/л	52,3 [50,8; 53,6]	66,43 [54,88;96,0] ^{##}	36,14 [28,23;46,7] ^{***}
<i>Примечание:</i> данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]); сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; отличие между I и II группой ^{**} – p < 0,01; с контрольной группой ^{##} – p < 0,01			

Во II группе зафиксировано достоверное снижение потребления кислорода (VO₂) относительно контрольной и I групп исследования ($p = 5,226 \times 10^{-10}$ и $p = 3,715 \times 10^{-7}$). Коэффициент использования кислорода (КИК) в обеих группах был снижен относительно контрольных значений ($p = 2,282 \times 10^{-6}$ и $p = 3,030 \times 10^{-11}$), но во II группе этот показатель был достоверно ниже и значений I группы ($p = 1,187 \times 10^{-4}$). Артерио-венозная разница по кислороду (avDO₂) во II группе существенно отличалась в сторону более низких значений ($p = 2,158 \times 10^{-6}$ и $p = 2,293 \times 10^{-6}$), что свидетельствовало о наличии гипоксии у данной категории больных уже с момента поступления в стационар (Таблица 9). Коэффициент утилизации кислорода (КУО₂) отражает отношение потребления кислорода к его доставке. В группе больных с острым отравлением метадонем он был без достоверных отличий от нормальных значений, что было связано с низкими значениями потребления кислорода, и с низкими значениями доставки кислорода к тканям, и в данном случае коэффициент утилизации кислорода не являлся показательным. В группе с диацетилморфином отмечали достоверное повышение показателя ($p = 1,341 \times 10^{-2}$), что отражало несоответствие потребностей тканей в кислороде к его доставке к тканям, значения показателя были достоверно отличны от показателей II группы ($p = 4,886 \times 10^{-2}$).

При проведении сравнительного межгруппового анализа было выявлено, что у пациентов с острым отравлением метадонем выраженность показателей, отражающих глубину гипоксии тканей, была более существенна, нежели в группе больных с острым отравлением диацетилморфином. Во II группе больных отмечали более

выраженное снижение потребления кислорода, коэффициента использования кислорода, артериовенозной разницы по кислороду.

Таким образом, при сравнительном анализе показателей респираторного, объемного и тканевого компонентов установлено, что при остром отравлении метадонном были отмечены более выраженные нарушения респираторного, объемного и тканевого компонентов транспорта кислорода. В свою очередь, данные нарушения определяли более тяжелое состояние больных при поступлении, более тяжелое клиническое течение и большее количество неблагоприятных исходов химической травмы. Также наличие более тяжелых гипоксических поражений определяли резкое увеличение развития жизнеугрожающих осложнений со стороны центральной нервной системы (ЦНС), системы дыхания, сердечно-сосудистой системы и мочевыделительной систем. На наш взгляд, помимо мер интенсивной терапии, направленной на поддержание систем жизнеобеспечения и максимально быстрого удаления токсического агента, не менее важным являлись коррекция перенесенной и переживаемой гипоксии. Основным поражающим фактором при острых отравлениях опиоидными наркотическими веществами является развитие гипоксии, приводящей к тяжелым метаболическим расстройствам, которые впоследствии определяют тяжесть клинического течения и исходы острых отравлений.

Резюме

Проведенное исследование показало, что острые тяжелые отравления опиоидами сопровождались глубоким угнетением сознания с развитием острой дыхательной недостаточности, что приводило к тяжелым гипоксическим нарушениям (гипоксемия, гиперкапния, нарушения углеводного обмена). Отравления метадонном характеризовались более тяжелым клиническим течением (продолжительное угнетение сознания с ОДН, низкое среднее артериальное давление) и более тяжелым состоянием больных по АРАСНЕ II, чем при отравлении диацетилморфином. Отравления метадонном отличались наличием тяжелых осложнений: пневмония, синдром позиционного сдавления и рабдомиолиз с развитием острой почечной недостаточностью (ОПН), отек головного мозга, судороги. Отличительной особенностью отравления метадонном явилось развитие эффекта «ренаркотизации», которые не встречались при тяжелых отравлениях диацетилморфином. Проведенное

исследование показало наличие тяжелых метаболических нарушений при отравлении метадонном – гиперлактатемия, азотемия. В группе больных с острыми отравлениями опиоидами также отмечали более низкие значения рН за счет метаболического (более выраженного в группе больных с острым отравлением метадонном) и респираторного компонентов, а также гипоксемию. В свою очередь, тяжелое течение острого отравления метадонном и развитие осложнений приводило к более длительному лечению больных в отделении реанимации.

ГЛАВА 4 ПРИМЕНЕНИЕ АНТИДОТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ МЕТАДОНОМ

4.1 Особенности клинического течения острого отравления метадонном при использовании антидотной терапии налоксоном

С целью выявления особенностей клинического течения острого отравления метадонном при использовании в терапии антидотного препарата налоксон, мы сравнили основные клинические и лабораторные данные группы пациентов с отравлением метадонном, которым налоксон не вводился (II группа) с группой пациентов, которым на догоспитальном этапе с целью купирования острой дыхательной недостаточности вводился налоксон в дозе 0,4 мг внутривенно (III группа) (Таблица 10).

Таблица 10 — Сравнительный межгрупповой анализ основных клинических показателей у больных с отравлением метадонном (II группа) и больных с отравлением метадонном, которым на догоспитальном этапе проводилась антидотная терапия (III группа)

Показатель	II группа	III группа	p-уровень значимости
Продолжительность ИВЛ, ч	23 [9; 96]	87 [24; 276]	$5,200 \times 10^{-2}$
Продолжительность комы, ч	14 [6; 36]	60 [20,5; 186]	$2,112 \times 10^{-2}$
Длительность госпитализации в ОРИТ, сут.	4 [3; 9]	10 [5; 14,5]	$1,448 \times 10^{-2}$
<i>Примечание:</i> данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]); сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони			

В III группе время пребывания больных в коме составило 60 [20,5; 186] часов, что достоверно больше ($p = 2,112 \times 10^{-2}$), чем во II группе – 14 [6; 96] часов. Также этим больным требовалась более длительная ИВЛ – 87 [24; 276] часов, что привело к более длительному пребыванию больных этой группы в отделении реанимации ($p = 1,448 \times 10^{-2}$). Анализ основных клинических данных показал, что течение острого отравления метадонном, осложненного острой дыхательной недостаточностью, тяжелее у больных, которым на догоспитальном этапе вводился налоксон.

Исследование показало, что использование налоксона при тяжелом остром отравлении метадонном приводило к ряду серьезных осложнений (Таблица 11).

Таблица 11 — Особенности течения заболевания у больных с острым отравлением метадонном (II группа, n = 75) и у больных с острым отравлением метадонном, которым на догоспитальном этапе проводилась антидотная терапия (III группа, n = 16)

Показатель	II группа	III группа	p-уровень значимости
Отек мозга, чел. (%)	18 (24)	7 (43,7)	$4,000 \times 10^{-2}$
Судорожный синдром, чел. (%)	-	3 (18,75)	1,000
Острая сердечно-сосудистая недостаточность, чел. (%)	4 (5,3)	2 (12,5)	$2,970 \times 10^{-1}$
Пневмония, чел. (%)	24 (32)	11 (68,8)	$6,373 \times 10^{-3}$
Аспирационный синдром, чел. (%)	9 (12)	5 (31,3)	$4,401 \times 10^{-2}$
Интубация трахеи на догоспитальном этапе, чел. (%)	23 (30,7)	5 (31,3)	$9,636 \times 10^{-1}$
Острое повреждение почек, чел. (%)	15 (20)	4 (25,1)	$6,941 \times 10^{-1}$
Синдром позиционного сдавления, чел. (%)	10 (13,3)	2 (12,5)	$9,291 \times 10^{-1}$
Рабдомиолиз, чел. (%)	2 (2,7)	-	1,000
Ренаркотизация, чел. (%)	18 (24)	7 (43,75)	$6,527 \times 10^{-1}$
Клиническая смерть на догоспитальном этапе и раннем госпитальном этапе, чел. (%)	4 (5,3)	-	1,000
Летальный исход, чел. (%)	15 (20)	4 (25)	$6,569 \times 10^{-1}$
<i>Примечание:</i> сравнительный межгрупповой анализ – χ^2			

При использовании налоксона было отмечено более частое развитие аспирационного синдрома – в 31,3% случаев ($p = 4,401 \times 10^{-2}$). Это, возможно, привело к повышению частоты развития нозокомиальной пневмонии в этой группе больных, которая осложнила заболевание в 68,8% случаев отравлений в III группе больных и в 32% случаев отравлений во II группе ($p = 6,373 \times 10^{-3}$). Существенное влияние на течение заболевания оказало достоверно более частое развитие отека головного мозга и пневмонии. В III группе больных отек головного мозга развился у 25% больных, во II группе только у 5,3% больных ($p = 4,000 \times 10^{-2}$). Введение налоксона не повлияло на частоту развития других осложнений. Летальных исходов в группе без использования налоксона отмечено 15 случаев (20%), в группе с использованием налоксона 4 случая (25%), достоверных отличий по уровню летальности между исследуемыми группами выявлено не было ($p = 6,569 \times 10^{-1}$). Важным клиническим отличием явилось более частое развитие синдрома

«ренаркотизации» в группе больных с использованием налоксона. В группе больных с острым отравлением метадонном он отмечалась в 24% случаев (18 пациентов), в группе больных с острым отравлением метадонном с использованием налоксона в 43,75% случаев (у 7 больных).

Таблица 12 — Особенности течения заболевания у больных с острым тяжелым отравлением метадонном (II группа, n = 75) и у больных с острым тяжелым отравлением метадонном, которым на догоспитальном этапе проводилась антидотная терапия (III группа, n = 16)

Показатель	Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
АРАСНЕ II, баллы	II	15 [12; 18]	6 [4; 11] ^{^^}	7 [5; 13] ^{^^}
	III	16 [10,5; 18,5]	10 [5; 14,5] ^{^^}	6,5 [5; 8] ^{^^}
	p-уровень	$9,250 \times 10^{-1}$	$2,993 \times 10^{-1}$	$3,67 \times 10^{-1}$
Шкала комы Глазго, баллы	II	7 [6; 7]	12 [8; 14] ^{^^}	11 [6; 14] ^{^^}
	III	7 [5,5; 8]	8,5 [7,5; 13] ^{^^}	11,5 [9; 14] ^{^^}
	p-уровень	$4,177 \times 10^{-1}$	$3,099 \times 10^{-1}$	$3,49 \times 10^{-1}$
Среднее АД, мм рт. ст.	II	66,7 [53,3; 73,3]	85,7 [76,7; 90] ^{^^}	83,3 [73,3; 90] ^{^^}
	III	76,7 [71,7; 85]	86,7 [85; 93,3] ^{^^}	93,3 [87,7; 93,3] ^{^^}
	p-уровень	$3,003 \times 10^{-1}$	$9,053 \times 10^{-1}$	$5,45 \times 10^{-2}$
ЧСС, уд/мин	II	90 [80; 100]	85 [80; 95]	90 [85; 100]
	III	96 [84; 100]	93,5 [82; 101,5]	89,5 [80; 95]
	p-уровень	$6,833 \times 10^{-1}$	$4,348 \times 10^{-1}$	$1,37 \times 10^{-1}$
<i>Примечание:</i> данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]); сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; внутригрупповые отличия, [^] – p < 0,05 от исходных данных, ^{^^} – p < 0,01 от исходных данных.				

На фоне интенсивной терапии отмечалась положительная динамика по уровню сознания. В обеих группах больных оценка сознания по шкале Глазго на 3-и и 5-е сутки заболевания показала достоверное улучшение относительно исходных значений (p = $4,791 \times 10^{-12}$ во II группе и p = $4,286 \times 10^{-3}$ в III группе) (Таблица 12). Но у больных III группы значения по шкале комы Глазго на 3-й день заболевания составили 8,5 [7,5; 13] баллов, что было существенно ниже значений больных II группы – 12 [8; 14] баллов. Также на 3-и сутки выявлено отличие групп по шкале АРАСНЕ II – 6 [4; 11] баллов во II группе и 10 [5; 14,5] баллов в III группе.

Таким образом, в ходе проведения настоящей работы было установлено, что использование антидотной терапии на догоспитальном этапе приводило к увеличению длительности пребывания больных в коматозном состоянии, увеличению длительности ИВЛ и более длительному пребыванию больных этой группы в отделении реанимации. Также было выявлено, что при использовании антидотной терапии отмечали более частое развитие аспирационного синдрома и явлений острой недостаточности кровообращения. Вероятно, что данные факты были связаны с механизмами действия налоксона на фоне развившейся тяжелой гипоксии. Пробуждающее действие налоксона на фоне несостоятельности кислородтранспортной системы приводило к резкому повышению потребностей тканей в кислороде и, в итоге, срыву адаптивных механизмов. Также использование налоксона увеличивало вероятность развития синдрома «ренаркотизации», что было обусловлено несоответствием времени действия антидота и наркотического опиоидного вещества. При этом создаваемое «мнимое благополучие» приводило к недооценке тяжести состояния больного и к прогрессированию жизнеугрожающих осложнений со стороны ЦНС, системы дыхания, сердечно-сосудистой системы.

4.2 Динамика клинико-биохимических показателей крови у больных с острым отравлением метадонем при применении антидотной терапии

В клиническом анализе крови выявлены изменения в обеих группах исследования (Таблица 13).

Таблица 13 — Динамика общеклинических показателей крови у больных с отравлением метадонем (II группа, n = 75) и больных с отравлением метадонем, которым на догоспитальном этапе проводилась антидотная терапия (III группа, n = 16)

Показатель	норма	Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
HGB, г/л	130-160	II	137 [121; 151]	124 [113; 134] ^^	125 [103; 134] ^^
		III	140,5 [116; 150]	124 [104; 141] ^^	111,5 [100; 127]
		p-уров	$9,128 \times 10^{-1}$	2,763	$1,59 \times 10^{-1}$
HCT, %	37-51	II	38 [34,1; 45]	36,1 [33,6; 41,2] ^^	35,7 [32; 41,2] ^^
		III	43,8 [34,4; 48,9]	38,1 [32,2; 43,95] ^^	34,65 [28,2; 41,9]
		p-уров	$2,828 \times 10^{-1}$	2,714	$7,25 \times 10^{-1}$

Показатель	норма	Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,0-5,6	II	4,42 [3,87; 4,87]	3,65 [3,37; 4,15] ^{^^}	3,85 [3,25; 4,36] ^{^^}
		III	4,33 [3,61; 5,08]	3,79 [3,28; 4,3]	3,31 [2,94; 4,01] ^{^^}
		p-уров	$8,757 \times 10^{-1}$	2,110	$9,70 \times 10^{-2}$
WBC, $\times 10^9/л$	4-9	II	11,7 [8,25; 15,4]	11,2 [7,87; 14,5]	12,2 [8,52; 15,4]
		III	10,6 [7,86; 15,3]	11,4 [8,86; 14,5]	13,8 [11,8; 15,9]
		p-уров	$6,843 \times 10^{-1}$	2,275	$1,01 \times 10^{-1}$
PLT, $\times 10^9/л$	180-320	II	165 [136; 214]	160 [136; 190]	160 [130; 212]
		III	200 [148,5; 254]	231 [155; 330]	249 [185; 328]
		p-уров	$1,472 \times 10^{-1}$	$2,740 \times 10^{-2}$	$4,83 \times 10^{-3}$
СОЭ, мм/ч	2-10	II	21 [13; 31]	23 [16; 30]	30 [18; 35]
		III	22 [16; 36]	27 [14,5; 35]	22,5 [14; 41]
		p-уров	$2,426 \times 10^{-1}$	1,806	$3,49 \times 10^{-1}$
<i>Примечание:</i> данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]); сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; сравнительный внутригрупповой анализ – критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони; внутригрупповые отличия, [^] – $p < 0,05$ от исходных данных; ^{^^} – $p < 0,01$ от исходных данных					

Уровень гемоглобина, эритроцитов и гематокрита достоверно снизился в обеих группах относительно исходных значений на 3-и сутки ($p = 3,540 \times 10^{-4}$ во II группе; $p = 5,000 \times 10^{-3}$ в III группе) и на 5-е сутки ($p = 3,890 \times 10^{-2}$ во II группе; $6,100 \times 10^{-2}$ в III группе). Уровень лейкоцитов и СОЭ при поступлении у больных в обеих группах превышали нормальные значения – лейкоциты во II группе $11,7 [8,25; 15,48] \times 10^9/л$, в III группе $10,65 [7,86; 15,37] \times 10^9/л$; СОЭ во II группе 21 [13; 31] мм/ч, III группе 22 [16; 36] мм/ч. В III группе больных отмечалась тенденция к увеличению уровня лейкоцитов на 5-е сутки заболевания, что было связано с развитием нозокомиальной пневмонии у 68,8% больных. Отличие уровня тромбоцитов больных II и III группы было достоверным ($p = 2,740 \times 10^{-2}$) на 3-и сутки заболевания и на 5-е сутки ($p = 4,83 \times 10^{-3}$).

При сравнении биохимических показателей крови обращало на себя внимание изменение ряда важных показателей (Таблица 14).

Таблица 14 — Динамика биохимических показателей крови у больных с отравлением метадонном (II группа, n = 75) и больных с отравлением метадонном, которым на догоспитальном этапе проводилась антидотная терапия (III группа, n = 16)

Показатель	Норма	Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Глюкоз ммоль/л	3,05-6,38	II	6,3 [4,9; 8,6]	5,64 [4,9; 6,65]	5,23 [4,29; 7,2]
		III	5,37 [4,71; 7,36]	6,75 [5,16; 8,46]	5,23 [4,7; 6,3]
		p-уров.	$3,562 \times 10^{-1}$	$4,865 \times 10^{-1}$	$7,53 \times 10^{-1}$
Общий белок, г/л	64-83	II	71,5 [65,5; 78]	63,5 [55,2; 70,3] ^{^^}	59,2 [51,7; 68,2] ^{^^}
		III	64,45 [56,6; 70,9]	60,7 [54,6; 64,9]	56,65 [47,7; 60,3] ^{^^}
		p-уров.	$7,258 \times 10^{-3}$	1,126	$3,17 \times 10^{-1}$
АЛТ, Ед/л	0-31	II	68,7 [33; 154,8]	66,4 [41,2; 195]	65,1 [36,1; 256,3]
		III	61,8 [39,8; 102]	49,6 [30,2; 94,6]	82,6 [54; 145]
		p-уров.	$6,427 \times 10^{-1}$	$7,479 \times 10^{-1}$	$7,74 \times 10^{-1}$
АСТ, Ед/л	0-31	II	79,5 [35,2; 258]	63,4 [35,2; 156]	56,7 [34; 155]
		III	69,7 [28,8; 151]	69,5 [44,7; 180]	61,1 [45,3; 85,3]
		p-уров.	$2,186 \times 10^{-1}$	1,084	$8,24 \times 10^{-1}$
Мочевина, ммоль/л	1,7-8,3	II	7 [5; 9,4]	6,8 [5,2; 11,6]	6,8 [5,2; 11,6]
		III	9,35 [7,65; 11,3]	8,3 [5,35; 9,9]	7,3 [5,65; 7,9]
		p-уров.	$3,562 \times 10^{-2}$	2,565	$1,73 \times 10^{-1}$
Креатинин, мкмоль/л	60-120	II	103 [83; 153]	93 [76; 154]	90 [72; 152]
		III	113 [94,5; 203]	108,05 [69; 182]	104 [69; 182] ^{^^}
		p-уров.	$5,488 \times 10^{-1}$	2,975	$1,51 \times 10^{-1}$
КФК, Ед/л	0-142	II	685 [254; 1953]	524 [225; 1523] ^{^^}	522 [221; 1443] ^{^^}
		III	633 [254; 1850]	437 [196; 1650]	337 [156; 1270]
		p-уров.	$8,267 \times 10^{-1}$	1,636	$4,33 \times 10^{-2}$
Лактат, ммоль/л	0,6-1,4	II	3,7 [3,4; 4,9]	3,1 [2,6; 3,4] ^{^^}	1,9 [1,2; 3,5] ^{^^}
		IIIa	5,27 [3,15; 7,5]	3,1 [2,45; 4,65]	2,72 [2,02; 5,2] ^{^^}
		p-уров.	$2,029 \times 10^{-1}$	$8,183 \times 10^{-1}$	$8,17 \times 10^{-1}$
Калий, ммоль/л	3,5-5,1	II	4,09 [3,64; 4,54]	4,1 [3,67; 4,54]	4,15 [3,56; 4,54]
		III	4,4 [3,98; 6,21]	4,16 [3,52; 4,84]	4,07 [3,69; 4,5]
		p-уров.	$6,883 \times 10^{-2}$	$2,900 \times 10^{-1}$	$8,60 \times 10^{-1}$
Осмолярность, мосм/л	292 ± 5	II	282 [277; 297]	288,5 [280; 297]	287,7 [282; 299]
		III	313 [304; 320]	306, [297; 315]	306 [301; 313]
		p-уров.	$2,152 \times 10^{-6}$	$3,509 \times 10^{-4}$	$1,00 \times 10^{-3}$

Примечание: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]); сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; внутригрупповые отличия, ^ – p < 0,05 от исходных данных, ^^ – p < 0,01 от исходных данных

Отмечались достоверно более низкие значения общего белка в III группе больных ($p = 7,258 \times 10^{-3}$). На 3-и сутки во II группе общий белок достоверно снизился ($p = 3,650 \times 10^{-4}$). На 5-е сутки достоверное снижение общего белка отмечено в обеих группах ($p = 2,000 \times 10^{-4}$ и $p = 4,340 \times 10^{-2}$).

Уровень внутрипеченочных ферментов оставался повышенным в течение 5-и дней исследования в обеих исследуемых группах. В обеих группах были пациенты с острым повреждением почек, что отразилось в достаточно высоких значениях уровня креатинина и мочевины на протяжении всего периода исследования без достоверного отличия между группами. Отличительной особенностью биохимического анализа крови больных с острым отравлением метадоном явилось повышение уровня креатинфосфокиназы. Высокие значения фермента сохранялись в обеих группах на протяжении 5-и дней исследования, несмотря на положительную динамику по снижению этого показателя ($p = 5,530 \times 10^{-2}$ во II группе, $p = 1,520 \times 10^{-2}$ в III группе).

При сравнении такого важного показателя метаболического обмена как лактат крови обратило на себя внимание более высокое значение этого показателя в III группе больных (5,27 [3,15; 7,5] ммоль/л) по сравнению со II группой (3,7 [3,4; 4,9] ммоль/л). В динамике во II группе больных уровень лактата достоверно снизился относительно исходных величин на 3-и сутки ($p = 3,650 \times 10^{-5}$) и 5-й день ($p = 3,756 \times 10^{-5}$). В III группе больных на 3-и сутки нет достоверного снижения уровня лактата ($p = 1,250 \times 10^{-1}$) и на 5-е сутки значения лактата крови оставались выше нормы, несмотря на достоверное снижение относительно исходных значений.

Измерение осмолярности показало разнонаправленные изменения в группах – гипоосмолярность во II группе больных (282 [277; 297] мосм/л) и гиперосмолярность в III группе (313 [304; 320] мосм/л) ($p = 2,152 \times 10^{-6}$).

Таким образом, при исследовании клинико-биохимических показателей во II и III исследуемых группах установлено снижение уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита в обеих группах относительно исходных значений на 3-и и 5-е сутки исследования, наличие лейкоцитоза и увеличение СОЭ при поступлении, а также наличие тромбоцитопении в обеих исследуемых группах.

При исследовании биохимических показателей у больных III группы отмечалась склонность к гипопроотеинемии с дальнейшим снижением, отмечалось повышение уровня внутрипеченочных ферментов в обеих группах, показателей азотистого обмена,

повышение уровня креатинфосфокиназы. Особо хотелось отметить более высокие значения лактата у больных, у которых использовалась антидотная терапия, причем без достоверного снижения в динамике. В группе с использованием налоксона отмечали достоверное повышение осмолярности крови.

4.3 Изменения газового состава и кислотно-основного состояния крови у больных с острым отравлением метадонном при применении антидотной терапии налоксоном

Применение антидотной терапии отразилось на ряде показателей газового и кислотно-основного состава крови больных (Таблица 15).

Таблица 15 — Динамика показателей газового состава и кислотно-основного состава крови у больных с острым отравлением метадонном (II группа, n = 75) и больных с отравлением метадонном, которым на догоспитальном этапе проводилась антидотная терапия (III группа, n = 16)

Показатель	Контрольная группа	Группы	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
pH	7,44 [7,41; 7,46]	II	7,24 [7,19; 7,31] ^{##}	7,41 [7,37; 7,42] ^{^^}	7,42 [7,4; 7,45] ^{^^}
		III	7,31 [7,16; 7,4] ^{##}	7,36 [7,33; 7,45] ^{^^}	7,41 [7,36; 7,45] ^{^^}
p _a CO ₂ , мм рт. ст.	35,5 [33,5; 37,1]	II	52,5 [44,4; 64,5] ^{##}	42,3 [39,2; 45,4]	39,8 [36,2; 42,7]
		III	48,1 [42,85; 56,8] ^{##}	45,55 [39,55; 56,1]	38,35 [35,2; 39,8]
p _a O ₂ , мм рт. ст.	97,6 [95,5; 99,1]	II	65,2 [59,4; 71,2] ^{##}	75,2 [67,1; 84,6]	84,5 [76,6; 88,2]
		III	72,15 [63,4; 82,8] ^{##}	74,9 [70,05; 81,1]	81,6 [74,3; 101,3]
SO ₂ , %	98,1 [96,5; 99,0]	II	87,08 [82,1; 90,8] ^{##}	93,59 [91,4; 95,49]	95,15 [94,42; 96,15]
		III	90,97 [84,6; 93,7] ^{##}	93,21 [91,74; 94,37]	94,9 [93,65; 97,39]
HCO ₃ , ммоль/л	23,6 [22,4; 25,1]	II	23,56 [19,92; 27,57]	26,9 [23,9; 29,4] ^{*^^}	25,39 [23,89; 28,59]
		III	23,38 [17,93; 29,4]	26,9 [22,9; 33,9] [*]	23,97 [21,88; 25,99]
BE-B, ммоль/л	2,00 [-1,15; 2,50]	II	-3,1 [-7,78; 0,9] ^{##}	2,08 [-0,33; 5,2]	1,85 [-0,14; 4,33] ^{^^}
		III	-3,62 [-9,44; 3,69]	2,78 [-1,44; 7,2]	-0,22 [-2,44; 2,16]
BE-ECF, ммоль/л	1,00 [-0,70; 1,60]	II	-2,96 [-8,64; 1,44] ^{##}	1,54 [-1,63; 5]	0,78 [-1,3; 4,19]
		III	-3,88 [-9,63; 3,79]	1,97 [-2,77; 7,86]	-1,24 [-2,98; 1,31]

Показатель	Контрольная группа	Группы	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
SBC, ммоль/л	24,0[22,5;24,8]	II	21,9 [18,1; 25,9]	26,3 [24,7; 28,9]	25,9 [24,2; 28,1] ^{^^}
		III	21,3 [17,1; 27,4]	26,83 [23,7;30,2]	24,2 [22,9; 26,8]
<i>Примечание:</i> данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]); сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; межгрупповые отличия между II и III группой * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; с контрольной группой # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; внутригрупповые отличия, ^ – $p < 0,05$ от исходных данных, ^^ – $p < 0,01$ от исходных данных					

Смещение рН крови в сторону ацидоза отмечалось при поступлении в обеих группах (II группа – контроль $p = 2,908 \times 10^{-8}$; III группа – контроль $p = 3,290 \times 10^{-3}$) без достоверных отличий между группами ($p = 2,146 \times 10^{-1}$). Изменения дыхательного компонента газового состава крови проявлялись гипоксемией и гиперкапнией – отличие между II группой и контрольной группой было достоверным по показателю p_aO_2 ($p = 1,469 \times 10^{-9}$) и по показателю p_aCO_2 ($p = 9,719 \times 10^{-9}$), отличия между III группой и контрольной также были достоверными по показателю p_aO_2 ($p = 1,469 \times 10^{-9}$) и по показателю p_aCO_2 ($p = 1,838 \times 10^{-3}$). При поступлении HCO_3 в обеих группах не отличался от контрольной группы, что доказывает дыхательный генез снижения рН. На 3-и сутки заболевания отмечалось компенсаторное повышение этого показателя у части больных в обеих группах (3-й квартиль во II группе 29,4 ммоль/л; в III группе 33,9 ммоль/л). О дыхательном компоненте ацидоза свидетельствовали корреляционные связи между рН и pCO_2 в артериальной и венозной крови (во II группе $r_{(pH-pCO_2)} = 0,55$, в III группе $r_{(pH-pCO_2)} = 0,68$).

4.4 Изменения состояния кислородтранспортной системы у больных с острым отравлением метадонном при применении антидотной терапии налоксоном

Все исследуемые больные находились на ИВЛ в связи с наличием острой дыхательной недостаточности, как правило, смешанного генеза (центральной и паренхиматозной). Однако при сравнительном анализе исследуемых групп нами были отмечены более выраженные нарушения кислородтранспортной системы у больных, на догоспитальном этапе у которых имело место использование антидотной терапии (Таблица 16).

Таблица 16 — Динамика показателей газообмена у больных с острым отравлением метадонном (II группа, n = 75) и больных с отравлением метадонном, которым на догоспитальном этапе проводилась антидотная терапия (III группа, n = 16)

Показатель	Контрольная группа	Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
FiO ₂	21	II	45 [40; 50] ^{##}	21 [21; 40] ^{**}	21 [21; 40] ^{**}
		III	50 [42,5; 50] ^{##}	40 [40; 50] ^{**}	40 [21; 50] ^{**}
Vd/Vt	0,34 [0,27; 0,37]	II	0,67 [0,57; 0,75] ^{##}	0,6 [0,4; 0,65] ^{***^}	1,1 [0,45; 1,7] ^{***^}
		III	0,72 [0,66; 0,77] ^{##}	0,74 [0,68; 0,77] ^{**}	0,78 [0,72; 0,8] ^{***^}
V _A , л/мин; ВTPS	3,95 [3,65; 4,1]	II	2,08 [1,7; 2,83] ^{##}	2,9 [2,31; 4,3] ^{**^}	3,56 [1,7; 4,7] ^{***^}
		III	2,2 [1,59; 2,44] ^{##}	1,69 [1,58; 2,26] ^{**}	1,56 [1,1; 1,82] ^{**}
V _A /Qt	0,8 [0,705; 0,915]	II	0,62 [0,46; 1,15] ^{**}	0,9 [0,49; 1,57] ^{***^}	1,3 [0,81; 2,04] ^{**^}
		III	0,45 [0,28; 0,73] ^{##**}	0,29 [0,14; 0,63] ^{**}	0,29 [0,23; 0,36] ^{***^}
RQ	0,76 [0,665; 0,82]	II	1,13 [0,81; 2,5] ^{##}	1,81 [0,97; 3,6] ^{**}	2,34 [1,28; 3,4] ^{***^}
		III	1,15 [0,86; 1,42] ^{##}	0,95 [0,78; 1,34] ^{**}	0,8 [0,71; 0,94] ^{***^}
Qsp/Qt, %	3,4 [2,75; 5,85]	II	29,48 [21,4; 41,5] ^{##}	18,8 [12,8; 23,5] ^{**}	16,4 [13,9; 19,7]
		III	33,7 [24,3; 49,9] ^{##}	30,05 [22,6; 46,1] ^{**}	16,6 [10,8; 26,6]
P _A O ₂ , мм рт. ст.	99,95 [98,3; 101]	II	90,8 [76,4; 111,1]	99,7 [80,8; 112,6] ^{**}	108,4 [100; 114,9] ^{***^}
		III	82,9 [69,7; 92] ^{##}	64,3 [46,32; 85,92] ^{**}	52,15 [23,85; 57,81] ^{***^}
AaDO ₂ , мм рт. ст.	8,37 [6,8; 9,55]	II	20,9 [11,7; 41,7] ^{##}	17,19 [8,09; 30,53] ^{***^}	19,23 [6,39; 29,35] ^{**}
		III	24,9 [20,7; 33,5] ^{##}	34,95 [22,5; 39,31] ^{**}	38 [14,5; 45,35] ^{**}
P _a O ₂ /PAO ₂	0,8 [0,75; 0,9]	II	1,04 [0,9; 1,4] ^{##}	0,91 [0,82; 1,06] ^{^^}	1,04 [0,93; 1,22]
		III	0,9 [0,8; 1,2]	0,9 [0,81; 1]	0,9 [0,8; 1,23] ^{^^}
P _a O ₂ /FiO ₂	452,2 [435; 475]	II	176,8 [146; 201] ^{##}	200,7 [145,6; 317,5] ^{**^}	276,9 [190,6; 395] [*]
		III	138,9 [125; 190] ^{##}	182,9 [159,9; 210] ^{**^}	217,8 [185,3; 335] [*]

Примечание: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]). Сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; сравнительный внутригрупповой анализ – критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони; межгрупповые отличия между II и III группой * – p < 0,05; ** – p < 0,01; с контрольной группой # – p < 0,05; ## – p < 0,01; внутригрупповые отличия: ^ – p < 0,05 от исходных данных, ^^ – p < 0,01 от исходных данных

В III группе исследования отмечали достоверные отличия в параметрах искусственной вентиляции легких, в частности, для нормализации оксигенации артериальной крови использовались более высокие значения FiO₂. Причем, если на момент поступления достоверных отличий между исследуемыми группами не отмечали (p = 2,338 × 10⁻¹), на 3-и сутки исследования отмечали высокодостоверные более высокие значения фракции вдыхаемого кислорода в группе с использованием налоксона (p = 3,738 × 10⁻³), что свидетельствовало о наличии более выраженных

нарушений диффузионных способностей легких. На 5-е сутки сохранялись отличия в необходимости использования более высоких концентраций кислорода во фракции вдыхаемого кислорода с целью поддержания уровня оксигенации артериальной крови в III исследуемой группе ($p = 3,738 \times 10^{-3}$).

При исследовании показателей респираторного компонента транспорта кислорода отмечали достоверное повышение отношения функционального мертвого пространства к дыхательному объему (V_d/V_t) к значениям контрольной группы на протяжении всего исследования. На 3-и сутки исследования во II группе отмечали снижение показателя с достоверным отличием от исходных значений ($p = 1,500 \times 10^{-3}$) и III группы исследования ($p = 4,797 \times 10^{-8}$). На 5-е сутки в обеих группах отмечали увеличение показателя относительно исходных значений (в III группе исследования $p = 8,200 \times 10^{-2}$), более выраженное во II исследуемой группе, где значения составили 1,1 [0,45; 1,7] (межгрупповые различия составили $p = 2,41 \times 10^{-8}$). Наличие изменения данного показателя в обеих группах связывали с наличием пневмонии.

При исследовании альвеолярной вентиляции нами было отмечено достоверное снижение показателя в обеих исследуемых группах (во II группе $p = 1,687 \times 10^{-5}$ и в III группе $p = 1,355 \times 10^{-6}$), что свидетельствовало о выраженных нарушениях вентиляционной способности легких у пациентов с острым отравлением метадонном. На 3-и сутки исследования отмечали увеличение показателя во II исследуемой группе с достоверными отличиями от исходных показателей ($p = 1,750 \times 10^{-2}$), тогда как в III исследуемой группе отмечалась тенденция к его дальнейшему снижению ($p = 1,960 \times 10^{-1}$) с выраженными межгрупповыми отличиями ($p = 2,515 \times 10^{-7}$). На 5-е сутки исследования во II группе исследования объем альвеолярной вентиляции находился в пределах нормальных значений ($p = 6,772 \times 10^{-1}$), тогда как в III исследуемой группе отмечали тенденцию к дальнейшему снижению объема альвеолярной вентиляции с достоверными отличиями от показателей II группы исследования ($p = 2,41 \times 10^{-8}$). Данные изменения характеризовались уменьшением альвеолярной вентиляции в группе с использованием налоксона на догоспитальном этапе, что, вероятно, было обусловлено сохраняющимися более выраженными вентиляционными расстройствами на 3-и и 5-е сутки в данной группе.

Значения вентиляционно-перфузионного соотношения (VA/Q_t) в группе с использованием налоксона при поступлении 0,45 [0,28; 0,73] были достоверно ниже

значений контрольной группы ($p = 8,875 \times 10^{-3}$). На 3-и и 5-е сутки исследования было отмечено достоверное снижение этого показателя до 0,29 [0,14; 0,63] против 0,9 [0,49; 1,57] на 3-и сутки ($p = 2,208 \times 10^{-5}$) и до 0,29 [0,23; 0,36] против 1,3 [0,81; 2,04] на 5-е сутки исследования ($p = 1,15 \times 10^{-7}$) в отличие от II группы исследования и нормальных значений. Следует отметить, что с момента поступления в группе с использованием налоксона отмечали не только исходные низкие значения этого показателя, но и прогрессивное его снижение на 3-и и 5-е сутки исследования, что свидетельствовало о дальнейшем ухудшении вентиляции. Во II группе увеличение данного показателя, по всей видимости, свидетельствовало о наличии зон, перфузия которых была значительно снижена.

При исследовании дыхательного коэффициента (RQ), как показателя, отражающего отношение объема выделяемого углекислого газа к объему поглощаемого за то же время кислорода, в обеих исследуемых группах было отмечено его повышение на момент поступления. В динамике на 3-и сутки во II группе отмечали его выраженное повышение по сравнению со значениями контрольной группы до 1,81 [0,97; 3,6], тогда как в группе с использованием налоксона значения были на уровне 0,95 [0,78; 1,34] ($p = 2,178 \times 10^{-3}$). На 5-е сутки в группе без использования налоксона значения составляли 2,34 [1,28; 3,4] против 0,8 [0,71; 0,94] в группе с использованием налоксона ($p = 1,15 \times 10^{-7}$). Достоверные отличия отмечали между значениями в III группе от значений в контрольной группе ($p = 8,873 \times 10^{-3}$). Разнонаправленные изменения дыхательного коэффициента, вероятно, были связаны с активацией окислительно-восстановительных процессов во II группе.

При исследовании парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе (PAO_2) в группе с использованием налоксона отмечали достоверно более выраженное снижение содержания кислорода по сравнению со II группой исследования на 3-и сутки (64,3 [46,32; 85,92] мм рт. ст. против 99,57 [80,08; 112,26] мм рт. ст. ($p = 2,578$)) и на 5-е сутки исследования (52,15 [23,85; 57,81] мм рт. ст. против 108,34 [100,27; 114,19] ($p = 8,60 \times 10^{-1}$)). На 3-и и 5-е сутки достоверное снижение отмечали только в III группе исследования ($p = 7,590 \times 10^{-1}$ и $p = 1,070 \times 10^{-1}$ соответственно). Данные изменения связаны с прогрессированием вентиляционных расстройств у пациентов III группы.

При исследовании альвеолярно-артериальной разницы по кислороду ($AaDO_2$) в обеих группах отмечали достоверное повышение в отличие от нормальных значений, что

связано с проводимой ИВЛ. Однако на 3-и и 5-е сутки в группе больных с использованием налоксона отмечали более выраженное повышение показателя. На 3-и сутки во II и III группах исследования значения составляли 17,19 [8,09; 30,53] мм рт. ст. против 34,95 [22,5; 39,31] мм рт. ст. ($p = 9,173 \times 10^{-3}$), на 5-е сутки 38 [14,5; 45,35] мм рт. ст. против 19,23 [6,39; 29,35] мм рт. ст. ($p = 1,854 \times 10^{-2}$). Альвеолярно-артериальная разница по кислороду отражает диффузионные способности легких и более выраженные газообменные нарушения отмечались в III группе на 3-и, 5-е сутки.

Более выраженные нарушения газообменных функций легких отмечали у пациентов с острым отравлением метадонем, что, в итоге, реализовалось в увеличении доли легочного шунтирования (Q_{sp}/Q_t) без достоверных межгрупповых отличий. Доля легочного шунтирования при поступлении была повышена в обеих исследуемых группах (во II исследуемой группе она составила 29,48% [21,4; 41,5], в III исследуемой группе 33,7% [24,3; 49,9] ($p = 1,012$)). Однако дальнейшая динамика изменения показателя отражала более выраженное его снижение в группе без использования налоксона с 3-х суток исследования (18,58% [12,58; 23,05] против 30,05% [22,16; 46,16] ($p = 3,023 \times 10^{-4}$)). На 5-е сутки исследования было отмечено снижение показателя в обеих группах без достоверных межгрупповых отличий ($p = 1,55 \times 10^{-7}$).

При исследовании показателя отношения парциального давления кислорода артериальной крови к парциальному давлению кислорода в альвеолярном воздухе (P_{aO_2}/P_{AO_2}) при поступлении отмечали повышение показателя относительно контрольных значений у пациентов II группы исследования ($p = 5,273 \times 10^{-7}$) и III группы исследования ($p = 1,400 \times 10^{-6}$) без достоверных межгрупповых отличий. Во II и III исследуемых группах отмечали повышение показателя относительно исходных показателей на 3-и сутки исследования ($p = 4,400 \times 10^{-3}$, $p = 1,200 \times 10^{-2}$ соответственно).

При исследовании отношения напряжения кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода (P_{aO_2}/F_iO_2), как одного из ключевых показателей газообменных функций, было отмечено достоверное снижение при поступлении в обеих исследуемых группах. В динамике на 3-и сутки во II исследуемой группе отмечали повышение показателя с достоверными отличиями от исходных показателей ($p = 1,000 \times 10^{-4}$) и III группы исследования ($p = 1,163 \times 10^{-2}$), то есть в III группе пациентов отмечали более выраженные нарушения газообменных функций легких. На 5-е сутки исследования отмечали повышение индекса оксигенации во II исследуемой

группе до 276,9 [190,6; 395] ($p = 1,23 \times 10^{-3}$). В III группе также отмечена тенденция к повышению показателя до 217,8 [185,3; 335] с межгрупповыми отличиями ($p = 1,44 \times 10^{-2}$).

Таким образом, в группе с использованием налоксона на догоспитальном этапе отмечали более выраженные расстройства респираторного компонента транспорта кислорода, которые проявлялись необходимостью использования более высоких концентраций кислорода во фракции вдыхаемого кислорода на 3-и и 5-е сутки исследования, более выраженным снижением отношения функционального мертвого пространства к дыхательному объему на 3-и сутки исследования, в снижении альвеолярной вентиляции на 3-и сутки и вентиляционно-перфузионного соотношения на 3-и и 5-е сутки исследования. Также отмечали более выраженные нарушения показателей, отражающих диффузионные способности легких, которые проявлялись в увеличении артериовенозной разницы по кислороду, снижении напряжения кислорода в альвеолярном воздухе. Данные изменения приводили к увеличению доли легочного шунтирования на 3-и сутки исследования. При исследовании динамики изменений у пациентов II группы исследования отмечали уменьшение необходимости использования повышения фракции кислорода в дыхательной смеси. В респираторном компоненте во II группе отмечалось более выраженное уменьшение доли легочного шунтирования и улучшение диффузионной способности легких.

Ряд существенных изменений выявлен при оценке циркуляторного компонента транспорта кислорода в обеих группах (Таблица 17).

Таблица 17 — Динамика показателей центральной гемодинамики у больных с острым отравлением метадоном (II группа, $n = 75$) и больных с отравлением метадоном, которым на догоспитальном этапе проводилась антидотная терапия (III группа, $n = 16$)

Показатель	Контрольная группа	Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Q, л/мин	4,98 [4,275; 5,5]	II	4,03 [3,17; 5,41] **	4,99 [4,09; 7,38] ^^	4,62 [3,55; 7,51]
		III	4,23 [3,22; 7,54] **	6,13 [3,05; 12,18]	5,15 [3,97; 7,27]
УИ, мл/м ²	39,65 [36,4; 43,3]	II	26,29 [19,3; 36,3] ##	34,53 [26,6; 45,04] ^^	27,64 [21,66; 47,21]
		III	27,48 [20,3; 45,7]	35,59 [20,09; 69,48]	33,38 [22,83; 44,82]
ИОПСС, дин·с/(см ⁵ ·м ²)	2476 [2132; 2777]	II	2211 [1660; 2652] **	2296 [1644; 2835]	2209 [1619; 3223]
		III	2819 [1462; 3765] **	2051 [1168; 3546]	2548 [2049; 3411]
СИ, л/(мин · м ²)	2,9 [2,4; 3,3]	II	2,29 [1,83; 3,02] ###	2,92 [2,25; 3,98] ^^	2,66 [2,13; 4,12]
		III	2,34 [1,79; 4,41] ###	3,35 [1,76; 6,42]	2,93 [2,17; 3,64]

Показатель	Контрольная группа	Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
DO ₂ , мл/(мин · м ²)	530,4 [512,9; 540]	II	346 [245; 457] ###	421 [343; 550] ^^	423 [335; 613] ^
		III	376 [265; 692] **	449 [296; 892]	407 [362; 493]

Примечание: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]); сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; сравнительный внутригрупповой анализ – критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони; межгрупповые отличия между II и III группой * – p < 0,05; ** – p < 0,01; с контрольной группой # – p < 0,05; ### – p < 0,01; внутригрупповые отличия, ^ – p < 0,05 от исходных данных, ^^ – p < 0,01 от исходных данных

В обеих группах отмечали снижение сердечного выброса (СИ), но во II группе исследования это значение было достоверно ниже ($p = 4,00 \times 10^{-2}$). Также и ударный индекс (УИ) во II группе был достоверно ниже значений контрольной группы ($p = 2,185 \times 10^{-4}$), в отличие от III группы, где его снижение было менее значительным. Данные изменения приводили к выраженному снижению доставки кислорода тканям (DO₂) ($p = 2,499 \times 10^{-3}$), при этом во II группе это снижение было достоверно ниже значений III группы. При оценке индекса общего периферического сосудистого сопротивления отмечали тенденцию к его повышению в группе больных с острым отравлением, на догоспитальном этапе которым вводился налоксон, при этом зарегистрировано достоверное отличие от группы пациентов, которым налоксон не вводился (II группа). Выявленные изменения могут указывать на симпатомиметическое действие налоксона.

Наиболее выраженные отличия в нарушениях кислородтранспортной системы отмечали при исследовании тканевого компонента транспорта кислорода (Таблица 18).

Таблица 18 — Динамика показателей тканевого компонента транспорта кислорода у больных с острым отравлением метадоном (II группа, n = 75) и больных с отравлением метадоном, которым на догоспитальном этапе проводилась антидотная терапия (III группа, n = 16)

Показатель	Контрольная группа	Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
КИК, мл/л	37,4 [36,6; 38,0]	II	19,5 [18,4; 21,1] ##	26,95 [25,24; 29,42] **	28 [25,42; 29,39]
		III	17,5 [15,2; 22,7] ##	22,73 [14,82; 24,66] **	23,08 [21,57; 27,37] ^^
VO ₂ , мл/(мин · м ²)	155,6 [124,5; 170,5]	II	84,6 [80,9; 90,7] ##	118 [105; 128] **	118 [107; 134] *
		III	82,3 [68,7; 109] ##	92,1 [67,8; 111,4] **	106,6 [90,1; 117,6] *
КУО ₂ , %	28,7 [24,6; 33,4]	II	26,5 [18,6; 34,1] *	28,44 [20,06; 33,22] **	28,08 [22,28; 33,04]
		III	22,2 [14,2; 27] *, ##	17,79 [11,61; 22,61] **	26,01 [20,43; 30,05]

Показатель	Контрольная группа	Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
AvDO ₂ , мл/л	52,3 [50,8; 53,6]	II	36,1 [28,2; 46,7] [*] , ##	41,28 [28,85; 49,54] ^{**}	42,77 [31,72; 52,53]
		III	34,6 [19,2; 44,4] [*] , ##	28,29 [27,17; 28,95] ^{**}	35,46 [27; 47,57]

Примечание: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%;75%]); сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; сравнительный внутригрупповой анализ – критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони; межгрупповые отличия между II и III группой ^{*} – p < 0,05; ^{**} – p < 0,01; с контрольной группой [#] – p < 0,05; ^{##} – p < 0,01; внутригрупповые отличия, [^] – p < 0,05 от исходных данных, ^{^^} – p < 0,01 от исходных данных

При исследовании тканевого компонента транспорта кислорода в обеих группах были отмечены нарушения, связанные с пережитой и переживаемой гипоксией. Однако, при проведении сравнительного анализа в группе с острым отравлением метадонном и использованием налоксона на догоспитальном этапе были выявлены более выраженные нарушения.

Показатель коэффициента использования кислорода (КИК), характеризующий соотношение вентиляции кислорода к его потреблению, был снижен в обеих исследуемых группах без достоверных межгрупповых отличий. На 3-и сутки исследования этот показатель увеличился, однако в группе с использованием налоксона он увеличился менее существенно, что отразилось в достоверном межгрупповом отличии ($p = 1,312 \times 10^{-4}$). Значимое увеличение этого показателя в III группе было зарегистрировано только на 5 сутки терапии ($p = 8,000 \times 10^{-3}$), но значения КИК в этой группе оставались низкими – 23,08 [21,57; 27,37] мл/л.

О наличии тяжелой гипоксии тканей свидетельствовало также высокодостоверное снижение потребления кислорода VO₂ ($p = 1,235 \times 10^{-3}$) в обеих исследуемых группах (84,6 [80,9; 90,7] мл/(мин · м²) во II группе и 82,3 [68,7; 109,1] мл/(мин · м²) в III группе). Однако при дальнейшем исследовании показателя на 3-и сутки в группе больных без использования налоксона отмечали увеличение показателя до 118 [105; 128] мл/(мин · м²), тогда как в группе с использованием налоксона изменений потребления кислорода отмечено не было и значение составило 92,1 [67,8; 111] мл/(мин · м²), межгрупповые отличия на 3-и сутки составили $p = 6,991 \times 10^{-4}$. На 5-е сутки исследования отмечалось увеличение потребления кислорода в III

исследуемой группе, однако значения в данной группе оставались достоверно ниже группы без использования налоксона ($p = 3,421 \times 10^{-2}$).

Коэффициент утилизации кислорода (KUO_2) отражает отношение потребления кислорода к его доставке к тканям. Снижение коэффициента утилизации наблюдалось в обеих исследуемых группах на момент поступления, но с достоверно более низким показателем в группе с использованием налоксона. Более того, на 3-и сутки исследования в группе больных с острым отравлением метадоном, которым на догоспитальном этапе проводилась антидотная терапия, была отмечена тенденция по критерию Вилкоксона к снижению коэффициента утилизации по сравнению с 1-ми сутками исследования ($p = 8,163 \times 10^{-1}$), тогда как во II группе этот показатель увеличился. Это отразилось в еще большем межгрупповом отличии ($p = 3,341 \times 10^{-3}$). На 5-е сутки исследования KUO_2 в III группе исследования повысился и межгрупповые отличия не зафиксированы ($p = 4,153 \times 10^{-1}$).

О наличии гипоксических поражений, которые были обусловлены нарушениями всех звеньев кислородтранспортных систем, свидетельствовало также и уменьшение артериовенозной разницы по кислороду ($AvDO_2$) с отличиями от контрольных значений в обеих группах, но с более низкими значениями в III группе ($p = 4,842 \times 10^{-2}$). Более того, в этой группе на 3-и сутки этот показатель снизился, тогда как во II группе он увеличился, что отразилось на межгрупповом отличии ($p = 8,251 \times 10^{-3}$). На 5-е сутки исследования в III исследуемой группе отмечали тенденцию к повышению показателя, однако без достоверных отличий от 1-х и 3-х суток, достоверных межгрупповых отличий выявлено не было ($p = 3,641 \times 10^{-1}$).

Резюме

Проведенный анализ использования налоксона на догоспитальном этапе у больных с острым тяжелым отравлением метадоном показал, что использование налоксона сопровождалось риском ухудшения состояния больных. Отмечено достоверно более частое развитие осложнений, таких как отек мозга (у 25% больных ($p = 4,000 \times 10^{-2}$)) и аспирационный синдром (в 31,3% случаев ($p = 4,401 \times 10^{-2}$)), что привело к развитию пневмонии (в 68,8% случаев ($p = 6,373 \times 10^{-3}$)), увеличению продолжительности комы ($p = 2,112 \times 10^{-2}$), продолжительности ИВЛ ($p = 1,448 \times 10^{-2}$) и увеличению сроков лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии до

10 [5; 14,5] дней ($p = 1,448 \times 10^{-2}$). Важно также отметить еще одну особенность течения заболевания, достоверность которой не была показана в настоящем исследовании, но она имела важное клиническое значение. Это развитие синдрома «ренаркотизации», который развился в группе больных с использованием налоксона. в 43,8% случаев (у 7 больных).

Общеклинические показатели не выявили каких-либо значимых отличий. При биохимическом исследовании крови выявлены более низкие значения общего белка в группе больных, которым на догоспитальном этапе вводился налоксон ($p = 7,258 \times 10^{-3}$). При этом уровень мочевины у пациентов этой группы был достоверно выше ($p = 3,562 \times 10^{-2}$), это могло свидетельствовать об усиленном катаболизме белков. В дальнейшем регистрировалось достоверно снижение общего белка в обеих группах. ($p = 2,000 \times 10^{-4}$ и $p = 4,340 \times 10^{-2}$).

Ряд существенных изменений показало исследование кислородтранспортной системы крови. На 3-е и 5-е сутки было отмечено достоверно более высокие значения FiO_2 в группе с использованием налоксона ($p = 3,738 \times 10^{-3}$; $p = 3,738 \times 10^{-3}$), что было связано, по всей видимости, с развитием пневмонии и продолжением ИВЛ у большей части пациентов. По этой же причине у пациентов III группы оставался высоким показатель отношения функционального мертвого пространства к дыхательному объему (V_d/V_t) и низкая альвеолярная вентиляция легких (V_A) на 3-и сутки заболевания, тогда как у пациентов II группы отношение функционального мертвого пространства к дыхательному объему снизилось, а альвеолярная вентиляция легких увеличилась, что отразилось в достоверной межгрупповой разнице ($p = 2,515 \times 10^{-7}$). Следует отметить, что значения вентиляционно-перфузионного соотношения (V_A/Q_t) и парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе (PAO_2) в группе с использованием налоксона с момента поступления было низким и прогрессивно снижались, что также свидетельствовало о дальнейшем ухудшении вентиляции легких. При исследовании альвеолярно-артериальной разницы по кислороду ($AaDO_2$) в обеих группах отмечали достоверное повышение в отличие от нормальных значений, что было связано с проводимой ИВЛ. Однако на 3-и и 5-е сутки во II группе больных этот показатель снизился, тогда как в группе с использованием налоксона он повысился, что отразилось в достоверном межгрупповом отличии ($p = 9,173 \times 10^{-3}$; $p = 1,854 \times 10^{-2}$). Нарушения газообменных функций легких прослеживались при оценке доли легочного шунтирования (Q_{sp}/Q_t). Доля легочного шунтирования при

поступлении была повышена в обеих исследуемых группах, однако в дальнейшем этот показатель снизился во II группе, тогда как в III группе на 3-е сутки этот показатель оставался высоким и было зафиксировано высокодостоверное отличие между исследуемыми группами ($p = 3,023 \times 10^{-4}$). Индекс оксигенации свидетельствовал о существенном нарушении диффузии и изначально он был ниже в III группе, но без достоверного отличия. На 3-и и 5-е сутки в III группе больных индекс оксигенации повышался, но оставался достоверно ниже значений II группы ($p = 1,44 \times 10^{-2}$).

Исследование показателей циркуляторного компонента транспорта кислорода показало существенные изменения при использовании налоксона. В исследовании было показано, что отравления метадонем сопровождаются депрессией показателей центральной гемодинамики – сердечный выброс, индекс общего периферического сосудистого сопротивления, сердечный индекс и доставка кислорода тканям при поступлении у пациентов с отравлением метадонем были достоверно снижены, но у пациентов, которым вводился налоксона, эти показатели ниже значений контрольной группы, но достоверно выше значений группы пациентов, которым налоксон не вводился. По всей видимости это было связано с симпатомиметическим действием налоксона и стимуляцией симпатoadреналовой системы в момент введения препарата.

Показатели тканевого компонента транспорта кислорода при отравлениях метадонем были снижены при поступлении. Отличительной особенностью показателей группы больных, которым вводился налоксон являлось менее значимое повышение таких показателей, как коэффициент использования кислорода (КИК) и потребление кислорода (VO_2). Более того, коэффициент утилизации кислорода (KVO_2) и артериовенозная разница по кислороду ($AvDO_2$) у пациентов, которым вводился налоксон, достоверно снизились относительно исходных значений на 3-е сутки лечения. Межгрупповое отличие по всем показателям тканевого транспорта кислорода на 3-е сутки лечения стало достоверным. Это было связано, по всей видимости, с развитием пневмонии у большей части пациентов, которым на догоспитальном этапе вводился налоксон.

ГЛАВА 5 КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АНТИГИПОКСАНТА ЦИТОФЛАВИНА У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ МЕТАДОНОМ

5.1 Изменение клинического течения острого отравления метадоном при использовании метаболического антигипоксанта цитофлавина

Основные клинические критерии – продолжительность комы и продолжительность лечения при сравнении использования комплексного подхода, включающего нормализацию процессов доставки кислорода к тканям и использование препаратов, улучшающих утилизацию кислорода тканями, со стандартной терапией достоверно не отличались (Таблица 19).

Таблица 19 — Сравнительный межгрупповой анализ основных клинических показателей у больных с острым отравлением метадоном (II группа, n = 75) и больных с острым отравлением метадоном, в состав терапии которым был включен субстратный антигипоксанта цитофлавин (IV группа, n = 31)

Показатель	II группа	IV группа	p-уровень значимости
Продолжительность лечения, сут.	7 [4; 14]	7 [4; 16]	2,761
Продолжительность ИВЛ, ч	23 [9; 96]	18 [11; 24]	1,609
Продолжительность комы, ч	14 [6; 36]	12 [6; 24]	2,263
Продолжительность лечения в ОРИТ, сут.	4 [3; 9]	4 [3; 12]	2,714
<i>Примечание:</i> данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]); сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони			

В исследуемой группе имелась тенденция к уменьшению длительности пребывания больных в коматозном состоянии без достоверных отличий от II группы пациентов (p = 2,263). Имелась тенденция к уменьшению продолжительности проведения ИВЛ в IV группе пациентов, однако, без достоверных отличий от II группы (p = 1,609). Продолжительность лечения в условиях ОРИТ и сроки стационарного лечения в обеих группах были без достоверных отличий (p = 2,714 и p = 2,761 соответственно).

При дальнейшем анализе клинического течения, в исследуемых группах в 1-е сутки исследования не было отмечено достоверных отличий между исследуемыми группами по количеству развившихся осложнений (Таблица 20).

Таблица 20 — Особенности клинического течения острого отравления метадонном у больных со стандартной терапией (II группа, n = 75) и больных, в состав терапии которым был включен субстратный антигипоксикс цитофлавин (IV группа, n = 31)

Показатель	II группа	IV группа	p-уровень значимости
Отек мозга, чел. (%) 1-е сутки	18 (24)	8 (25,8)	$1,920 \times 10^{-1}$
Отек мозга, чел. (л) 5-е сутки	15 (20)	3 (6,4)	$4,520 \times 10^{-2}$
Острая сердечно-сосудистая недостаточность, чел. (%)	4 (5,3)	2 (6,4)	$8,215 \times 10^{-1}$
Пневмония, чел. (%) 1-е сутки	24 (32)	9 (29)	$7,651 \times 10^{-1}$
Нозокомиальная пневмония, чел. (%) 5-е сутки	16 (21,3)	3 (9,7)	$5,651 \times 10^{-3}$
Аспирационный синдром, чел. (%)	9 (12)	3 (9,7)	$7,326 \times 10^{-1}$
Интубация трахеи на догоспитальном этапе, чел. (%)	23 (30,7)	8 (25,8)	$6,185 \times 10^{-1}$
Острое повреждение почек, чел. (%)	15 (20)	6 (19,3)	$3,174 \times 10^{-1}$
Синдром позиционного сдавления, чел. (%)	10 (13,3)	4 (12,9)	$9,528 \times 10^{-1}$
Рабдомиолиз, чел. (%)	2 (2,7)	1 (3,2)	$8,751 \times 10^{-1}$
Ренаркотизация, чел. (%)	18 (24)	6 (19,5)	$6,049 \times 10^{-1}$
Клиническая смерть на догоспитальном этапе и раннем госпитальном этапе, чел. (%)	4 (5,3)	0 (0)	$8,215 \times 10^{-1}$
Летальный исход, чел. (%)	15 (20)	4 (12,9)	$6,185 \times 10^{-1}$

Явления «ренаркотизации» отмечали у 19,5% пациентов IV группы и у 24% пациентов II группы ($p = 6,049 \times 10^{-1}$).

Со стороны ЦНС в обеих группах отмечали развитие отека-набухания головного мозга, составившее во II исследуемой группе 24%, в IV группе 25,8% ($p = 1,920 \times 10^{-1}$). Однако в дальнейшем на 5-е сутки явления отека-набухания головного мозга в группе исследования составили 6,4%, тогда как во II группе исследования отек-набухание головного мозга отмечали у 20% пациентов ($p = 4,520 \times 10^{-2}$).

Со стороны системы дыхания в 1-е сутки между исследуемыми группами также не было отмечено достоверных отличий по частоте развития нозокомиальных пневмоний ($p = 7,651 \times 10^{-1}$), аспирационного синдрома ($p = 7,326 \times 10^{-1}$). Однако на 5-е сутки исследования в группе с использованием комплексного подхода в интенсивной терапии отмечали более выраженное снижение количества осложнений в отличие от II группы исследования. В IV группе исследования частота пневмоний составила 9,7%, тогда как во II группе явления пневмонии сохранялись у 21,9% больных ($p = 5,651 \times 10^{-3}$).

Со стороны сердечно-сосудистой системы при поступлении не было отмечено достоверных отличий, недостаточность кровообращения развивалась у 5,3% больных II группы и 6,4% у больных IV группы ($p = 8,215 \times 10^{-1}$).

Острое повреждение почек в III группе выявлено у 6 пациентов (19,3%), достоверных отличий от II группы исследования не было ($p = 3,174 \times 10^{-1}$). Отличий по частоте развития синдрома позиционного сдавления, либо системного рабдомиолиза также отмечено не было ($p = 9,528 \times 10^{-1}$ и $p = 8,751 \times 10^{-1}$ соответственно).

Летальность в III группе исследования составила 12,9%, тогда как в II группе 20%, однако без достоверных отличий между группами исследования ($p = 6,185 \times 10^{-1}$). То есть имела тенденция к снижению летальности при использовании комплексного подхода, состоящего из нормализации процессов доставки кислорода к тканям и его утилизации.

Таким образом, при использовании комплексного подхода с использованием субстратного антигипоксанта достоверных отличий между исследуемыми группами при поступлении отмечено не было. Однако, при исследовании динамики развившихся осложнений на 5-е сутки исследования отмечали достоверное снижение частоты отека-набухания головного мозга и нозокомиальных пневмоний в отличие от группы сравнения.

При поступлении группы существенно не отличались между собой по основным клиническим показателям (Таблица 21).

Таблица 21 — Сравнительный анализ динамики основных клинических показателей у больных с острым отравлением метадоном, которым проводилась стандартная терапия (II группа, $n = 75$) и больных, в состав терапии которым был включен субстратный антигипоксанта цитофлавин (IV группа, $n = 31$)

Показатель	Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
АРАСНЕ II, баллы	II	15 [12; 18]	6 [4; 11] ^^	7 [5; 13] ^^
	IV	18 [15; 20]	7 [3; 12] ^^	7 [4; 12] ^^
	p-уровень	$1,500 \times 10^{-2}$	2,504	1,00
среднее АД, мм рт. ст.	II	66,7 [53,3; 73,3]	85,7 [76,7; 90] ^^	83,3 [73,3; 90] ^^
	IV	83,3 [73,3; 88,3]	86,67 [80; 93,33] ^^	91,67 [83,33; 96,67] ^^
	p-уровень	$5,564 \times 10^{-1}$	1,924	$1,24 \times 10^{-1}$

Показатель	Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
ЧСС, уд/мин	II	90 [80; 100]	85 [80; 95]	90 [85; 100]
	IV	90 [85; 100]	85 [80; 95]	94,5 [85; 100]
	p-уровень	$7,800 \times 10^{-1}$	1,703	$9,68 \times 10^{-1}$

Примечание: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]); сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; внутригрупповые отличия, $\hat{p} < 0,05$ от исходных данных, $\hat{\hat{p}} < 0,01$ от исходных данных

При проведении сравнительного анализа основных клинических показателей при поступлении при оценке шкалы тяжести по APACHE-II отмечали более тяжелое состояние у больных IV группы ($p = 1,500 \times 10^{-2}$), в динамике на 3-и и 5-е сутки исследования так же отличий по тяжести состояния отмечено не было. При исследовании внутригрупповой динамики изменений тяжести состояния больных относительно состояния на 1-е сутки исследования в обеих группах отмечали достоверно однонаправленную динамику изменений, характеризующуюся уменьшением степени тяжести состояния относительно исходных значений.

При исследовании нарушений уровня сознания по шкале комы Глазго между исследуемыми группами на 1-е, 3-и и 5-е сутки отличий отмечено не было ($p = 8,515 \times 10^{-1}$, $p = 1,102$ и $p = 8,24 \times 10^{-2}$). При исследовании внутригрупповой динамики изменений уровня нарушений сознания по шкале комы Глазго в обеих группах отмечали достоверно однонаправленную динамику изменений, характеризующуюся восстановлением сознания. Восстановление сознания в группе больных с использованием цитофлавина имело более существенную тенденцию. На 5-е сутки заболевания уровень сознания пациентов IV группы соответствовал 14 [8; 14] баллам шкалы комы Глазго, тогда как во II группе пациентов – 11 [6; 14] баллам, то есть в группе с использованием цитофлавина отмечали тенденцию к более быстрому восстановлению сознания. Показатели системной гемодинамики в обеих группах имели однонаправленное изменение без межгрупповых отличий.

Таким образом, в группе больных, с использованием комплексного подхода в интенсивной терапии, включающего эффективное восстановление доставки кислорода к тканям и улучшение процессов утилизации кислорода тканями на 5-е сутки интенсивной терапии отмечали достоверно более выраженное снижение

количества осложнений в виде отека-набухания головного мозга и нозокомиальной пневмонии. Данный факт свидетельствует о том, что наряду с восстановлением процессов доставки кислорода тканям у больных с острым отравлением метадонем, осложненном гипоксическими поражениями, необходимым является проведение мер по восстановлению утилизации кислорода тканями, что приводило к более выраженной динамике и купированию развившихся осложнений в виде отека-набухания головного мозга и двусторонней нозокомильной пневмонии.

5.2 Динамика клинико-биохимических показателей крови у больных с острым отравлением метадонем при применении антигипоксанта терапии

При исследовании показателей общего анализа крови существенных отличий между группами выявлено не было (Таблица 22).

Таблица 22 — Сравнительный анализ динамики показателей общего анализа крови у больных с острым отравлением метадонем, которым проводилась стандартная терапия (II группа, n = 75) и больных с острым отравлением метадонем, в состав терапии которым был включен субстратный антигипоксанта цитофлавин (IV группа, n = 31)

Показатель	норма	Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
HGB, г/л	130-160	II	137 [121; 151]	124 [113; 134] ^^	125 [103; 134] ^^
		IV	136 [120; 149]	129 [114; 136] ^^	118 [100; 130] ^^
		p-уров.	$9,280 \times 10^{-1}$	1,359	$2,72 \times 10^{-1}$
HCT, %	37-51	II	38 [34,1; 45]	36,1 [33,6; 41,2] ^^	35,7 [32; 41,2] ^
		IV	39,5 [35,6; 43,8]	36,9 [32,6; 42,6]	35,75 [25,8; 40,9]
		p-уров.	$6,743 \times 10^{-1}$	1,161	$6,46 \times 10^{-1}$
RBC, $10^{12}/л$ ×	4,0-5,6	II	4,42 [3,87; 4,87]	3,65 [3,37;4,15] ^^	3,85 [3,25;4,36] ^
		IV	4,52 [4,08;4,92]	4,38 [3,94; 4,67]	3,75 [3,35; 4,16] ^
		p-уров.	$5,690 \times 10^{-1}$	$4,066 \times 10^{-2}$	$8,70 \times 10^{-1}$
WBC, $10^9/л$ ×	4-9	II	11,7 [8,25; 15,48]	11,2 [7,87; 14,5]	12,2 [8,52; 15,4]
		IV	12,5 [9; 17,18]	12,3 [6,8; 14,5] ^	11,73 [6,8; 15,2]
		p-уров.	$4,532 \times 10^{-1}$	2,100	$8,37 \times 10^{-1}$

Показатель	норма	Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
PLT, 10 ⁹ /л	× 180- 320	II	165 [136; 214]	160 [136; 190]	160 [130; 212]
		IV	162 [134; 227]	136 [85; 183]	163,5 [95; 234]
		p-уров.	8,396 × 10 ⁻¹	5,117 × 10 ⁻¹	9,43 × 10 ⁻¹
<i>Примечание:</i> данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]); сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; сравнительный внутригрупповой анализ – критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони; внутригрупповые отличия, [^] – p < 0,05 от исходных данных, ^{^^} – p < 0,01 от исходных данных					

Отмечались однонаправленные изменения уровня гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов в обеих группах на 3-и и 5-е сутки заболевания. Снижение гемоглобина во II группе на 3-и сутки ($p = 3,540 \times 10^{-4}$) и на 5-е сутки ($p = 3,890 \times 10^{-2}$) было достоверным, как и в IV группе ($p = 1,0000 \times 10^{-4}$; $p = 1,212 \times 10^{-2}$). Единственным отличием в общеклиническом анализе крови было отсутствие резкого снижения уровня эритроцитов на 3-и сутки в группе с использованием комплексного подхода.

В обеих группах исследования отмечали умеренный лейкоцитоз без достоверных межгрупповых отличий в 1-е, 3-и и 5-е сутки исследования. При проведении внутригруппового анализа относительно исходных значений также не выявлено достоверных отличий в обеих исследуемых группах.

При исследовании уровня тромбоцитов в обеих исследуемых группах отмечали их тенденцию к снижению относительно нормальных значений, однако без достоверных отличий. На 1-е, 3-и и 5-е сутки нами не было выявлено достоверных межгрупповых отличий. При проведении внутригруппового анализа также не было выявлено достоверных отличий в изменениях уровня тромбоцитов относительно исходных значений на 3-и и 5-е сутки исследования в обеих группах исследования.

В биохимическом анализе крови выявлены изменения ряда показателей в исследуемых группах (Таблица 23).

Таблица 23 — Сравнительный анализ динамики основных биохимических показателей крови у больных с острым отравлением метадонем, которым проводилась стандартная терапия (II группа, n = 75) и больных с острым отравлением метадонем, в состав терапии которым был включен субстратный антигипоксанта цитофлавин (IV группа, n = 31)

Показатель	Норма	Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Глюкоза, ммоль/л	3,05-6,38	II	6,3 [4,9; 8,6]	5,64 [4,9; 6,65]	5,23 [4,29; 7,2]
		IV	6,41 [5,31; 8,79]	6,5 [5,85; 11,6]	5,31 [4,64; 7,13]
		p-уров.	$5,165 \times 10^{-1}$	$4,051 \times 10^{-1}$	$5,14 \times 10^{-1}$
Общий белок, г/л	64-83	II	71,5 [65,5; 78]	63,5 [55,2; 70,3] ^{^^}	59,2 [51,7; 68,2] ^{^^}
		IV	72,45 [66,6; 78,6]	68,9 [59,7; 73,8]	69,25 [60,5; 71,3]
		p-уров.	$8,039 \times 10^{-1}$	1,504	$7,56 \times 10^{-1}$
Лактат, ммоль/л	0,6-1,4	II	3,7 [3,4; 4,9]	3,1 [2,6; 3,4] ^{^^}	1,9 [1,2; 3,5] ^{^^}
		IV	3,8 [3,4; 4,9]	2,3 [1,6; 2,9] ^{^^}	1,2 [1,1; 1,6] ^{^^}
		p-уров.	$8,157 \times 10^{-1}$	$4,372 \times 10^{-4}$	$1,05 \times 10^{-3}$

Примечание: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]); сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; сравнительный внутригрупповой анализ – критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони; внутригрупповые отличия, [^] – p < 0,05 от исходных данных, ^{^^} – p < 0,01 от исходных данных

При исследовании биохимических показателей в обеих группах было отмечено относительное повышение уровня глюкозы крови без достоверных межгрупповых отличий. При проведении внутригруппового анализа не было выявлено достоверных отличий от 1-х суток исследования на 3-и и 5-е сутки исследования.

При биохимическом исследовании крови значения общего белка в обеих группах были в пределах нормальных значений без достоверных межгрупповых отличий. При исследовании динамики изменений показателя относительно исходных значений во II исследуемой группе отмечали снижение уровня общего белка на 3-и ($p = 3,650 \times 10^{-4}$) и 5-е сутки исследования ($p = 2,000 \times 10^{-4}$). В IV исследуемой группе значения уровня общего белка находились в пределах нормальных значений без достоверных отличий показателя на 3-и сутки ($p = 4,955 \times 10^{-1}$) и 5-е сутки ($p = 6,220 \times 10^{-2}$) исследования относительно исходных показателей.

При поступлении в обеих группах отмечалась гиперлактатемия во II группе – 3,7 [3,4; 4,9] ммоль/л, в IV группе – 3,8 [3,4; 4,9] ммоль/л. В динамике уровень лактата

снижался в обеих группах. Уровень лактата был близок к нормальным значениям в IV группе уже на 3-и сутки лечения. На 5-е сутки исследования уровень лактата у больных исследуемой группы был в пределах нормальных значений. Во II группе лактат достиг нормальных значений только на 5-е сутки исследования. Отличия между группами выявлены на 3-и сутки ($p = 4,372 \times 10^{-4}$) и на 5-е сутки ($p = 1,05 \times 10^{-3}$), что определяло более высокую динамику снижения уровня гиперлактатемии у больных IV группы.

5.3 Изменения газового состава и кислотно-основного состояния крови у больных с острым отравлением метадонном при применении антигипоксантной терапии

При исследовании показателей газового состава и кислотно-основного состояния крови в группе больных, в интенсивную терапию которых был включён субстратный антигипоксант, отмечали аналогичные изменения, что и в группе с острым тяжелым отравлением метадонном (Таблица 24).

Таблица 24 — Сравнительный анализ динамики показателей газового состава и кислотно-основного состава крови у больных с острым отравлением метадонном, которым проводилась стандартная терапия (II группа, $n = 75$) и больных с острым отравлением метадонном, в состав терапии которым был включен субстратный антигипоксант цитофлавин (IV группа, $n = 31$)

Показатель	Контрольная группа	Группы	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
рН артерия	7,44 [7,41; 7,46]	II	7,24 [7,19; 7,31] ###*	7,41 [7,37; 7,42] ^^	7,42 [7,4; 7,45]
		IV	7,17 [7,04; 7,22] ###*	7,41 [7,35; 7,45]	7,42 [7,41; 7,45] ^^
рСО ₂ , мм рт. ст.	35,5 [33,5; 37,1]	II	52,5 [44,4; 64,5] ###*	42,3 [39,2; 45,4]	39,8 [36,2; 42,7] *
		IV	59,8 [49,7; 71,3] ###*	44,2 [41,2; 50,4]	45,45 [39,6; 47,8] ^^*
рО ₂ , мм рт. ст.	97,6 [95,5; 99,1]	II	65,2 [59,4; 71,2] ###*	75,2 [67,1; 84,6] **	84,5 [76,6; 88,2]
		IV	60,2 [56,8; 64,6] ###*	85,5 [78,1; 90,4] **	86,05 [79,8; 89,3] ^^
НСО ₃ , ммоль/л	23,65 [22,45; 25,05]	II	23,56 [19,92; 27,57]	26,59 [23,59; 29,44] ^^	25,39 [23,89; 28,59] *
		IV	22,97 [19,52; 26,44]	28,51 [24,21; 31,15] ^^	28,26 [25,87; 32,23] ^^
ВЕ-В, ммоль/л	2,00[-1,15; 2,50]	II	-3,1 [-7,78; 0,9]	2,08 [-0,33; 5,2]	1,85 [-0,14; 4,33] ^^
		IV	-6,09 [-10,5; -1,23] ##	4,61 [0,23; 6,6]	4,22 [1,01; 8,41]
ВЕ-ЕСФ, ммоль/л	1,00[-0,70; 1,60]	II	-2,96 [-8,64; 1,44]	1,54 [-1,63; 5]	0,78 [-1,3; 4,19] ^^
		IV	-6,16 [-12,4; -0,92] ##	4,08 [-0,66; 6,52]	3,79 [0,6; 8,68] ^^

Продолжение таблицы 24

Показатель	Контрольная группа	Группы	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
SBC, ммоль/л	24,00 [22,52; 24,80]	II	21,69 [18,11; 25]	26,23 [24,07; 28,97]	25,96 [24,27; 28,18] ^^
		IV	19,43 [16,04; 23,01] ###	28,49 [24,53; 30,3]	28,09 [25,29; 32,02] ^^

Примечание: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]); сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; сравнительный внутригрупповой анализ – критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони; межгрупповые отличия между II и III группой * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; с контрольной группой # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; внутригрупповые отличия, ^ – $p < 0,05$ от исходных данных, ^^ – $p < 0,01$ от исходных данных

При исследовании показателей газового состава крови отмечали достоверные проявления гипоксемии и гиперкапнии при поступлении в обеих группах относительно контрольной группы (у больных II группы $p = 2,908 \times 10^{-8}$ и у больных IV группы $p = 8,280 \times 10^{-8}$), причем в IV группе явления гипоксемии и гиперкапнии были более выражены по сравнению со II группой (по pO_2 II-IV группы $p = 0,012$; pCO_2 II-IV группы $p = 4,280 \times 10^{-3}$).

Из показателей кислотно-основного состояния в артериальной крови при поступлении в IV группе исследования отмечали более выраженное снижение pH артериальной крови с достоверными отличиями от II группы исследования ($p = 2,250 \times 10^{-3}$). В дальнейшем отмечали нормализацию показателя в обеих исследуемых группах без межгрупповых отличий (на 3-и сутки исследования $p = 1,125$, на 5-е сутки исследования $p = 1,6$). Более выраженное снижение pH в IV группе исследования являлось проявлением более выраженного респираторного ацидоза в IV группе исследования, которое составляло 59,8 [49,7; 71,3] мм рт. ст. с достоверными отличиями от значений II группы исследования ($p = 4,185 \times 10^{-2}$). Также в IV группе отмечали более выраженные явления гипоксемии с достоверными отличиями от группы сравнения на 1-е сутки исследования ($p = 1,273 \times 10^{-2}$). В динамике на 3-и сутки исследования в IV группе отмечали более выраженное повышение парциального давления кислорода в артериальной крови в отличие от группы сравнения ($p = 6,580 \times 10^{-3}$).

При исследовании метаболического компонента кислотно-основного состояния артериальной крови при поступлении отмечали наличие метаболического ацидоза, что регистрировалось снижением избытка оснований, который во II группе исследования в артериальной крови составил $-2,96$ [-8,64; 1,44] ммоль/л, в IV исследуемой группе – -

6,16 [-12,4; -0,92] ммоль/л ($p = 2,580 \times 10^{-2}$), что свидетельствовало о наличии более тяжелых метаболических нарушений. О наличии метаболического ацидоза свидетельствовало также снижение истинного бикарбоната (HCO_3), стандартного бикарбоната (SBC) в артериальной крови, однако без межгрупповых отличий при поступлении, на 3-и и 5-е сутки исследования. На 3-и и 5-е сутки исследования по показателям метаболического компонента кислотно-основного состояния достоверных межгрупповых отличий отмечено не было.

На 3-и сутки в обеих исследуемых группах отмечались однонаправленные изменения в артериальной крови, что проявлялось в уменьшении явлений гипоксемии, однако в IV группе исследования по сравнению со II группой на 3-и сутки отмечали достоверно более выраженное повышение парциального давления кислорода в артериальной крови ($p = 6,351 \times 10^{-3}$).

Таким образом, при исследовании показателей газового состава крови на момент поступления отмечали высокодостоверное снижение парциального давления кислорода в артериальной крови и наличие смешанного респираторного и метаболического ацидоза в обеих исследуемых группах. На 3-и сутки исследования в группе с использованием цитофлавина отмечали более выраженное повышение парциального давления кислорода с отличиями от исходных значений и II группы исследования. В обеих исследуемых группах отмечали купирование явлений ацидоза в результате проводимой интенсивной терапии. На 5-е сутки в обеих группах отмечали достоверное повышение парциального давления кислорода без достоверных межгрупповых отличий. Показатели кислотно-основного состояния также были без достоверных отличий от нормальных величин и без достоверных отличий между исследуемыми группами.

5.4 Изменения состояния кислородтранспортной системы у больных с острым отравлением метадонном при применении антигипоксантаминой терапии

При исследовании показателей респираторного компонента транспорта кислорода в IV группе исследования при поступлении отмечали изменения аналогичные изменениям II группы исследования, но по ряду исходных показателей эта группа была более тяжелой. (Таблица 25).

Таблица 25 — Сравнительный анализ динамики показателей газообмена у больных с острым отравлением метадонем, которым проводилась стандартная терапия (II группа, n = 75) и больных с острым отравлением метадонем, в состав терапии которым был включен субстратный антигипоксанта цитофлавин (IV группа, n = 31)

Показатель	Контрольная группа	Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
FiO ₂		II	45 [40; 50]	21 [21; 40] ^{^^}	21 [21; 40] ^{^^}
		IV	45 [40; 50]	30 [21; 40] ^{^^}	21 [21; 45] ^{^^}
Vd/Vt	0,34 [0,27; 0,38]	II	0,67 [0,57; 0,75] ^{##}	0,6 [0,4; 0,65] ^{##^^}	1,1 [0,45; 1,7] ^{##***^}
		IV	0,66 [0,63; 0,68] ^{##}	0,41 [0,32; 0,52] ^{^^}	0,7 [0,45; 1,5] ^{###}
V _A , л/мин; BTPS	3,95 [3,65; 4,10]	II	2,08 [1,7; 2,83]	2,9 [2,31; 4,3] [^]	3,56 [1,7; 4,7] [*]
		IV	2,29 [1,96; 2,64] ^{##}	4,07 [2,69; 5,13] ^{^^}	3,06 [2,14; 4,51] [*]
V _A /Qt	0,80 [0,71; 0,92]	II	0,62 [0,46; 1,15] ^{**}	0,9 [0,49; 1,57] ^{^^}	1,3 [0,81; 2,04] ^{^^}
		IV	0,54 [0,37; 0,68] ^{**}	1,03 [0,79; 1,55] ^{^^}	1,07 [0,68; 1,35] ^{^^}
RQ	0,76 [0,67; 0,82]	II	1,13 [0,81; 2,5] ^{##}	1,81 [0,97; 3,6]	2,34 [1,28; 3,4] ^{***^}
		IV	1,11 [0,93; 1,2] ^{##}	2,03 [1,59; 3,61] ^{^^}	2 [1,74; 2,79] ^{***^}
Qsp/Qt, %	3,4 [2,75; 5,85]	II	29,48 [21,4; 41,5] ^{###}	18,58 [12,58; 23,05]	16,4 [13,59; 19,37] [#]
		IV	36,53 [31,4; 44,91] ^{###}	20,3 [17,18; 23,5] ^{##^^}	13,59 [11,8; 17] ^{^^}
РАО ₂ , мм рт. ст.	99,9 [98,3; 101]	II	90,8 [76,4; 111,1] [*]	99,5 [80,1; 112]	108 [100; 114] ^{***^}
		IV	89,6 [82,3; 97,76] ^{###}	100,2 [92,7; 108,3] ^{^^}	95,1 [92,5; 106,16] ^{**}
A _a DO ₂ , мм рт. ст.	8,3 [6,8; 9,5]	II	20,9 [11,7; 41,7] ^{##}	17,19 [8,09; 30,53] ^{^^}	19,23 [6,39; 29,35] [*]
		IV	27,49 [16,91; 41,69] ^{##}	12,06 [5,86; 26,07] ^{^^}	10,13 [1,85; 17,25] ^{***^}
P _a O ₂ /PAO ₂	0,80 [0,75; 0,90]	II	1,04 [0,9; 1,4] [#]	0,91 [0,82; 1,06] ^{##^^}	1,04 [0,93; 1,22] ^{##}
		IV	0,73 [0,65; 0,81]	1,02 [0,88; 1,12] ^{##^^}	0,92 [0,88; 1,05] ^{##^^}
P _a O ₂ /FiO ₂	452,2 [435; 475,4]	II	176,8 [146; 201,8] ^{##}	200,77 [145,2; 317,3] ^{^^}	276,9 [190,6; 395,4] ^{^^}
		IV	140,4 [117,2; 158,3] ^{##}	292,7 [212,1; 386,7] ^{^^}	376,8 [188,9; 421,7] ^{^^}

Примечание: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]); сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; сравнительный внутригрупповой анализ – критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони; межгрупповые отличия между II и III группой * – p < 0,05; ** – p < 0,01; с контрольной группой # – p < 0,05; ## – p < 0,01; внутригрупповые отличия, ^ – p < 0,05 от исходных данных, ^^ – p < 0,01 от исходных данных

В связи с наличием острой дыхательной недостаточности всем больным проводили искусственную вентиляцию легких. На момент поступления отношение функционального мертвого пространства к дыхательному объему (Vd/Vt) во II и в IV группах были достоверно выше значений контрольной группы (во II исследуемой группе $p = 8,343 \times 10^{-7}$ и в IV исследуемой группе $p = 8,828 \times 10^{-9}$) без отличий между собой ($p = 1,456$), а объем альвеолярной вентиляции (V_A) ниже. Однако на 3-е сутки эти

показатели в IV группе уже не отличаются от значений контрольной группы, что свидетельствовало о более быстрой коррекции гипоксических нарушений, тогда как во II группе эти показатели еще достоверно отличались от нормальных значений.

На 3-и сутки и 5-е сутки во II и в IV группах исследования отмечали повышение вентиляционно-перфузионного соотношения (V_A/Q_t), с достоверными отличиями от исходных показателей ($p = 3,343 \times 10^{-2}$ во II группе исследования и $p = 2,443 \times 10^{-4}$ в IV группе исследования). По данному показателю отличий между группами не было. При исследовании дыхательного коэффициента (RQ) в обеих группах больных с острым отравлением метадоном отмечали выраженное нарастание показателя с отличиями от исходных величин без межгрупповых отличий ($p = 5,423 \times 10^{-1}$). На 5-е сутки в IV группе отмечали высокие значения показателя, однако он был достоверно ниже в отличие от значений II группы исследования ($p = 7,343 \times 10^{-3}$). Следствием выявленных нарушений явилось повышение доли легочного шунтирования (Q_{sp}/Q_t) в обеих исследуемых группах без достоверных межгрупповых отличий. Однако на 5-е сутки доля легочного шунтирования в IV группе уже не отличалась от значений контрольной группы, тогда как во II группе этот показатель был достоверно выше контроля. Также о выраженных нарушениях диффузионной способности легких свидетельствовали повышение альвеолярно-артериальной разницы по кислороду ($AaDO_2$), с достоверными отличиями от контрольной группы (во II исследуемой группе $p = 5,273 \times 10^{-7}$ и в IV исследуемой группе $p = 4,220 \times 10^{-6}$), но без межгрупповых отличий (межгрупповые отличие $p = 6,613 \times 10^{-1}$). В IV группе этот показатель на 5-е сутки нормализовался и не отличался от значений контрольной группы, тогда как во II группе значения этого показателя были достоверно выше нормы. В обеих группах отмечали снижение отношения парциального давления кислорода в артериальной крови к парциальному давлению кислорода в альвеолярном воздухе (P_aO_2/PAO_2), (межгрупповые отличие $p = 7,000 \times 10^{-2}$) и снижение отношения парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода (P_aO_2/FiO_2), ($p = 1,835 \times 10^{-1}$). Снижение отношения парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода (P_aO_2/FiO_2) у больных с острым отравлением метадоном было выявлено с момента поступления, что свидетельствовало о наличии выраженных нарушений газообменных функций легких. При поступлении отмечали выраженное снижение

показателя в обеих группах и значения составили 140,47 [117,24; 158,3] против 176,8 [146,6; 201,8] ($p = 1,835 \times 10^{-1}$). На 3-и сутки в IV группе отмечали достоверное увеличение показателя от исходных значений до 292,73 [212,13; 386,73] ($p = 1,134 \times 10^{-4}$) и значений II группы исследования ($p = 1,142 \times 10^{-2}$). На 5-е сутки в IV группе исследования отмечали увеличение индекса Горовица до 376,85 [188,39; 421,72], тогда как во II группе также отмечали увеличение показателя на фоне проводимой интенсивной терапии до 276,39 [190,63; 395,04], межгрупповые отличия были на уровне тенденций ($p = 4,121 \times 10^{-1}$).

Таким образом, при исследовании респираторного компонента транспорта кислорода в группе больных с острым отравлением метадонном и с включением в интенсивную терапию цитофлавина была отмечена более выраженная динамика изменений показателей улучшения газообменных функций легких, которая проявлялась в достоверном снижении доли легочного шунтирования и в достоверном снижении альвеолярно-артериальной разницы по кислороду. Также, улучшения показателей газообмена проявились на 3-и сутки лечения в снижении отношения функционального мертвого пространства к дыхательному объему (V_d/V_t) и повышения объема альвеолярной вентиляции (V_A).

Сравнительный анализ динамики показателей центральной гемодинамики у больных с острым отравлением метадонном, которым проводилась стандартная терапия и у больных с острым отравлением метадонном, в состав терапии которым был включен субстратный антигипоксикс цитофлавин, не выявил существенных отличий. Все изменения были однонаправленные, без межгрупповых отличий (Таблица 26).

Таблица 26 — Сравнительный анализ динамики показателей центральной гемодинамики у больных с острым отравлением метадонном, которым проводилась стандартная терапия (II группа, $n = 75$) и у больных с острым отравлением метадонном, в состав терапии которым был включен субстратный антигипоксикс цитофлавин (IV группа, $n = 31$)

Показатель	Контрольная группа	Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Q, л/мин	4,98 [4,28; 5,50]	II	4,03 [3,17; 5,41]	4,99 [4,09; 7,38] [^]	4,62 [3,55; 7,51] [^]
		IV	4,29 [3,22; 6,93]	4,85 [3,76; 6,07] [^]	5,55 [3,33; 7,22] [^]
УИ, мл/м ²	39,65 [36,43; 43,30]	II	26,29 [19,3; 36,3] ^{##}	34,53 [26,6; 45,04] ^{^^}	27,64 [21,66; 47,21]
		IV	27,67 [20,91; 40,77] ^{##}	28,99 [26,04; 37,91] ^{##}	29,38 [19,59; 46,36]
ИОПСС, дин·с/(см ⁵ ·м ²)	2476 [2132; 2777]	II	2211 [1660; 2652]	2296 [1644; 2835]	2209 [1619; 3223]
		IV	2547 [1816; 3567]	2769 [1929; 3200]	2708 [1627; 3490]

Показатель	Контрольная группа	Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
СИ, л/(мин · м ²)	2,90 [2,40; 3,30]	II	2,29 [1,83; 3,02] [#]	2,92 [2,25; 3,98] ^{^^}	2,66 [2,13; 4,12]
		IV	2,43 [1,86; 3,72] [#]	2,67 [2,08; 3,58]	2,89 [1,83; 3,93]
DO ₂ , мл/(мин · м ²)	530,4 [512,8; 540,20]	II	346 [245; 457] ^{##}	421,3 [343; 550,2] ^{##^^}	423,2 [335; 613] [^]
		IV	328,6 [263; 425] ^{##}	401 [332; 491] ^{##^}	458,5 [298; 578]

Примечание: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]); сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манн-Уитни с поправкой Бонферрони; сравнительный внутригрупповой анализ – критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони; межгрупповые отличия с контрольной группой [#] – p < 0,05; ^{##} – p < 0,01; внутригрупповые отличия, [^] – p < 0,05 от исходных данных, ^{^^} – p < 0,01 от исходных данных

При исследовании показателей центральной гемодинамики у больных с острыми отравлениями метадоном в обеих группах отмечали более низкие значения сердечного выброса, достоверно низкие значения ударного индекса и сердечного индекса без достоверных отличий между исследуемыми группами (межгрупповое отличие значений сердечного выброса $p = 7,57 \times 10^{-1}$; межгрупповое отличие значений ударного индекса $p = 1,93 \times 10^{-1}$; межгрупповое отличие значений сердечного индекса $p = 2,17 \times 10^{-1}$). При исследовании индекса общего периферического сосудистого сопротивления в IV исследуемой группе не было выявлено достоверных отличий от контрольной группы и II группы исследования ($p = 1,43 \times 10^{-1}$). Доставка кислорода была снижена в обеих группах относительно значений контрольной группы при поступлении и на 3-е сутки. На 5-е сутки отмечалась нормализация этого показателя.

На 3-и сутки исследования в обеих исследуемых группах отмечена тенденция к нормализации значений сердечного выброса без достоверных отличий между исследуемыми группами ($p = 9,97 \times 10^{-1}$). Ударный индекс на 3-и сутки исследования имел тенденцию к нарастанию без межгрупповых отличий ($p = 2,51 \times 10^{-1}$). Сердечный индекс также повышался в обеих исследуемых группах без отличий ($p = 4,41 \times 10^{-1}$). На 3-и сутки при исследовании доставки кислорода тканям отмечалась нормализация показателя относительно контрольной группы исследования без достоверных межгрупповых отличий ($p = 1,241 \times 10^{-1}$). Относительно исходных показателей во II исследуемой группе отмечали повышение сердечного выброса ($p = 7,442 \times 10^{-3}$), ударного индекса ($p = 8,142 \times 10^{-3}$) и сердечного индекса ($p = 9,552 \times 10^{-3}$). В IV исследуемой группе на 3-и сутки не отмечали достоверных изменений сердечного выброса относительно 1-х суток исследования ($p = 0,913$), на 5-е сутки исследования

также достоверных отличий отмечено не было ($p = 1,875 \times 10^{-1}$). Изменения гемодинамических показателей приводили к повышению доставки кислорода к тканям на 3-и сутки исследования в IV исследуемой группе ($p = 4,153 \times 10^{-2}$), на 5-е сутки значения показателя были без достоверных отличий от исходных значений ($p = 6,94 \times 10^{-1}$). Изменения коэффициента доставки кислорода на 1-е, 3-и и 5-е сутки исследования были без межгрупповых отличий ($p = 2,726$ на 1-е сутки исследования; $p = 1,244$ на 3-и сутки исследования; $p = 1,432$ на 5-е сутки исследования). При исследовании индекса общего периферического сосудистого сопротивления в IV группе исследования отмечали тенденцию к увеличению показателя на 3-и ($p = 0,866$) и 5-е сутки исследования ($p = 0,824$) без достоверных межгрупповых отличий (на 3-и сутки $p = 0,284$ и на 5-е сутки $p = 0,915$).

Таким образом, не было выявлено влияния применения комплексного подхода в интенсивной терапии, включающего нормализацию процессов доставки кислорода к тканям и утилизации кислорода тканями на циркуляторный компонент транспорта кислорода. Межгрупповые отличия при сравнительном анализе между II и IV группами исследования на 1-е, 3-и и 5-е сутки носили характер тенденций. В обеих исследуемых группах больных с острым отравлением метадонотом отмечали нарушение показателей циркуляторного компонента транспорта кислорода, которые на момент поступления проявлялись в снижении сердечного выброса, ударного объема и доставки кислорода тканям без достоверных межгрупповых отличий. На 3-и сутки исследования во II группе отмечали увеличение сердечного выброса, сердечного индекса и доставки кислорода тканям с достоверными отличиями от исходных значений и без достоверных межгрупповых отличий. На 5-е сутки во II группе исследования отмечали достоверное повышение относительно исходных значений, доставки кислорода тканям, но без достоверных межгрупповых отличий.

Сравнительный анализ динамики показателей тканевого компонента транспорта кислорода у больных с острым отравлением метадонотом, которым проводилась стандартная терапия и у больных с острым отравлением метадонотом, в состав терапии которым был включен цитофлавин, показал улучшение показателей, отражающих тканевой компонент транспорта кислорода (Таблица 27).

Таблица 27 — Сравнительный анализ динамики показателей тканевого компонента транспорта кислорода у больных с острым отравлением метадонном, которым проводилась стандартная терапия (II группа, n = 75) и больных с острым отравлением метадонном, в состав терапии которым был включен субстратный антигипоксикс цитофлавин (IV группа, n = 31)

Показатель	Контрольная группа	Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
КИК, мл/л	37,38 [36,55; 38,00]	II	19,5 [18,4; 21,1] ^{##}	26,95 [25,24; 29,42]	28 [25,42; 29,39]
		IV	18,84 [16,53; 21,58] ^{##}	27,21 [24,21; 29,16] ^{^^}	32,06 [25,1; 34,8] ^{^^}
VO ₂ , (мл/(мин · м ²))	155,55 [124,45; 170,45]	II	84,6 [80,9; 90,7] ^{##}	118,01 [105,03; 128,59] ^{##}	118,5 [107,4; 134,7] ^{##}
		IV	81,13 [73,25; 88,25] ^{##}	120,87 [116,16; 125,22] ^{##}	142,4 [113,3; 146,8]
КУО ₂ , %	28,6 [24,55; 33,40]	II	26,5 [18,6; 34,1]	28,44 [20,06; 33,22]	28,08 [22,2; 33,04]
		IV	25,74 [18,67; 35,34]	29,55 [24,34; 34,85]	31,08 [24,94; 42,14]
AvDO ₂ , мл/л	52,30 [50,75; 53,60]	II	36,1 [28,2; 46,7] ^{##}	41,28 [28,85; 49,54] ^{##}	42,77 [31,72; 52,53] ^{##}
		IV	36,04 [23,94; 43,72] ^{##}	45,82 [34,49; 50,89]	46,56 [34,13; 69,53]

Примечание: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]); сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; сравнительный внутригрупповой анализ – критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони; межгрупповые отличия между II и III группой * – p < 0,05; ** – p < 0,01; с контрольной группой # – p < 0,05; ## – p < 0,01; внутригрупповые отличия, ^ – p < 0,05 от исходных данных, ^^ – p < 0,01 от исходных данных

В 1-е сутки исследования было отмечено достоверное снижение коэффициента использования кислорода в обеих исследуемых группах относительно контрольной группы и без межгрупповых отличий ($p = 9,07 \times 10^{-1}$). Значения этого показателя на 3-и и 5-е сутки достоверно увеличились относительно исходных значений у пациентов, которым в состав комплексной терапии был включен цитофлавин ($p = 3,000 \times 10^{-4}$; $p = 3,481 \times 10^{-4}$).

В обеих исследуемых группах в эти же сроки отмечали снижение потребления кислорода, достоверно отличное от контрольной группы и без межгрупповых отличий ($p = 1,57 \times 10^{-1}$). Этот показатель оставался достоверно низким во II группе исследования на протяжении всего исследования, тогда как в IV группе исследования на 5-е сутки зафиксирована нормализация доставки кислорода к тканям и значения этого показателя составили 142,4 [113,3; 146,8] мл/(мин · м²) и не отличались от значений контрольной группы.

Коэффициент утилизации кислорода характеризует отношение потребления кислорода к его доставке, он не отличался от значений контрольной группы, что было

обусловлено достоверно более низкими значениями как потребления кислорода, так и доставки кислорода к тканям.

О гипоксии тканей также свидетельствовало достоверное снижение артериовенозной разницы по кислороду относительно контрольной группы и без межгрупповых отличий ($p = 1,933$). На фоне проведения комплексной терапии этот показатель достаточно быстро нормализовался, на 3-и и 5-е сутки он не отличался от значений контрольной группы. Во II группе значения артериовенозной разницы по кислороду оставались достоверно ниже значений контрольной группы.

Таким образом, данное исследование показало положительное влияние комплексного подхода к терапии острых тяжелых отравлений метадонном с использованием метаболических антигипоксантов, что проявилось в улучшении показателей, отражающих тканевой компонент транспорта кислорода – достоверное повышение коэффициента использования кислорода на 3-и и 5-е сутки терапии, улучшении доставки кислорода к 5-м суткам терапии и повышение артериовенозной разницы по кислороду на 3-и и 5-е сутки лечения.

Резюме

В ходе проведенного исследования было установлено, что использование комплексного подхода в интенсивной терапии, включающего в себя эффективное восстановление доставки кислорода и улучшение процессов утилизации кислорода приводило к улучшению ряда лабораторных показателей и клинического течения заболевания. Использование комплексного подхода отразилось в предотвращении снижения общего белка и эритроцитов в крови, коррекции гиперлактатемии и улучшению оксигенации артериальной крови. Исследование кислородтранспортной функции крови показало, что у пациентов с острым отравлением метадонном и с включением в интенсивную терапию цитофлавина отмечается положительная динамика показателей газообменных функций легких, которая проявилась на 3-и сутки лечения в снижении отношения функционального мертвого пространства к дыхательному объему (V_d/V_t) и повышении объема альвеолярной вентиляции (V_A), а на 5-е сутки терапии в достоверном снижении доли легочного шунтирования (Q_{sp}/Q_t) и альвеолярно-артериальной разницы по кислороду ($AaDO_2$). Также в исследовании было отмечено улучшение показателей, отражающих тканевой компонент транспорта

кислорода при использовании метаболических антигипоксантов. На 3-и и 5-е сутки терапии зарегистрировано достоверное повышение коэффициента использования кислорода (КИК) и артериовенозной разницы по кислороду (A_vDO_2), а к 5-м суткам терапии достоверно улучшились показатели доставки кислорода (VO_2). Положительные сдвиги в метаболических показателях и в показателях респираторного, объемного и тканевого компонента транспорта кислорода оказали благоприятное влияние на клиническое течение заболевания, что проявилось в снижении частоты развития осложнений – отека головного мозга и нозокомиальной пневмонии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность темы исследования определялась высокой частотой отравлений метадонем и расширением географии встречаемости этих отравлений в Российской Федерации. В работе изучались особенности клинической картины отравления метадонем в сравнении с отравлением диацетилморфином (героином). Оба вещества употребляются с наркотической целью, имеют одинаковый механизм действия, но существенно отличаются по характеристикам токсикокинетики, что имеет важное практическое значение при оказании медицинской помощи. Период полувыведения диацетилморфина составляет 0,2-0,5 часов, а средний период полувыведения метадона – 61,8 часов [60, 145]. Токсикокинетические особенности метадона обуславливают более длительное пребывание больных в коматозном состоянии и на искусственной вентиляции легких. Этот факт необходимо учитывать при оказании медицинской помощи, принимая во внимание, что период наблюдения за пациентами с отравлением метадонем должен быть более продолжительным. В литературе нет данных по клиническим исследованиями, посвященным сравнительной характеристике этих двух, часто встречающихся отравлений, несмотря на однотипную клиническую картину у больных с острым отравлением диацетилморфином и метадонем, которая характеризуется как «опиоидный синдром», включающий в себя наличие токсикогипоксической энцефалопатии, нарушения функции внешнего дыхания и миоз, эти отравления имеют существенные различия в клиническом течении и частоте развития жизнеугрожающих осложнений. Проведенная работа показала, что отравление метадонем характеризуется более тяжелым клиническим течением, чем при отравлении диацетилморфином, а именно – более продолжительным угнетением сознания ($p = 5,975 \times 10^{-5}$), более длительным проведением ИВЛ ($p = 2,647 \times 10^{-4}$), более низким артериальным давлением ($3,595 \times 10^{-4}$) и более тяжелым состоянием больных по АРАСНЕ II ($p = 4,800 \times 10^{-2}$). Также тяжелые отравления метадонем отличались наличием осложнений: пневмония в 32% случаев, синдром позиционного сдавления в 13,3% случаев, рабдомиолиз с развитием острой почечной недостаточности (ОПН) в 2,7% отравлений и отек головного мозга в 24% случаев. Полученные в работе данные о развитии тяжелых, жизнеугрожающих осложнений совпадают с данными литературы [16, 20, 24, 103, 104]. В литературе описана картина острого повреждения головного мозга при отравлении метадонем и отсроченная

метадоновая лейкоэнцефалопатия, развивающаяся через несколько дней после купирования симптомов отравления и клинически проявляющаяся неврологическим или психиатрическим ухудшением [139, 198, 203, 209]. Также было доказано метадон-индуцированное повреждение белого вещества у пациентов, получающих поддерживающую терапию метадоном [178, 179]. Данные, показывающие связь опиоидов с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, публикуются с 1960-х г. Рассматривается несколько механизмов повреждения легких [42, 144, 146, 163, 185, 186, 195]. Большое внимание уделяется кардиотоксическим эффектам метадона [99, 123, 136, 160, 166, 168, 170, 171, 176, 183, 190, 200]. Заслуживает внимание работа А. Aghabiklooei, который отмечал высокую летальность при отравлении метадоном (8,7%) не только от острой дыхательной недостаточности, но и от развития острой почечной недостаточности в результате рабдомиолиза [122].

В настоящем исследовании показано, что отличительной особенностью отравлений метадоном является развитие синдрома «ренаркотизации» – повторное угнетение дыхания и сознания, что обусловлено токсикокинетическими особенностями метадона. В исследуемой группе пациентов с отравлением метадоном «ренаркотизация» отмечалась у 18 больных, что составило 24% и достоверное отличие от группы больных с острым отравлением диацетилморфином ($p = 3,490 \times 10^{-2}$). Летальным исходом завершилось 20% острых тяжелых отравлений метадоном, тогда как при отравлении диацетилморфином (ДАМ) летальных исходов не было ($p = 5,919 \times 10^{-2}$). Результаты исследования подчеркивают важность ранней дифференциальной диагностики отравлений ДАМ и метадоном на ранних этапах оказания медицинской помощи.

Проведенное исследование также показало наличие метаболических нарушений у пациентов с отравлением метадоном – уровень лактата и креатинина был выше, чем у пациентов с отравлением ДАМ ($p = 1,182 \times 10^{-8}$ и $2,658 \times 10^{-3}$ соответственно). При острых отравлениях опиоидами основными лабораторными отклонениями являются нарушения кислотно-основного состояния и газового состава крови. Нарушения функции внешнего дыхания, связанные с механизмами действия опиоидов приводили к гипоксемии и гиперкапнии, которые были у пациентов и с отравлением диацетилморфином и метадоном. Низкие значения рН в артериальной и венозной крови больных при повышенном $p\text{CO}_2$ и нормальных значениях HCO_3^- свидетельствовали о

развитии именно дыхательного ацидоза. Причем в группе с отравлением метадонном рН артериальной крови был достоверно ниже значений контрольной группы ($p = 2,908 \times 10^{-8}$), и значений группы пациентов с отравлением ДАМ ($p = 1,270 \times 10^{-3}$), что свидетельствовало о более выраженных метаболических расстройствах в этой группе.

В работе также были исследованы механизмы формирования и течения нарушений транспорта кислорода. У всех исследуемых больных были выявлены нарушения дыхательного, объемного и тканевого компонентов уже с момента поступления, однако тяжесть выявленных нарушений при сравнительном анализе данных пациентов с отравлением ДАМ и отравлением метадонном различна. Фракция вдыхаемого кислорода, повышение которой использовалось с целью коррекции гипоксемии, при остром отравлении метадонном была выше ($p = 6,300 \times 10^{-5}$). В дыхательном компоненте на фоне проводимой ИВЛ в обеих группах отмечали нарушения газообменных функций легких, что проявлялось изменениями показателей, отражающих вентиляцию, диффузию и перфузию в легких. Изменения показателей проявлялись в обеих группах в увеличении функционального мертвого пространства к дыхательному объему с достоверным снижением относительно контрольной группы ($p = 2,257 \times 10^{-6}$; $p = 8,343 \times 10^{-7}$), снижении объема альвеолярной вентиляции ($p = 6,129 \times 10^{-6}$; $p = 1,687 \times 10^{-5}$). Нарушение диффузионных способностей легких характеризовалось повышением альвеолярно-артериальной разницы по кислороду с достоверно более высоким показателем при отравлении метадонном (межгрупповые отличия составили $p = 2,293 \times 10^{-6}$, отличие от контрольной группы $p = 5,273 \times 10^{-7}$), тогда как при отравлениях ДАМ значения альвеолярно-артериальной разницы по кислороду не отличалась от значений контрольной группы ($p = 4,24 \times 10^{-1}$). Также в группе пациентов с отравлением метадонном было отмечено снижение отношения парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода с достоверным отличием от значений группы пациентов с острым отравлением ДАМ ($p = 5,034 \times 10^{-6}$) и от значений контрольной группы ($p = 3,031 \times 10^{-11}$). При сравнительном анализе показателей респираторного компонента выявлены отличия, отражающие более выраженные нарушения диффузионной способности легких у больных с отравлением метадонном. Выявленные нарушения приводили к более выраженному повышению доли легочного шунтирования, которое у больных с острым отравлением метадонном

составило 29,48% [21,44; 41,46] против 17,9% [14,51; 22,21] ($p = 2,478 \times 10^{-3}$) у больных с острым отравлением ДАМ. Вышеперечисленные изменения вызывали снижение парциального давления кислорода в артериальной крови, более выраженное при отравлении метадоном ($p = 3,88 \times 10^{-6}$). Более тяжелое состояние при поступлении, наличие тяжелых осложнений, метаболические нарушения, повреждение кислородтранспортных механизмов приводило к более длительному лечению больных с острым отравлением метадоном в отделении реанимации ($p = 1,114 \times 10^{-7}$) и более продолжительному лечению этих больных в целом ($p = 7,329 \times 10^{-7}$).

Исходя из вышеизложенного, интенсивная терапия острых отравлений опиоидными наркотическими веществами, наряду с максимально быстрым и эффективным удалением яда из организма и проведением мер традиционной интенсивной терапии, должна включать в себя средства, направленные на коррекцию энергодефицитного состояния, обусловленного нарушениями процессов доставки и утилизации кислорода.

По данным литературы, в интенсивной терапии острых отравлений опиоидными наркотическими веществами наиболее эффективными методами лечения является проведение антидотной терапии, о чем имеются многочисленные данные как в отечественной, так и в зарубежной литературе [23, 27, 73, 89, 105]. Широкому изучению эффективности антидотной терапии способствует расширение метадоновой заместительной терапии в мире и появляющиеся данные о «передозировке» метадоном. В ряде работ описаны осложнения антидотной (налоксоновой) терапии [135, 197]. Описаны желудочно-кишечные расстройства, агрессивность, тахикардия, озноб, потливость, тремор, спутанность сознания, беспокойство, головная боль и судороги [132, 156]. Актуальность этих исследований определяется ростом отравлений героином в ряде стран, в том числе и в Соединенных Штатах Америки, где использование налоксона очень распространено. Активно обсуждается вопрос о необходимости госпитализации пациента после введения налоксона и купирования симптомов отравления. С одной стороны пациенты отказываются от дальнейшего лечения или транспортировки в больницу, с другой стороны имеется риск повторного угнетения дыхания или отека легких [205, 207]. Проведенное нами исследование показывает необходимость госпитализации данной категории пациентов. Надо отметить, что в Российской Федерации отравления героином в последние годы

встречаются значительно реже, однако количество отравлений метадонем увеличивается [28, 32, 36, 37, 98, 112]. При этом исследований, посвященных осложнениям антидотной терапии при отравлениях метадонем ни в зарубежных, ни в отечественных источниках нет. Это значительно повышает актуальность настоящего исследования. В ходе настоящей работы были исследованы пациенты, которым на фоне перенесенного длительного гипоксического состояния на догоспитальном этапе проводилась антидотная терапия путем использования налоксона. В исследуемой группе с включением антидотной терапии отмечали достоверное увеличение длительности пребывания больных в коматозном состоянии ($p = 2,112 \times 10^{-2}$), увеличение длительности ИВЛ ($p = 5,200 \times 10^{-2}$) и более длительное пребывание больных этой группы в отделении реанимации ($p = 1,448 \times 10^{-2}$). Исследование количества развившихся осложнений показало, что при использовании налоксона отмечено более частое развитие аспирационного синдрома ($p = 4,401 \times 10^{-2}$). Это, возможно, привело к повышению частоты развития нозокомиальной пневмонии в этой группе больных, которая осложнила течение заболевания в 68,8% случаев отравлений ($p = 6,373 \times 10^{-3}$). Существенное влияние на течение заболевания оказало достоверно более частое развитие отека головного мозга и пневмонии ($p = 4,000 \times 10^{-2}$; $p = 6,373 \times 10^{-3}$). Вероятно, что данные факты связаны с механизмами действия налоксона на фоне развившейся тяжелой гипоксии; и пробуждающее действие налоксона на фоне несостоятельности кислородтранспортной системы приводит к резкому повышению потребностей тканей в кислороде и, в итоге, срыву адаптивных механизмов.

Важным клиническим отличием явилось более частое развитие синдрома «ренаркотизации» в группе больных с использованием налоксона. В группе больных с острым отравлением метадонем он отмечался в 24% случаев (18 пациентов), в группе больных с острым отравлением метадонем с использованием налоксона в 43,75% случаев (у 7 больных).

При исследовании лабораторных общеклинических показателей крови значимых отличий между группами не выявлено. В обеих группах зафиксировано снижение уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита относительно исходных значений на 3-и и 5-е сутки исследования, наличие лейкоцитоза и увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) при поступлении. Однако в группе с использованием налоксона отмечена тенденция к увеличению уровня лейкоцитов на

5-е сутки заболевания. При исследовании биохимических показателей у пациентов, которым на догоспитальном этапе вводился налоксон отмечены достоверно более низкие значения общего белка ($p = 7,258 \times 10^{-3}$), более высокие уровни мочевины ($p = 3,562 \times 10^{-2}$) и осмолярности ($p = 2,152 \times 10^{-6}$). В обеих группах при поступлении у пациентов были повышены уровни трансаминаз (АЛТ, АСТ), КФК и лактата.

При сравнительном анализе исследуемых групп нами были отмечены более выраженные нарушения кислородтранспортной системы у больных, на догоспитальном этапе у которых имело место использование антидотной терапии. У пациентов этой группы для поддержания оксигенации артериальной крови использовались более высокие значения фракции вдыхаемого кислорода на 3-и сутки ($p = 3,738 \times 10^{-3}$) и на 5-е сутки исследования ($p = 3,738 \times 10^{-3}$), что свидетельствовало о наличии более выраженных нарушений диффузионной способности легких. При исследовании показателей респираторного компонента транспорта кислорода – отношения функционального мертвого пространства к дыхательному объему, отмечали выраженное повышение показателя с достоверными отличиями от нормальных значений на протяжении всего исследования. При исследовании альвеолярной вентиляции нами было отмечено достоверное снижение показателя в обеих исследуемых группах ($p = 1,687 \times 10^{-5}$; $p = 1,355 \times 10^{-6}$), что свидетельствовало о выраженных нарушениях вентиляционной способности легких у больных с острым отравлением опиоидами. На 3-и сутки и 5-е сутки исследования отмечали достоверное увеличение показателя в группе с отравлением метадоном ($p = 1,750 \times 10^{-2}$), тогда как у пациентов, которым на догоспитальном этапе вводился налоксон отмечалась тенденция к его дальнейшему снижению ($p = 1,963 \times 10^{-1}$;) с выраженными межгрупповыми отличиями (на 3-е сутки $p = 2,515 \times 10^{-7}$; на 5-е сутки $p = 2,413 \times 10^{-8}$). Также, при использовании налоксона было отмечено снижение вентиляционно-перфузионного соотношения при поступлении, на 3-и и 5-е сутки исследования. Следует отметить, что с момента поступления в группе с использованием налоксона отмечали не только наличие нарушений этого показателя, но и прогрессирование его ухудшения на 3-и и 5-е сутки исследования.

При исследовании дыхательного коэффициента в обеих исследуемых группах было отмечено его повышение на момент поступления. В динамике на 3-и сутки во II группе отмечали его повышение, тогда как в группе с использованием налоксона

значения его оставались достоверно более низкими. Разнонаправленные изменения дыхательного коэффициента вероятно были связаны с активацией окислительно-восстановительных процессов во II группе. При исследовании парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе в группе с использованием налоксона отмечали его снижение и достоверное отличие от значений II группы исследования. При исследовании альвеолярно-артериальной разницы по кислороду в обеих группах отмечали достоверное повышение в отличие от нормальных значений, что связано с проводимой ИВЛ. Однако на 3-и и 5-е сутки в группе больных с использованием налоксона отмечали более выраженное повышение показателя ($p = 9,173 \times 10^{-3}$ и $p = 1,843 \times 10^{-2}$).

Более выраженные нарушения газообменных функций легких у пациентов, которым вводился налоксон подтверждались при исследовании показателя доли легочного шунтирования. Если при поступлении она была повышена в обеих исследуемых группах, то в динамике во II группе пациентов она снизилась, тогда как в III группе пациентов этот показатель увеличился и межгрупповое отличие на 3-и сутки заболевания стало достоверным ($p = 3,023 \times 10^{-4}$).

При исследовании отношения напряжения кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода (P_{aO_2}/F_{iO_2}), как одного из ключевых показателей газообменных функций, было отмечено достоверное снижение при поступлении в обеих исследуемых группах. На 3-и и 5-е сутки во II исследуемой группе этот показатель повысился, но оставался достоверно ниже значений группы пациентов, которым налоксон не вводился, что свидетельствовало о том, что в этой группе сохранялись более выраженные нарушения газообменных функций легких.

Таким образом, в группе с использованием налоксона на догоспитальном этапе отмечали более выраженные расстройства респираторного компонента транспорта кислорода, которые проявлялись необходимостью использования более высоких концентраций кислорода во фракции вдыхаемого кислорода на 3-и и 5-е сутки исследования, более выраженным снижением отношения функционального мертвого пространства к дыхательному объему на 3-и сутки исследования, в снижении альвеолярной вентиляции и вентиляционно-перфузионного соотношения на 3-и и 5-е сутки исследования. Данные изменения, в конечном счете, приводили к увеличению доли легочного шунтирования на 3-и сутки исследования. Выраженные вентиляционные, диффузионные и перфузионные нарушения у больных с острым

отравлением метадонем, которым на догоспитальном этапе вводился налоксон реализовались в достоверном увеличении доли легочного шунтирования на 3-е сутки заболевания. Также о более выраженном нарушении газообмена при использовании налоксона при тяжелых острых отравлениях метадонем свидетельствовал показатель парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе (PAO_2), который у этих пациентов был достоверно ниже на всем протяжении исследования. Данные изменения связаны с прогрессированием вентиляционных расстройств у пациентов III группы. Это отражалось в достоверном увеличении альвеолярно-артериальной разницы по кислороду ($AaDO_2$), которая отражает диффузионные способности легких и подтверждает более выраженные газообменные нарушения отмечались в III группе на 3-и, 5-е сутки. Исследование индекса оксигенации (P_aO_2/FiO_2), как одного из ключевых показателей газообменных функций, показало менее значительное его повышение, что отражалось в достоверно более низких его значениях на 3-и и 5-е сутки терапии.

При исследовании циркуляторного компонента транспорта кислорода также выявлено отличие в группе пациентов, которым на догоспитальном этапе вводился налоксон. Как было отмечено выше отравления метадонем сопровождались депрессией сердечно-сосудистой системы, которые проявляются снижением сердечного выброса, ударного индекса, общего периферического сосудистого сопротивления. Но при использовании на догоспитальном этапе налоксона эти изменения на циркуляторный компонент были менее выражены. Проведенное исследование показало, что снижение сердечного выброса (СИ) в III группе исследования достоверно было выше ($p = 4,00 \times 10^{-2}$) показателей II группы. Снижение ударного индекса (УИ) во II группе было достоверно в сравнении с контрольной группой ($p = 2,185 \times 10^{-4}$), тогда как в III группе снижение было не достоверным. При оценке ИОПСС зарегистрировано достоверно более высокие показатели у пациентов, которым вводился налоксон в отличие от группы пациентов, которым налоксон не вводился. Выявленные изменения могут указывать на симпатомиметическое действие налоксона. Данные изменения, по всей видимости отразились на показателе доставки кислорода тканям (DO_2), который у пациентов, которым вводился налоксон оказался достоверно выше значений пациентов, которым налоксон не вводился ($p = 2,499 \times 10^{-3}$).

Выраженные изменения при использовании налоксона выявлены при исследовании тканевого компонента транспорта кислорода. Показатель коэффициента использования кислорода (КИК) исходно был снижен в обеих исследуемых группах без достоверных межгрупповых отличий. На фоне проводимой терапии он увеличивался. Однако на 3-и сутки исследования этот показатель в группе с использованием налоксона оказался достоверно ниже значений группы пациентов, которым налоксон не вводился ($p = 1,312 \times 10^{-4}$). Значимое увеличение этого показателя в этой группе зарегистрировано только на 5 сутки терапии ($p = 8,000 \times 10^{-3}$).

Аналогичные изменения прослеживались в динамике показателя потребления кислорода, который при поступлении у всех пациентов с отравлением метадонном был достоверно ниже значений контрольной группы, но в дальнейшем на 3-и сутки в группе больных без использования налоксона отмечали увеличение показателя до 118 [105; 128] мл/(мин · м²), тогда как в группе с использованием налоксона повышение было только до 92,1 [67,8; 111] мл/(мин · м²) и межгрупповые отличия стали достоверными ($p = 6,991 \times 10^{-4}$). На 5-е сутки исследования несмотря на то, что этот показатель увеличился до 106,63 [90,13; 117,63] мл/(мин · м²), отмечалось его достоверное снижение относительно второй исследуемой группы ($p = 3,421 \times 10^{-2}$).

Снижение коэффициент утилизации кислорода (КУО₂) свидетельствовало о снижении доставки кислорода к тканям в обеих исследуемых группах на момент поступления, но с достоверно более низким показателем в группе с использованием налоксона. Более того, на 3-и сутки исследования в группе больных с острым отравлением метадонном, которым на догоспитальном этапе проводилась антидотная терапия, этот показатель стал ниже, тогда как во второй группе он увеличился и межгрупповое отличие стало более очевидным ($p = 3,341 \times 10^{-3}$). Нарушения всех звеньев кислородтранспортной системы привело к более низким значениям артериовенозной разницы по кислороду (AvDO₂) в группе с использованием налоксона в 1-е и 3-е сутки заболевания.

Таким образом, проведенный анализ использования налоксона на догоспитальном этапе у больных с острым отравлением метадонном показал, что использование налоксона сопровождалось риском ухудшения состояния больных. Отмечено достоверно более частое развитие осложнений, таких как отёк лёгких и аспирационный синдром, что приводило к более частому развитию пневмонии,

увеличению продолжительности комы и увеличению сроков лечения. Также исследование показало еще одну особенность течения заболевания – это частое развитие синдрома «ренаркотизации», который чаще развивался в группе больных с использованием налоксона. Если в общеклинических анализах не выявлено изменений, то при биохимическом исследовании крови у пациентов, которым вводился налоксон, выявлены более низкие значения общего белка и повышенный уровень мочевины, что могло свидетельствовать об усиленном катаболизме белков. Ряд существенных изменений показало исследование кислородтранспортной системы крови. В группе пациентов, которым на догоспитальном этапе вводился налоксон требовались более высокие значения фракции вдыхаемого кислорода. На 3-е сутки у пациентов этой группы был достоверно выше показатель отношения функционального мертвого пространства к дыхательному объему (V_d/V_t) и ниже альвеолярная вентиляция легких (V_A) на 3-и сутки заболевания, что связано, скорее всего, с развитием пневмонии. Следует отметить, что значения вентиляционно-перфузионного соотношения (V_A/Q_t) и парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе (PAO_2) в группе с использованием налоксона прогрессивно снижались, что также свидетельствует о дальнейшем ухудшении вентиляции легких. Альвеолярно-артериальная разница по кислороду ($AaDO_2$) на 3-и и 5-е сутки у пациентов с отравлением метадонном снизилась, тогда как в группе с использованием налоксона отмечали ее повышение. Одной из причин этого могло быть нарушения газообменных функций легких вследствие увеличения доли легочного шунтирования (Q_{sp}/Q_t), которая при поступлении была повышена в обеих исследуемых группах, однако в дальнейшем на фоне лечения этот показатель у пациентов с острым отравлением метадонном снизился, тогда как в группе пациентов, которым вводился налоксон на 3-е сутки этот показатель оставался высоким и зафиксировано высокодостоверное отличие между исследуемыми группами ($p = 3,023 \times 10^{-4}$). Данные изменения отразились на индексе оксигенации, который на 3-и и 5-е сутки у пациентов с использованием налоксона был достоверно ниже ($p = 1,44 \times 10^{-2}$).

Интересные отличия зафиксированы при исследовании показателей циркуляторного компонента транспорта кислорода. В исследовании было показано, что отравления метадонном сопровождалась депрессией показателей центральной гемодинамики – сердечный выброс, индекс общего периферического сосудистого

сопротивления, сердечный индекс и доставка кислорода тканям при поступлении у пациентов с отравлением метадонем были достоверно снижены, но у пациентов, которым вводился налоксона, эти показатели ниже значений контрольной группы, но достоверно выше значений группы пациентов, которым налоксон не вводился. По всей видимости, это было связано с симпатомиметическим действием налоксона и стимуляцией симпатoadреналовой системы в момент введения препарата.

Исследование показателей тканевого компонента транспорта кислорода показали ряд отрицательных моментов использования налоксона. На 3-и сутки такие показатели, как коэффициент использования кислорода (КИК) и потребление кислорода (VO_2) у пациентов, которым вводился налоксон достоверно были ниже значений пациентов, у которых налоксон не использовался. Более того, у этих пациентов было отмечено достоверное снижение коэффициента утилизации кислорода (KUO_2) и артериовенозной разницы по кислороду ($AvDO_2$) на 3-и сутки лечения. Эти изменения свидетельствовали об ухудшении тканевого газообмена при использовании налоксона при тяжелых острых отравлениях метадонем, что показало необходимость разработки концепции о введении в интенсивную терапию отравлений метадонем препаратов улучшающих тканевой метаболизм. Следующий этап исследования был посвящен поиску механизмов коррекции подобных нарушений.

Наряду с общереаниматологическими методами в совершенствовании интенсивной терапии острого отравления метадонем рассматриваются вопросы коррекции энергодефицитного состояния, обусловленного глубиной и длительностью гипоксии с дальнейшим нарушением утилизации кислорода тканями. Одним из перспективных направлений в этой области является использование субстратных антигипоксантов на основе сукцината [25, 58, 116]. В настоящей работе в качестве субстратных антигипоксантов был использован цитофлавин. При использовании цитофлавина у пациентов с острым отравлением метадонем наблюдалось сокращение длительности коматозного состояния, снижение количества развившихся осложнений, сокращение сроков пребывания в отделении реанимации и в стационаре. Использование комплексного подхода в интенсивной терапии привело к улучшению ряда лабораторных показателей – уменьшение лейкоцитоза, предотвращение снижения общего белка в крови, коррекция гиперлактатемии и улучшение

оксигенации артериальной крови. Улучшения также отражались в положительных сдвигах в показателях респираторного, объемного и тканевого компонента транспорта кислорода, что, в свою очередь, благоприятно сказывалось на клиническом течении заболевания. Установлено, что использование комплексного подхода в интенсивной терапии, включающего эффективное восстановление доставки кислорода к тканям и улучшение процессов утилизации кислорода тканями привело на 5-е сутки интенсивной терапии к достоверно более выраженному снижению количества осложнений в виде отека-набухания головного мозга и проявлений острой дыхательной недостаточности вследствие нозокомиальной пневмонии. Данный факт свидетельствовал, что наряду с восстановлением процессов доставки кислорода тканям у больных с острым отравлением метадонем, осложненным гипоксическими поражениями, необходимым являлось и проведение мер по восстановлению утилизации кислорода тканями. Это приводило к более выраженной динамике и купированию развившихся осложнений в виде отека-набухания головного мозга и пневмонии. На 3-и сутки исследования в группе с использованием комплексного подхода в интенсивной терапии, включающего эффективное восстановление доставки кислорода к тканям и улучшение процессов утилизации кислорода тканями, отмечали более выраженное повышение парциального давления кислорода.

При исследовании состояния кислородтранспортной системы при использовании комплексного подхода в интенсивной терапии была отмечена более выраженная динамика улучшения показателей газообменных функций легких, которая проявлялась в достоверно более выраженном снижении альвеолярно-артериальной разницы по кислороду на 3-и и 5-е сутки исследования и повышении отношения парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода. При исследовании изменений циркуляторного компонента не было выявлено влияния применения комплексного подхода в интенсивной терапии. При исследовании показателей, отражающих тканевой компонент транспорта кислорода, отмечали увеличение коэффициента использования кислорода, артериовенозной разницы по кислороду и потребления кислорода.

Результаты выполненной работы показали, что при острых тяжелых отравлениях опиоидными наркотическими веществами поражения головного мозга, развившиеся вследствие реализации специфических механизмов действия опиоидов,

ведут к нарушению центральной регуляции дыхания, поражению кислородтранспортной системы и к нарушениям доставки кислорода к тканям, в совокупности, эти факторы и являются пусковыми в развитии гипоксического состояния. Причем более выраженные нарушения были выявлены у больных с острым отравлением метадонном в отличие от группы больных с острым отравлением опиоидом диацетилморфином. Снижение доставки кислорода к тканям на фоне повышения кислородного запроса приводят к тканевой гипоксии, наблюдаемой уже с момента поступления больных в стационар. Ведущим звеном патогенеза острого отравления опиоидными наркотическими веществами становится дефицит энергии, связанный с переходом обмена на менее энергетически выгодный анаэробный путь и нарушение сопряжения процессов окисления и фосфорилирования. Состояние длительной гипоксии органов становилось фактором прогрессирующего торможения всех энергозависимых процессов. Выявленные нарушения, помимо специфических, общетоксических механизмов действия ядов, являлись причиной развития тяжелой гипоксии, по сути, определяющей тяжесть течения острого отравления в дальнейшем. В ходе проведенной работы установлено, что использование специфической антидотной терапии на догоспитальном этапе сопровождалось высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений в связи с прогрессированием гипоксических поражений вследствие развития острого несоответствия резко возрастающих потребностей тканей в кислороде и несостоятельности кислородтранспортной системы. В ряде случаев у больных с острым отравлением метадонном отмечали повышение частоты развития осложнений со стороны ЦНС (отек-набухание головного мозга) и системы дыхания (пневмонии).

При остром отравлении опиоидными наркотическими веществами развитие тяжелой токсикогипоксической энцефалопатии с нарушением центральной регуляции дыхания и поражением респираторного компонента транспорта кислорода привело к нарушениям доставки кислорода тканям организма, которые являлись пусковыми в развитии постгипоксических состояний. В ответ на снижение кислородной емкости крови возникало рефлекторное увеличение напряжения функции систем, ответственных за транспорт кислорода, проявляющееся во включении циркуляторного компонента транспорта кислорода, однако в группе с острым отравлением метадонном нами не было отмечено развития гипердинамического типа

центральной гемодинамики, что, вероятно, было связано с непосредственно кардиотоксическим влиянием метадона, о чем имеется много литературных данных. В свою очередь, прогрессирование явлений гипоксии приводило к срыву адаптивных механизмов и еще более выраженным нарушениям процессов доставки кислорода и его утилизации тканями. Недостаточность кислородтранспортной системы, снижение процессов доставки кислорода к тканям на фоне повышения их кислородного запроса приводили к тканевой гипоксии, наблюдаемой уже с момента поступления больных в стационар. С этого момента ведущим звеном патогенеза острого отравления становился дефицит энергии, связанный с переходом обмена на менее энергетически выгодный анаэробный путь и нарушением сопряжения процессов окисления и фосфорилирования. Состояние длительной гипоксии органов становилось фактором прогрессирующего торможения в их паренхиматозных клетках всех энергозависимых процессов, которые ответственны за структурное обеспечение процессов внутриклеточной регенерации, необходимой для поддержания адекватной работы органов и их адаптации в условиях критического состояния.

Учитывая, что с определенного этапа тяжесть состояния больных с острым отравлением опиоидными наркотическими веществами определялась длительностью и глубиной гипоксии целесообразно использовать комплексный подход в интенсивной терапии острого отравления опиоидными наркотическими веществами, включающий в себя эффективное восстановление доставки кислорода тканям и улучшение процессов утилизации кислорода тканями. Данное положение подтверждали результаты настоящего исследования. В условиях восстановления эффективной доставки кислорода методами традиционной интенсивной терапии и использование мер по восстановлению утилизации кислорода тканями на 5-е сутки исследования приводило к уменьшению частоты развития осложнений со стороны ЦНС в виде отека-набухания головного мозга и нозокомиальной пневмонии. В условиях глубокого поражения кислородтранспортной системы, когда методы традиционной интенсивной терапии не всегда обеспечивали восстановление доставки кислорода к тканям и утилизацию кислорода тканями, в арсенал средств лечения, как показало настоящее исследование, необходимо вводить метаболические корректоры. Сочетанное применение адекватной доставки кислорода к тканям и метаболического корректора приводило к существенному улучшению состояния больных.

Таким образом, при остром отравлении опиоидными наркотическими веществами наблюдалось нарушение транспорта кислорода, в конечном счете, реализующееся в развитии тканевой (биоэнергетической) гипоксии. С этого момента в течение химической травмы ведущим звеном патологического процесса становился тотальный энергодефицит, обусловленный нарушениями процессов доставки кислорода к тканям и его утилизации тканями, уже пережившими гипоксию. Изучение патогенетических основ гипоксических поражений у больных с острым отравлением опиоидными наркотическими веществами, сопровождающимся развитием острой дыхательной недостаточности, позволило ввести в комплекс интенсивной терапии подход, включающий в себя эффективное восстановление доставки кислорода тканям и улучшение процессов утилизации кислорода тканями, что способствовало эффективному восстановлению основополагающих функций и, в итоге, к сохранению жизни больных.

1. Особенностью клинической картины острого отравления метадоном в сравнении с острым отравлением диацетилморфином является более тяжелое состояние пациентов при поступлении по шкале APACHE II ($p = 4,8 \times 10^{-2}$), более продолжительный период угнетения сознания до уровня комы ($p = 5,978 \times 10^{-5}$) и проведения искусственной вентиляции легких ($p = 2,645 \times 10^{-4}$), развитие синдрома «ренаркотизации» ($p = 3,49 \times 10^{-2}$), наличие метаболических нарушений в виде повышения уровня лактата ($p = 1,182 \times 10^{-8}$), КФК ($p = 1,129 \times 10^{-2}$), повышения креатинина ($p = 2,658 \times 10^{-3}$), что в итоге определяет более длительные сроки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии ($p = 1,11 \times 10^{-7}$) и период стационарного лечения ($p = 7,33 \times 10^{-7}$).
2. Острое тяжелое отравление метадоном сопровождается, в отличие от острого отравления диацетилморфином, более выраженными нарушениями респираторного и тканевого компонента кислородтранспортной системы, что проявляется в повышении доли легочного шунтирования ($p = 2,48 \times 10^{-3}$), альвеолярно-артериальной разницы по кислороду ($p = 2,29 \times 10^{-6}$), снижении отношения напряжения кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода ($p = 5,03 \times 10^{-6}$), снижении потребления кислорода ($p = 3,72 \times 10^{-7}$), коэффициента использования кислорода ($p = 1,19 \times 10^{-4}$), артерио-венозной разницы по кислороду ($p = 2,29 \times 10^{-6}$).
3. Использование налоксона у пациентов с острым тяжелым отравлением метадоном с угнетением сознания до уровня комы сопряжено с более частым развитием осложнений таких как отек-набухание головного мозга ($p = 4,00 \times 10^{-2}$), аспирационный синдром ($p = 4,41 \times 10^{-2}$), пневмония ($p = 6,37 \times 10^{-3}$) в сравнении с пациентами, которым антидотная терапия не проводится, что отражается в увеличении длительности периода проведения ИВЛ ($p = 5,20 \times 10^{-2}$), длительности коматозного состояния ($p = 2,11 \times 10^{-2}$) и сроков лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии ($p = 1,45 \times 10^{-2}$).
4. Ухудшение состояния у пациентов с тяжелым острым отравлением метадоном при использовании налоксона обусловлено прогрессированием гипоксии, о чем свидетельствует уменьшение артериовенозной разницы по кислороду ($avDO_2$) ($p = 4,842 \times 10^{-2}$) в первые сутки, нарушение респираторного и тканевого

компонента транспорта кислорода на 3-и и 5-е сутки, которое проявляется в повышении альвеолярно-артериальной разницы по кислороду ($AaDO_2$) ($p = 9,173 \times 10^{-3}$; $p = 1,854 \times 10^{-2}$), увеличении доли легочного шунтирования (Q_{sp}/Q_t) на 3-и сутки ($p = 3,023 \times 10^{-4}$), снижении отношения напряжения кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода (PaO_2/FiO_2) на 3-и и 5-е сутки ($p = 1,163 \times 10^{-2}$; $p = 1,44 \times 10^{-2}$) в сравнении с пациентами, которым антидотная терапия не проводится.

5. Использование в интенсивной терапии комплекса мер направленных на восстановление адекватной и эффективной доставки кислорода тканям и нормализацию утилизации кислорода тканями пережившими и переживающими гипоксию оказывает положительное влияние на клиническое течение тяжелого острого отравления метадонном, что проявляется в снижении частоты развития отека-набухания головного мозга ($p = 4,520 \times 10^{-2}$) и пневмонии ($p = 5,651 \times 10^{-3}$) на 5-е, улучшении показателей газообменных функций легких и показателей, отражающих тканевой компонент транспорта кислорода – повышение коэффициента использования кислорода на 3-е и 5-е сутки ($p = 3,000 \times 10^{-4}$; $p = 3,481 \times 10^{-4}$), нормализация потребления кислорода к 5-м суткам и артериовенозной разницы по кислороду на 3-и и 5-е сутки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Противопоказанием к применению налоксона при отравлении метадонном является тяжелая степень отравления, сопровождающаяся угнетением сознания до уровня комы (8 баллов и ниже), острая дыхательная недостаточность 3 степени (ЧДД менее 14 дыханий в минуту, снижение сатурации кислорода в крови менее 80%).
2. При остром отравлении метадонном тяжелой степени после восстановления транспорта кислорода тканям в состав интенсивной терапии рекомендуется включать препарат цитофлавин, улучшающий утилизацию кислорода, в дозе 20 мл внутривенно капельно в разведении на 400 мл 10% раствора глюкозы 2 раза в сутки в течение 5-и суток интенсивной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

3-МAM	—	3-моноацетилморфин
6-МAM	—	6-моноацетилморфин
A/C	—	вспомогательно-принудительная вентиляция
AMPA	—	α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазопропионовой кислоты
APACHE-II	—	acute physiology and chronic health evaluation
ASB	—	вспомогательное (ассистлируемое) спонтанное дыхание
ASV	—	адаптирующаяся вспомогательная вентиляция легких
avDO ₂	—	артериовенозная разница по кислороду
BE	—	избыток оснований
BTPS	—	температура тела, окружающее давление, насыщение воздуха водяным паром
CMV	—	управляемая вентиляция легких
CYP	—	цитохром P ₄₅₀
DO ₂	—	доставка кислорода
EDDP	—	2-этилдин-1,5-диметил-3,3-дифенилпирролидина
EMCDDA	—	Европейский центр мониторинга наркотиков и наркозависимости
EMDP	—	2-этил-5-метил-3,3-дифенил-1-пирролин
ether-a-go-go	—	ген специфических калиевых каналов сердца человека
hERG		
FiO ₂	—	фракционная концентрация O ₂ во вдыхаемом воздухе
Flow	—	
FMN	—	рибофлавина мононуклеотид
GPCR	—	рецепторов связаны с G-белками
HCT	—	гематокрит
HGB	—	гемоглобин
HIF	—	hypoxia-inducible factors, факторы, индуцируемые гипоксией

Hi-Flow	—	неинвазивная искусственная вентиляция легких с высокопоточной оксигенацией
HRE	—	элемент ответа на гипоксию
IPPV	—	искусственная вентиляция с перемежающимся положительным давлением
MMTPS	—	программа метадоновой терапии
NMDA	—	N-метил-D-аспартатный рецептор
PaO ₂	—	парциальное давление O ₂ в артериальной крови
PaO ₂ /FiO ₂	—	отношения напряжения кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода
PCV	—	искусственная вентиляция легких с контролем по давлению
PDK1	—	пируватдегидрогеназа 1
pH	—	водородный показатель
PHD1-3	—	пролилгидроксилазы 1-3
PLT	—	количество тромбоцитов
PRx/GPx	—	пероксидаза/глутатионпероксидаза
PSIMV	—	синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция с управляемым давлением
PSV	—	вентиляция с поддержкой давлением
PTP	—	переходная пора проницаемости
Q	—	сердечный выброс
Qsp/Qt	—	фракция шунтируемой крови в легких
Qsp/Qt	—	отношение физиологического мертвого пространства к дыхательному объему
RBC	—	количество эритроцитов
RQ	—	дыхательный коэффициент
SBC	—	стандартный бикарбонат
SERT	—	транспортёр серотонина
SIMV	—	синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция

SpO ₂	— насыщение (сатурация) кислородом процентное содержание
Support	— вентиляция с поддержкой потоком
TdP	— пируэтная тахикардия
VA	— альвеолярная вентиляция в 1 мин (ВTPS)
VA/Qt	— вентиляционно-перфузионное отношение
VCV	— искусственная вентиляция легких с контролем по объему
Vd	— объем распределения
Vd/Vt	— отношение физиологического мертвого пространства к дыхательному объему
WBC	— количество лейкоцитов
AvDO ₂	— альвеолярно-артериальная разница
АДФ	— аденозиндифосфат
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АСТ	— аспаратаминотрасфераза
АТФ	— аденозинтрифосфат
АФК	— активные формы кислорода
ВАК	— высшая аттестационная комиссия
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВЭЖХ-МС/МС	— высокоэффективной жидкостной хроматографией в сочетании с тандемной масс-спектрометрией
ГАМК	— γ-аминомасляная кислота
ГДФ	— гуанозиндифосфат
ГТФ	— гуанозинтрифосфат
ГХ/МС	— газожидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ДАМ	— диацетилморфин
дМОКфп	— должный МОК для условий физиологического покоя
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
ЗПЖ	—	зондовое промывание желудка
ИВЛ	—	искусственная вентиляция легких
ИОПСС	—	индекс общего периферического сопротивления сосудов
КИК	—	коэффициент использования кислорода
КОС	—	кислотно-основное состояние
КУО ₂	—	коэффициент утилизации кислорода
КФК	—	креатинфосфокиназа
ЛДГА	—	лактатдегидрогеназа
МКБ-10	—	международная классификация болезней 10-го пересмотра
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
НАД	—	никотинамидадениндинуклеотид
НСО ₃	—	бикарбонат
ОДН	—	острая дыхательная недостаточность
ОПН	—	острая почечная недостаточность
ОРДС	—	острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	—	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПАРП	—	поли-(АДФ-рибозо)-полимераза
ПДКВ	—	положительное давление в конце выдоха
ПОЛ	—	перекисное окисление липидов
САД	—	среднее артериальное давление
СИ	—	сердечный индекс
СКТ	—	спиральная компьютерная томография
СОД	—	супероксиддисмутаза
СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
УИ	—	ударный индекс
УО	—	ударный объем
ФБС	—	фибробронхоскопия

цАМФ	—	циклический АМФ
ЦВД	—	центральное венозное давление
ЦНС	—	центральная нервная система
ЦТК	—	цикл трикарбоновых кислот
ЧДД	—	частота дыхательных движений
ЧСС	—	частота сердечных сокращений
ЭТЦ	—	электрон-транспортная цепь
ЭКГ	—	электрокардиограмма
ЯМРТ	—	ядерная магнитно-резонансная томография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян В.А. Сравнительная клинико-динамическая характеристика синдрома отмены метадона и героина / В.А. Адамян, Т.В. Клименко // Вопросы наркологии. – 2018. – №6 (166). – С. 56-57.
2. Айзберг О.Р. Сопротивление реализации опиоидной заместительной терапии / О.Р. Айзберг, И.А. Хрущ // Военная медицина. – 2018. – №4. – С. 138-140.
3. Андрющенко В.В. Особенности течения комбинированных отравлений «уличным» метадонном / В.В. Андрющенко, Н.М. Калыш, Н.В. Курдиль // Медицина неотложных состояний. – 2018. – №1 (88). – С. 136-141.
4. Андрющенко В.В. Структура осложнений, причины летальности и клинико-морфологические параллели при остром отравлении метадона гидрохлоридом / В.В. Андрющенко, Н.М. Калыш, Н.В. Курдиль // Медицина неотложных состояний. – 2018. – №2 (89). – С. 104-109.
5. Антонова А.М. Варианты гипоксически-метаболических поражений головного мозга и легких при остром отравлении метадонном / А.М. Антонова, В.Е. Савелло, Т.А. Шумакова [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – №2 (8). – С. 46.
6. Бабаян Э.А. Применение метадона нельзя рассматривать как лечение / Э.А. Бабаян // Наркоконтроль. – 2006. – №4. – С. 41-44.
7. Багненко С.Ф. Скорая медицинская помощь: Национальное руководство / С.Ф. Багненко, М.Ш. Хубутя, А.Г. Мирошниченко, И.П. Миннуллина. – Москва: ГЭОТАР, 2015. – 888 с.
8. Батоцыренов Б.В. Особенности клинического течения и коррекция метаболических расстройств у больных с тяжелыми отравлениями метадонном / Б.В. Батоцыренов, Г.А. Ливанов, А.Ю. Андрианов [и др.] // Общая реаниматология. – 2013. – Т. 9, №2. – С. 18-22.
9. Васильев С.А. Особенности интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений метадонном на госпитальном этапе / С.А. Васильев, Д.В. Баранов, А.Ю. Андрианов, Б.В. Батоцыренов // Вестник экстренной медицины. – 2013. – №3. – С. 69-73.
10. Наркотики: свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм: учебное пособие / Н.В. Веселовская [и др.]. – 3-е изд., перераб., испр. и доп. – Москва: Нарконет, 2008. – 262 с.
11. Винникова М.А. Ремиссии при героиновой наркомании (клиника, этапы течения, профилактика рецидивов) / Винникова Мария Алексеевна: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Москва, 2004. – 243 с.
12. Владимиров В.Ю. Смертельные отравления наркотическими средствами и психотропными веществами в России (по материалам 2003-2018 гг.) / В.Ю. Владимиров, А.В. Ковалев, П.В. Минаева, О.В. Самоходская // Судебно-медицинская экспертиза. – 2019. – №5. – С. 4-8.

13. Власенко А.В. Информативность индекса оксигенации при диагностике острого респираторного дистресс-синдрома / А.В. Власенко, В.В. Мороз, В.Н. Яковлев, В.Г. Алексеев // *Общая реаниматология*. – 2009. – Т. V, №5. – С. 54-62.
14. Власова Т.В. Противодействие незаконному обороту наркотического средства метадон за 12 месяцев 2020 года / Т.В. Власова, А.В. Перцев, Я.Н. Чикова // *Актуальные вопросы теории и практики оперативно-разыскной деятельности: сборник научных трудов*. – Москва, 2021. – С. 49-56.
15. Всемирный доклад о наркотиках 2018: опиоидный кризис, растущий уровень употребления рецептурных препаратов, рекордные уровни производства кокаина и героина / Управление ООН по наркотикам и преступности (UNODC) – 2018.
16. Гайворонский И.Н. Развитие осложнений внебольничной пневмонии тяжелого течения на фоне парентерального отравления смесью наркотических веществ / И.Н. Гайворонский, Ю.Ш. Халимов, С.В. Гайдук [и др.] // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. – 2020. – №4 (72). – С. 59-66.
17. Гайворонский И.Н. Сравнительная характеристика динамики показателей биоимпедансометрии у мужчин молодого возраста с нормальной и недостаточной массой тела при лечении внебольничной пневмонии / И.Н. Гайворонский, Ю.Ш. Халимов, И.Г. Пашкова // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. – 2018. – №1 (61). – С. 24-28.
18. Гамалея Н.Б. Определение метадона в биологических жидкостях (кровь, моча) с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (методическое пособие) / Н.Б. Гамалея, И.Г. Дмитриева, Т.И. Кузьмина [и др.] // *Токсикологический вестник*. – 1998. – №3. – С. 26-30.
19. Годков М.А. Гемоконтактные вирусные инфекции у пациентов с острыми отравлениями метадонном / М.А. Годков, С.А. Солонин, М.В. Белова [и др.] // *Вектор развития высоких медицинских технологий на госпитальном этапе: материалы научно-практической конференции*. – Москва, 2019. – С. 82-83.
20. Головки А.И. Причины высокой летальности при передозировках наркотических средств из группы синтетических опиоидов / А.И. Головки, Ю.Ю. Ивницкий, В.Л. Рейнюк [и др.] // *Российский биомедицинский журнал*. – 2020. – Т. 21, №1. – С. 141-156.
21. Гофман А.Г. Позиция России в отношении метадоновых программ / А.Г. Гофман // *Независимый психиатрический журнал*. – 2015. – №2. – С. 18-23
22. Громовик Б.П. Асимметрия информации в инструкциях по медицинскому применению метадона / Б.П. Громовик, С.Е. Шунькина // *Фармацевтическое образование, наука и практика: горизонты развития: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию фармацевтического факультета КГМУ*. – Курск, 2016. – С. 72-76.
23. Грязнова Е.А. Негативное влияние налоксона в развитии ОРДС в условиях острых отравлений метадонном / Е.А. Грязнова // *Неделя молодежной науки* –

- 2022: Материалы Всероссийского научного форума с международным участием. – Тюмень, 2022. – С. 114-115.
24. Гусев В.С. Отравления опиоидами / В.С. Гусев, Т.Р. Ахмеджанов // Мечниковские чтения – 2019: Сборник материалов конференции. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 171-172.
 25. Дерюгина А.В. Функциональные показатели эритроцитов и микроциркуляция головного мозга на фоне действия цитофлавина после черепно-мозговой травмы / А.В. Дерюгина, А.В. Полозова, В.О. Никольский, Г.А. Бояринов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83, №1. – С. 13–18.
 26. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации ФАР / А.И. Ярощевский, А.И. Грицан, С.Н. Авдеев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – №2. – С. 5-39.
 27. Доклад Международного комитета по контролю над наркотиками за 2018 год (E/INCB/2018/1) / Организация Объединенных Наций: Международный комитет по контролю над наркотиками – 2019. – 158 с.
 28. Доклад о наркоситуации в Российской Федерации в 2018 году // Наркоконтроль. – 2019. – №3. – С. 3-11.
 29. Европейский доклад о наркотиках 2019 года: тенденции и события / EMCDDA. – Лиссабон, 2019. – 60 с.
 30. Егиян В. Сравнительная клинико-динамическая характеристика синдрома отмены метадона и героина / В. Егиян, Т.В. Клименко // Стратегические направления охраны и укрепления общественного психического здоровья: Материалы VII Национального конгресса по социальной психиатрии и наркологии. Москва, 2018. – С. 73-74.
 31. Егоров А.В. Оценка эффективности фармакологической нейропротекции цитофлавином у пациентов после эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки / А.В. Егоров, В.В. Егоров, Г.П. Смолякова // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – №1. – С. 45-49.
 32. Ефимова К.Е. Отравления метадоном по Санкт-Петербургу и Ленинградской области в 2017 году / К.Е. Ефимова, Д.В. Козлова // Студенческая наука – 2018: Рецензируемые научно-практические материалы Всероссийского научного форума студентов и молодых ученых с международным участием. Санкт-Петербург, 2018. – С. 680.
 33. Зайцев С.В. Наркомания. Нейропептид-морфиновые рецепторы / С.В. Зайцев. – М., 1993. – 256 с.
 34. Зарафьянц Г.Н. Вопросы динамики, судебно-медицинской и судебно-химической диагностики отравлений метадоном в Санкт-Петербурге в 2009-2018 годах / Г.Н. Зарафьянц, В.Д. Исаков, Т.В. Горбачева // Токсикологический вестник. – 2020. – №1 (160). – С. 2-7.

35. Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции / И.В. Зарубина // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.* – 2011. – Т. 9, №3. – С. 31-48.
36. *Здравоохранение в России 2017 год. Статистический сборник.* – Москва: Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 2017.
37. *Здравоохранение и социальные меры реагирования на проблемы с наркотиками: европейское руководство.* – Люксембург: Европейский центр мониторинга наркотиков и наркомании, 2017. – 182 с.
38. Зобнин А.М. Заместительная терапия наркомании метадонем и возможности её применения в России / А.М. Зобнин // *Фундаментальные и прикладные научные исследования: сборник статей международной научно-практической конференции.* – Пенза, 2016. – С. 176-179.
39. Иоселиани Д.Г. Трансмуральный инфаркт миокарда у молодых больных с неизменными коронарными артериями, принимавших метадон / Д.Г. Иоселиани, С.П. Семитко, Д.Г. Громов [и др.] // *Кардиология.* – 2004. – Т. 44, №10. – С. 107-110.
40. Карпов С.М. Цитофлавин в комплексной терапии рассеянного склероза / С.М. Карпов, П.П. Шевченко, Е.О. Назарова [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2018. – Т. 118, №10. – С. 37-39.
41. Киржанова В.В. Деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2018-2019 годах: Аналитический обзор / В.В. Киржанова, Н.И. Григорова, Е.Н. Бобков [и др.] – Москва: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2020. – 194 с.
42. Клестер Е.Б. Пневмония у лиц с наркотической зависимостью / Е.Б. Клестер, Я.Н. Шойхет, В.Г. Лычев [и др.] // *Пульмонология.* – 2014. – №2 – С. 44-49.
43. Коваленко Л.А. Острые отравления наркотическими средствами в подростковом возрасте / Л.А. Коваленко, М.Г. Ипатова, А.С. Ковальчук [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2019. – № 8. – С. 67-71.
44. Колесников А.Н. Описание клинических случаев проявления тугоухости как нового симптома отравления метадонем / Колесников А.Н. Кучеренко Е.А., Титова А.Н., Скоробогатый Р.В. // *Университетская клиника.* – 2017. – №3-1 (24). – С. 102-106.
45. Колесников Ю.А. Центральные и периферические механизмы мю-опиоидной анальгезии и толерантности / Ю.А. Колесников // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2020. – Т. 17, №1. – С. 9-20.
46. Корниенко В.Н. *Диагностическая нейрорадиология: в 4 т.* / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. – Москва, 2009. – Т. 3. – С. 185-230.
47. Корошниченко Д.Н. Сравнительный анализ фармакотерапии при детоксикации зависимых от героина и зависимых от метадона / Д.Н. Корошниченко, И.В. Линский // *Український вісник психоневрології.* – 2009. Т. 17, №1 (58). – С. 77-82.

48. Коршунов В.А. Оценка потенциальной эффективности первичной профилактики наркомании методом математического моделирования / В.А. Коршунов, А.Н. Герасимов, А.Я. Миндлина, Ю.Е. Вязовиченко // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, №2-1. – С. 21-27.
49. Кочетовская Д.С. Судебно-медицинская оценка морфологических изменений внутренних органов в случаях отравлений метадонном / Д.С. Кочетовская // Студенческая наука – 2017: Материалы Всероссийского научного форума студентов и молодых ученых с международным участием. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 284.
50. Кузнецов О.А. Нарушения гомеостаза при острых отравлениях метадонном, осложненных синдромом позиционного сдавления и системным рабдомиолизом / О.А. Кузнецов, Б.В. Батоцыренов, И.В. Неженцева, Е.А. Лазуткина // Дисгидрии при критических состояниях. диагностика и лечение: тезисы всероссийской научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 8-9.
51. Кузнецов О.А. Особенности клинического течения острых отравлений метадонном, осложненных развитием синдрома позиционного сдавления и системного рабдомиолиза / О.А. Кузнецов, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов [и др.] // Токсикологический вестник. – 2015. – №4 (133). – С. 38-43.
52. Кузнецов О.А. Острое повреждение почек при острых отравлениях метадонном: причины, диагностика, лечение / О.А. Кузнецов, Д.В. Баранов, А.В. Федоров // Проблемы наркологической токсикологии: от токсикологической реанимации до наркологической реабилитации: тезисы всероссийской научно-практической конференции / Под общ. ред. А.Н. Лодягина, А.Г. Софронова. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 49-50.
53. Курлат Е.В. Зависимость как явление и лечение опиатной зависимости метадонном / Е.В. Курлат, В.Н. Черкасов // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 28, №3. – С. 235-242.
54. Курсов С.В. Острое отравление опиоидами / С.В. Курсов, С.Н. Скороплет // Медицина неотложных состояний. – 2016. – №2 (73). – С. 48-51.
55. Куценко В.П. Динамика острых отравлений наркотическими и психотропными препаратами у детей / В.П. Куценко, Ю.Д. Олейникова, Д.Д. Ковалева // Российский педиатрический журнал. – 2021. – Т. 24, №4. – С. 262.
56. Куценко С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко. – Санкт-Петербург, 2004. – 720 с.
57. Кучеренко Е.А. Токсическая тугоухость – последствие интоксикации метадонном / Е.А. Кучеренко, Р.В. Скоробогатый, А.Н. Колесников // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: Материалы IV всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием XIV областной фестиваль «Молодые ученые – развитию Ивановской области». – Иваново, 2018. – С. 405-406.

58. Ливанов Г.А. Коррекция транспорта кислорода и метаболических нарушений при острых отравлениях веществами нейротропного действия / Г.А. Ливанов, Б.В. Батоцыренов, А.Н. Лодягин [и др.] // Общая реаниматология. – 2007. – Т. II, №5-6. – С. 55-60.
59. Ливанов Г.А. Особенности оказания медицинской помощи больным с острыми отравлениями метадоном / Г.А. Ливанов, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов [и др.] – СПб, Россия, 2014 г.
60. Лужников Е.А. Медицинская токсикология: Национальное руководство / Е.А. Лужников. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 928.
61. Маджидова Я.Н. Влияние препарата цитофлавин на исход артериального ишемического инсульта у детей / Я.Н. Маджидова, А.Э. Халилова // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – Т. 65, №1-2. – С. 38-43.
62. Маткевич В.А. Энтеральная детоксикация при внутривенном отравлении метадоном / В.А. Маткевич, Тюрин И.А., Ткешелашвили Т.Т. [и др.] // Московская медицина. – 2016. – №S1 (12). – С. 150-151.
63. Мохначев С.Ю. Зависимость от метадона / С.Ю. Мохначев, Е.В. Ширяева // Наркология. – 2007. – №4. – С. 50-56.
64. Музуров К.В. Динамика структуры острых отравлений по данным отделения реанимации и интенсивной терапии клиники военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова за период 2000-2015 гг. / К.В. Музуров, Ю.Ш. Халимов, В.А. Башарин [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016. – №3. – С. 23-25.
65. Нарзикулов Р.А. Острое пероральное отравление метадоном тяжелой степени (клиническое наблюдение) / Р.А. Нарзикулов, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов [и др.] // Вестник экстренной медицины. – 2020. – Т. 13, №5. – С. 53-60.
66. Нарзикулов Р.А. Острые отравления синтетическими и полусинтетическими опиоидами / Р.А. Нарзикулов, Т.Р. Ахмеджанов, В.С. Гусев // Профилактическая медицина – 2018: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 164-166.
67. Недашковский С.М. Острая почечная недостаточность при тяжелых отравлениях метадоном / С.М. Недашковский, А.Б. Кучма, В.Ф. Струк, А.Г. Богомол // Медицина неотложных состояний. – 2015. – №1 (64). – С. 106-110.
68. Нехаева И.А. Заместительная терапия метадоном у беременных женщин, страдающих наркотической зависимостью / И.А. Нехаева, М.К. Кевра, М.С. Ахмед, Т.Н. Нановская // Рецепт. – 2007. – №1 (51). – С. 39-43.
69. Озеров В.Ф. Особенности диагностики острых хирургических заболеваний на фоне острых тяжелых отравлений метадоном / В.Ф. Озеров, Р.Е. Сухарев, Б.В. Батоцыренов // Успенские чтения: Материалы научно-практической конференции врачей России с международным участием, посвященной 60-летию кафедры

- общей хирургии Тверского государственного медицинского университета. – Тверь, 2015. – С. 68.
70. Отравления наркотиками и психодислептиками: [Федеральные клинические рекомендации] – Москва: Маркетинг, 2018. – 39 с.
 71. Отравления наркотическими средствами, действующими на опиоидные рецепторы. Клиническая и лабораторная диагностика: учеб.-метод. пособие / под ред. В.С. Камышникова. – Минск, 2010. – 72 с.
 72. Переверзев Д.И. Состояние крови у больных с острым инфарктом миокарда на фоне введения цитофлавина / Д.И. Переверзев, Н.В. Симонова, В.А. Доровских // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 10, №4. – С. 19-23.
 73. Передозировка опиоидов: предупреждение и снижение смертности, вызванной передозировкой опиоидов / Управление Организации Объединенных Наций по наркотикам и преступлениям, 2013 – 30 с.
 74. Пикиреня В.И. Влияние заместительной терапии метадонотерапией на отношения пациентов с близкими им людьми / В.И. Пикиреня, Е.К. Артеменко, А.В. Абрамович // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2014. – №3 (80). – С. 66-70.
 75. Пикиреня В.И. Влияние нейропсихологических особенностей на приверженность к лечению у пациентов, включенных в программы заместительной терапии метадонотерапией / В.И. Пикиреня, А.В. Копытов // Лечебное дело. – 2020. – №3 (73). – С. 40-45.
 76. Пикиреня В.И. Клинико-психологические характеристики пациентов заместительной терапии метадонотерапией и их связь с приверженностью лечению / В.И. Пикиреня, А.В. Копытов // Военная медицина. – 2019. – №4 (53). – С. 120-125.
 77. Пикиреня В.И. Факторы, влияющие на эффективность заместительной терапии метадонотерапией / В.И. Пикиреня, А.В. Копытов // Медицинский журнал. – 2018. – №1 (63). – С. 30-34.
 78. Плетенёва, Т.В. Химико-токсикологическое определение ксенобиотиков: Токсикологическая химия / Т.В. Плетенёва, Е.М. Саломатин, А.В. Сыроешкин. – Москва: Эксмо, 2008. – 560 с.
 79. Плешаков А.А. Об использовании метадона при реабилитации наркоманов / А.А. Плешаков, Д.А. Черкудинов // Прикладная токсикология. – 2011. – Т. 2, №4. – С. 52-55.
 80. Повзун С.А. Морфологические изменения, обнаруживаемые в головном мозге у лиц, скончавшихся от отравления метадонотерапией / С.А. Повзун, А.М. Антонова, Е.Н. Гринь [и др.] // Джанелидзе-ские чтения – 2022: Сборник научных трудов научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2022. – С. 114-116.
 81. Праводелова А.О. Динамика отравлений наркотическими и психотропными веществами в судебно-медицинской практике Санкт-Петербурга (2014-2017 гг.) / А.О. Праводелова, А.В. Никитин // Труды Петербургского научного общества судебных медиков. – Вып. 12. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 201-202

82. Праводелова А.О. Смертельные отравления метадонем в судебно-медицинской практике Санкт-Петербурга (2014–2019 гг.) / А.О. Праводелова, В.Т. Севрюков, И.А. Соболев // Мечниковские чтения-2021: материалы Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 147-148.
83. Романцов М.Г. Фармакотерапевтическая эффективность цитофлавина в интенсивной терапии жизнеугрожаемых состояний (клинический обзор) / М.Г. Романцов, А.Л. Коваленко, З.А. Суслина [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2009. – №2. – С. 125-133.
84. Рохлина М.Н. Наркомании. Медицинские и социальные последствия, лечение / М.Н. Рохлина, А.А. Козлов. – Москва: Анахарсис, 2001. – 124 с.
85. Руденко Б.А. Химико-аналитическое определение наркотических и допинговых средств / Б.А. Руденко, А.Е. Коваленко, К.А. Галузин [и др.]. – Москва: Нарконет, 2007. – 367 с.
86. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. – Москва: Медицина, 1988. – 287 с.
87. Сазонов И.Э. Использование цитофлавина в остром периоде геморрагического инсульта / И.Э. Сазонов, Т.Д. Клементенко, А.А. Кудинов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, №2. – С. 23-26.
88. Самонина А.С. Химико-токсикологический анализ метадона / А.С. Самонина // Актуальные вопросы фармацевтических и естественных наук: сборник статей Всероссийской студенческой научно-практической конференции с международным участием. – Иркутск, 2021. – С. 185-188.
89. Сводный отчет: Реализация проекта УНП ООН-ВОЗ «Безопасное предупреждение передозировки» (Инициатива S-O-S) в Казахстане, Кыргызстане, Таджикистане и Украине / Всемирная организация здравоохранения и Управление по наркотикам и преступности Организации Объединенных Наций. – Женева, 2021. – 42 с.
90. Сиволап Ю.П. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость / Ю.П. Сиволап, В.А. Савченков. – Москва: Медицина, 2005. – 304 с.
91. Сиволап Ю.П. Психопатология опиоидной зависимости: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Сиволап Юрий Павлович. – Москва, 2004. – 48 с.
92. Синенченко А.Г. Эпидемиологический анализ распространенности и структуры острых отравлений в Санкт-Петербурге (по данным многопрофильного стационара) / А.Г. Синенченко, А.Н. Лодягин, Б.В. Баторцыренов [и др.] // Токсикологический вестник. – 2019. – №4 (157). – С. 4-8.
93. Скрипко В.Д. Влияние цитофлавина на выраженность дистальной полинейропатии у больных синдромом диабетической стопы с медиакальцинозом артерий / В.Д. Скрипко, А.Л. Коваленко, В.А. Заплутанов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – №8. – С. 75-78.
94. Смирнов А.В. Особенности химико-токсикологического анализа наркотических и сильнодействующих веществ в условиях специализированной лаборатории

- Наркологической клинической больницы №17 / А.В. Смирнова, Е.Н Крылова, Ю.А. Шуляк // Наркология. – 2006. – Т. 5, №6. – С. 32-41.
95. Смирных М.Ю. Отравления синтетическим опиоидом – метадоном / М.Ю. Смирных Г.Р. Шульга // Мечниковские чтения-2021: материалы Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 153.
96. Солонин С.А. ВИЧ-инфекция у пациентов с острыми отравлениями метадоном / С.А. Солонин, М.В. Белова, А.И. Баженов [и др.] // Материалы научно-практических конференций в рамках V Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2019): Сборник тезисов. – 2019. – С. 160.
97. Солонин С.А. Острые отравления метадоном у пациентов стационара скорой медицинской помощи / С.А. Солонин, М.В. Белова, А.И. Баженов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – Т. 12, №2. – С. 69-78.
98. Социально значимые заболевания России в 2018 г. / Статистические материалы Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения»). – Москва, 2019. – 73 с.
99. Супроненко И.М. Проблема клинического токсиколога: как своевременно дифференцировать токсическую миокардиодистрофию от инфаркта миокарда при остром отравлении наркотическим препаратами? / И.М. Супроненко, А.С. Парцерняк // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 37, №1 S1-2. – С. 279-282.
100. Сытик А.М. Смертельные острые отравления метадоном в Тюменской области в 2018-2020 гг. / А.М. Сытик, М.С. Хохлов // Академический журнал Западной Сибири. – 2021. – Т. 17, №1 (90). – С. 44-47.
101. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: учеб. пособие / под ред. Н.И. Калетиной. – Москва, 2008. – 1016 с.
102. Удальцов М.А. Особенности клинико-лабораторного статуса и мероприятий интенсивной терапии при острых отравлениях метадоном у детей / М.А. Удальцов В.А. Казтахмедов, Ю.С. Александрович [и др.] // 1-й Российский съезд детских анестезиологов-реаниматологов. VI Михельсоновские чтения. X Всероссийский междисциплинарный научно-практический Конгресс с международным участием «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия». – Москва, 2019. – С. 37-39.
103. Удальцов М.А. Острое отравление метадоном у ребенка грудного возраста / М.А. Удальцов, К.В. Пшениснов, Ю.С. Александрович [и др.] // Педиатр. – 2020. – Т. 11, №2. – С. 93-99.

104. Удальцов М.А. Острые отравления метадонем у детей: диагностика и лечение / М.А. Удальцов, К.В. Пшениснов, Ю.С. Александрович, В.А. Казиахмедов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, №5. – С. 31-39.
105. Управление передозировкой опиоидов в сообществе. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2014. – 88 с.
106. Хасан А.К. Смертность от острых отравлений метадонем / А.К. Хасан, М.О. Киреева // Мечниковские чтения – 2016: Материалы 89-й конф. студенческого научного общества. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 128.
107. Хоффман Р. Экстренная медицинская помощь при отравлениях / Р. Хоффман, Л. Нельсон, М.Э. Хауланд, Н. Льюин [и др.] – Москва Ж Практика, 2010. – 1440 с.
108. Хохлов М.С. Анализ причин смертности наркозависимых (региональный аспект) / М.С. Хохлов // Научный форум. Сибирь. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-83.
109. Цой-Подосенин М.В. Обзор современных принципов поддерживающей фармакотерапии опиоидной зависимости / М.В. Цой-Подосенин // Вопросы наркологии. – 2019. – №8 (179). – С. 55-56.
110. Чочаев З.Д. Анализ данных о распространении наркомании в России. Медицинская помощь как средство борьбы с наркоманией / В.С. Чирский // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 2, №1. – С. 261-264.
111. Чуйкова Ж.В. Влияние метадона на проспективное запоминание: анализ клинического случая / Ж.В. Чуйкова // Психология здоровья и болезни: клинико-психологический подход: Материалы IX Всероссийской конференции с международным участием / под ред. П.В. Ткаченко. – Курск, 2019. – С. 227-231.
112. Шикалова И.А. Анализ токсикологической ситуации по данным трех специализированных центров Российской Федерации / И.А. Шикалова, А.Н. Лодягин, И.М. Барсукова [и др.] // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2019. – Т. 8, №4. – С. 373-378.
113. Шилейко И.Д. Влияние условий выполнения преаналитического этапа исследования на качество определения метадона в биологических жидкостях: стандартизация процедуры пробоподготовки / И.Д. Шилейко, А.М. Чубуков, В.С. Камышников // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2013. – №2 (6). – С. 121-129.
114. Шилейко И.Д. Метадон: свойства, метаболизм, лабораторный мониторинг / И.Д. Шилейко, В.С. Камышников // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2012. – №1. – С. 127-138.
115. Шилейко И.Д. Повышение эффективности поддерживающего лечения пациентов с опиатной зависимостью на основе разработки и внедрения современных технологий лабораторного мониторинга метадона / И.Д. Шилейко // Медицинские новости. – 2011. – №3. – С. 73-75.
116. Шилов В.В. Острая церебральная недостаточность при тяжелых отравлениях / В.В. Шилов, М.В. Александров, С.А. Васильев [и др.] // Российский биомедицинский журнал. – 2010. – №11. – С. 315-321.

117. Шилова М.А. Применение метадона на фоне терапии вич-инфекции у лиц, употребляющих инъекционные наркотики / М.А. Шилова, М.Л. Доценко // Рецепт. – 2021. – Т. 24, №3. – С. 357-362.
118. Шилова М.А. Эпидемиологическая характеристика наркопотребления и эффективности проведения заместительной терапии метадонем у потребителей инъекционных наркотиков с ВИЧ-положительным статусом, инфицированных вирусом гепатита С в г. Минске / М.А. Шилова, А.В. Абрамович, И.Н. Вальчук [и др.] // Гепатология и гастроэнтерология. – 2020. – Т. 4, №1. – С. 81-85.
119. Шурова Э.Э. Метадон и метадоновая программа / Э.Э. Шурова, М.В. Белова, В.В. Смирнов // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №3 (20). – С. 198.
120. Элленхорн М.Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека: в 2 т. – Москва, 2003. – Т. 1. – 1048 с.
121. Юсупова А.Г. Влияние наркотических веществ на организм / А.Г. Юсупова // Государственная политика Российской Федерации в сфере борьбы с терроризмом, коррупцией и наркотизацией общества: сборник научных трудов XI Всероссийской научно-практической конференции. – Чебоксары: Волжский филиал МАДИ, 2016. – С. 198-204.
122. Aghabiklooei A. Prognostic factors in acute methadone toxicity: a 5-year study / A. Aghabiklooei, M. Edalatparvar, N. Zamani, B. Mostafazadeh // J. Toxicol. – 2014. – Aug 12. – 341826. doi: 10.1155/2014/341826
123. Alinejad S. Systematic Review of the Cardiotoxicity / S. Alinejad, T. Kazemi, N. Zamani [et al.] // EXCLI J. – 2015. – Vol. 14. – P. 576-600.
124. Atighi Y. Predictive Factors of Treatment Outcomes for Hospital Care in Children with Acute Methadone Poisoning / Y. Atighi, N. Eizadi-Mood, M. Mansourian [et al.] // J. Res. Pharm. Pract. – 2018. – Vol. 7, N 4. – P. 200-204.
125. Baldo B.A. The anaesthetist, opioid analgesic drugs, and serotonin toxicity: a mechanistic and clinical review / B.A. Baldo, M.A. Rose // Br. J. Anaesth. – 2020. – Vol. 124, N 1. – P. 44-62.
126. Barbosa Neto J.O. Revisiting methadone: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical indication / J.O. Neto Barbosa, M.A. Garcia, J.B. Garcia // Rev. Dor. São Paulo. – 2015. – Vol. 16, N 1. – P. 60-66.
127. Berkowitz B.A. The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity: morphine, methadone and naloxone / B.A. Berkowitz // Clin. Pharmacokinet. – 1976. – Vol. 1, N 3. – P. 219-230.
128. Bleier L. Superoxide generation by complex III: from mechanistic rationales to functional consequences / L. Bleier, S. Drose // Biochim. Biophys. Acta. – 2013. – N 1827. – P. 1320-1331.
129. Bonnet U. Choreoathetoid movements associated with rapid adjustment to methadone / U. Bonnet, M. Banger, J. Wolstein [et al.] // Gastpar. Pharmacopsychiatry. – 1998. – Vol. 31. – P. 143-145.

130. Brand M.D. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling / M.D. Brand // *Free Radic. Biol. Med.* – 2016. – N 100. – P. 14-31
131. Dehne N. Sensors, transmitters and targets in mitochondrial oxygen shortage – a HIF relay story / N. Dehne, B. Brune // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2014. – Vol. 20, N 2. – P. 339-352.
132. Buajordet I. Adverse events after naloxone treatment of episodes of suspected acute opioid overdose / I. Buajordet, A.-C. Naess, D. Jacobsen, O. Brørs // *Eur. J. Emerg. Med.* – 2004. – Vol. 11, N 1. – P. 19-23.
133. Chang Y. Stereo-selective metabolism of methadone by human liver microsomes and cDNA-expressed cytochrome P450s: A reconciliation / Y. Chang, S.N. Lin, D.E. Moody // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2011. – Vol. 10. – P. 55-62.
134. Chee N.T. mRNA-to-protein translation in hypoxia / N.T. Chee, I. Lohse, Sh.P. Brothers // *Mol. Cancer.* – 2019. – Vol. 18, N 1. – P. 49.
135. Chou R. Management of Suspected Opioid Overdose With Naloxone in Out-of-Hospital Settings: A Systematic Review / R. Chou, P.T. Korthuis, D. McCarty [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 167, N 12. – P. 867-875.
136. Chou R. Methadone safety: A clinical practice guideline from the American pain society and college on problems of drug dependence, in collaboration with the heart rhythm society / R. Chou, R.A. Cruciani, D.A. Fiellin [et al.] // *J Pain.* – 2014. – Vol. 15. – P. 321-337.
137. Chouchani E.T. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS / E.T. Chouchani, V.R. Pell, E. Gaude [et al.] // *Nature.* – 2014. – N 515. – P. 431-435.
138. Christenson J. Early discharge of patients with presumed opioid overdose: development of a clinical prediction rule / J. Christenson, J. Etherington, E. Grafstein [et al.] // *Acad. Emerg. Med.* – 2000. – Vol. 7, N 10. – P. 1110-1118.
139. Corré J. Methadone-Induced Toxic Brain Damage / J. Corré, J. Pillot, G. Hilbert // *Case Rep. Radiol.* – 2013. – 2013: 602981. doi: 10.1155/2013/602981
140. Courteix C. Evidence for an exclusive antinociceptive effect of nociceptin/orphanin FQ, an endogenous ligand for the ORL1 receptor, in two animal models of neuropathic pain / C. Courteix, M.A. Coudoré-Civiale, A.M. Privat [et al.] // *Pain.* – 2004. – Vol. 110. – P. 236-245.
141. Davis M.P. Methadone for relief of cancer pain: A review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration / M.P. Davis, D. Walsh // *Support Care Cancer.* – 2001. – Vol. 9. – P. 73-83.
142. Dowling J. Population pharmacokinetics of intravenous, intramuscular, and intranasal naloxone in human volunteers / J. Dowling, G.K. Isbister, C.M. Kirkpatrick [et al.] // *Ther. Drug Monit.* – 2008. – Vol. 30. – P. 490-496.
143. Drummer O.H. Postmortem toxicology of drugs of abuse / O.H. Drummer // *Forensic Sci. Int.* – 2004. – Vol. 142. – P. 101-113.

144. Duberstein J.L. A clinical study of an epidemic of heroin intoxication and heroin-induced pulmonary edema / J.L. Duberstein, D.M. Kaufman // *Am. J. Med.* – 1971. – Vol. 51. – P. 704-714.
145. Eap C.B. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: Implications for the treatment of opioid dependence / C.B. Eap, T. Buclin, P. Baumann // *Clin. Pharmacokinet.* – 2002. – Vol. 41. – P. 1153-1193.
146. Elman I. Ultrarapid opioid detoxification: effects on cardiopulmonary physiology, stress hormones and clinical outcomes / I. Elman, M.N. D'Ambra, S. Krause [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2001. – Vol. 61. – P. 163-172.
147. Fahnenstich H. Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants / H. Fahnenstich, J. Steffan, N. Kau, P. Bartmann // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. 836-839.
148. Friedrich T. The gross structure of the respiratory complex I: a lego system / T. Friedrich, B. Bottcher // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2004. – N 1608 – P. 1-9.
149. Fuhrmann D.C. Mitochondrial composition and function under the control of hypoxia / D.C. Fuhrmann, B.B. Bernhard // *Redox Biol.* – 2017. – Vol. 12. – P. 208-215.
150. Fukuda K. Functional coupling of the δ -, μ -, and κ -opioid receptors to mitogen-activated protein kinase and arachidonate release in Chinese hamster ovary cells / K. Fukuda, S. Kato, H. Morikawa [et al.] // *J. Neurochem.* – 1996. – Vol. 67. – P. 1309-1316.
151. Gerber J.G. Stereoselective metabolism of methadone N-demethylation by cytochrome P4502B6 and 2C19 / J.G. Gerber, R.J. Rhodes, J. Gal // *Chirality.* – 2004.– Vol. 16.–P. 36-44.
152. Gilbert P.E. Antagonism of the convulsant effects of heroin, d-propoxyphene, meperidine, normeperidine and thebaine by naloxone in mice / P.E. Gilbert, W.R. Martin // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1975. – Vol. 192. – P. 538-541.
153. Gillman P.K. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity / P.K. Gillman // *Br. J. Anaesth.* – 2005. – Vol. 95, N 4. – P. 434-441.
154. Glass P.S. Comparison of potency and duration of action of nalmefene and naloxone / P.S. Glass, R.M. Jhaveri, L.R. Smith // *Anesth. Analg.* – 1994. – Vol. 78. – P. 536-541.
155. Golden S.A. Unexpected delirium during rapid opioid detoxification (ROD) / S.A. Golden D.L. Sakhrani // *J. Addict. Dis.*– 2004. – Vol. 23. – P. 65-75.
156. Greene J.A. Incidence of mortality due to rebound toxicity after 'treat and release' practices in prehospital opioid overdose care: a systematic review / J.A. Greene B.J. Deveau, J.S. Dol, M.B. Butler // *Emerg. Med. J.* – 2019. – Vol. 36, N 4. – P. 219-224.
157. Grimsrud M.M. Acute poisoning related to the recreational use of prescription drugs: an observational study from Oslo, Norway / M.M. Grimsrud, M. Brekke, V. Lykke Syse, O.M. Vallersnes // *BMC Emerg. Med.* – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 55.
158. Hamilton R.J. A descriptive study of an epidemic of poisoning caused by heroin adulterated with scopolamine / R.J. Hamilton, J. Perrone, R. Hoffman [et al.] // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 2000. – Vol. 38. – P. 597-608.

159. Henriksen G. Imaging of opioid receptors in the central nervous system / G. Henriksen, F. Willoch // *Brain*. – 2008. – Vol. 131. – P. 1171-1196.
160. Hernández A.M. Torsades de Pointes During Methadone Treatment / A.M. Hernández, F.A. Fernández, Á.A. Maíza [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol*. – 2005. – Vol. 58, N 10. – P. 1230-1232.
161. Hernansanz-Agustin P. Acute hypoxia produces a superoxide burst in cells / P. Hernansanz-Agustin, A. Izquierdo-Alvarez, F.J. Sanchez-Gomez [et al.] // *Free Radic. Biol. Med*. – 2014. – Vol. 71.– P. 146-156.
162. Hillman A.D. Serotonin syndrome caused by fentanyl and methadone in a burn injury / A.D. Hillman, C.J. Witenko, S.M. Sultan, G. Gala // *Pharmacotherapy*. – 2015. – Vol. 35. – P. 112-117.
163. Hine C.H. Analysis of fatalities from acute narcotism in a major urban area / C.H. Hine, J.A. Wright, D.J. Allison [et al.] // *J. Forensic Sci*. – 1982. – Vol. 27. – P. 372-384.
164. Hoffman R.S. Toxicologic Emergencies / R.S. Hoffman, M.A. Howland, N.A. Lewin [et al.] – 2015. – 10th Edition. – 1904 p.
165. Holzer P. Opioids and opioid receptors in the enteric nervous system: from a problem in opioid analgesia to a possible new prokinetic therapy in humans / P. Holzer // *Neurosci. Lett*. – 2004. – Vol. 361. – P. 192-195.
166. Inturrisi C.E. Pharmacology of methadone and its isomers / C.E. Inturrisi // *Minerva Anesthesiol*. – 2005. –Vol. 71. – P. 435-437.
167. Jang S. Elucidating mitochondrial electron transport chain supercomplexes in the heart during ischemia-reperfusion / S. Jang, T.S. Lewis, C. Powers [et al.] // *Antioxid. Redox Signal*. – 2017. – Vol. 27, N 1. – P. 57-69.
168. Juba K.M. Methadone and corrected QT prolongation in pain and palliative care patients: A Case-control study / K.M. Juba, T.M. Khadem, D.J. Hutchinson, J.E. Brown // *Palliat. Med*. – 2017. – Vol. 20. – P. 722-728.
169. Just B. Oxygen uptake during recovery following naloxone. Relationship with intraoperative heat loss / B. Just, E. Delva, Y. Camus, A. Lienhart // *Anesthesiology*. – 1992. – Vol. 76. – P. 60-64.
170. Karch S.B. Toxicology and pathology of deaths related to methadone: retrospective review / S.B. Karch, B.G. Stephens // *West J. Med*.– 2000.– Vol. 172. – P. 11-14.
171. Katchman A.N. Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents / A.N. Katchman, K.A. McGroary, M.J. Kilborn [et al.] // *Pharmacol. Exp. Ther*. – 2002. – Vol. 303. – P. 688-694.
172. Kienbaum P. Profound increase in epinephrine concentration in plasma and cardiovascular stimulation after mu-opioid receptor blockade in opioid-addicted patients during barbiturate-induced anesthesia for acute detoxification / P. Kienbaum, N. Thürauf, M.C. Michel [et al.] // *Anesthesiology*. – 1998. – Vol. 88. – P. 1154-1161.

173. Kienbaum P. Sympathetic neural activation evoked by mu-receptor blockade in patients addicted to opioids is abolished by intravenous clonidine / P. Kienbaum, T. Heuter, M.C. Michel [et al.] // *Anesthesiology*. – 2002. – Vol. 96. – P. 346-351.
174. Kim J.W. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia / J.W. Kim, I. Tchernyshyov, G.L. Semenza, C.V. Dang // *Cell Metab.* – 2006. – Vol. 3. – P. 177-185.
175. Koivunen P. Inhibition of hypoxia-inducible factor (HIF) hydroxylases by citric acid cycle intermediates: possible links between cell metabolism and stabilization of HIF / P. Koivunen, M. Hirsila, A.M. Remes [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282. – P. 4524-4532.
176. Krantz M.J. QTc interval screening in methadone treatment / M.J. Krantz, J Martin, B. Stimmel B. [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150. – P. 387-395.
177. Lalley P.M. Opioidergic and dopaminergic modulation of respiration *Respir* / P.M. Lalley // *Physiol. Neurobiol.* – 2008. – Vol. 164, N 1-2. – P. 160-167.
178. LaPat K.D. Heroin-induced toxic leukoencephalopathy / K.D. LaPat, M. Yousaf, T.R. Joshi // *J. Appl. Radiol.* – 2016. – Vol. 45, N 3. – P. 36-37.
179. Li W. Methadone-induced Damage to White Matter Integrity in Methadone Maintenance Patients: A Longitudinal Self-control DTI Study / Wei Li, Q. Li, Y. Wang [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 1-8.
180. Li Z. Roles of reactive oxygen species in cell signaling pathways and immune responses to viral infections / Z. Li, X. Xu, X. Leng [et al.] // *Arch. Virol.* – 2017. – Vol. 162, N 3. – P. 603-610.
181. Lugo R.A. Pharmacokinetics of methadone / R.A. Lugo, K.L. Satterfield, S.E. Kern // *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* – 2005. – Vol. 19. – P. 13-24.
182. Madah-Amiri D. Circumstances surrounding non-fatal opioid overdoses attended by ambulance services / D. Madah-amiri, T. Clausen, L. Myrmel [et al.] // *Drug Alcohol Review.* – 2017. – Vol. 36, N 3. – P. 288-294.
183. Martell B.A. Impact of methadone treatment on cardiac repolarization and conduction in opioid users / B.A. Martell, J.H. Arnsten, M.J. Krantz, M.N. Gourevitch // *Am. J. Cardiol.* – 2005 – Vol. 95. – P. 915-918.
184. Mastroianni A. Serotonin syndrome due to co-administration of linezolid and methadone / A. Mastroianni, G. Ravaglia // *Infez. Med.* – 2017. – Vol. 25. – P. 263-266.
185. Mills C.A. Cardiovascular effects of fentanyl reversal by naloxone at varying arterial carbon dioxide tensions in dogs / C.A. Mills, J.W. Flacke, J.D. Miller [et al.] // *Anesth. Analg.* – 1988. – Vol. 67. – P. 730-736.
186. Mills C.A. Narcotic reversal in hypercapnic dogs: comparison of naloxone and nalbuphine. C.A. Mills, J.W. Flacke [et al.] // *Can. J. Anaesth.* – 1990. – Vol. 37. – P. 238-244.
187. Mitchell J.M. Forensic drug testing for opiates. II. Metabolism and excretion rate of morphine in humans after morphine administration / J.M. Mitchell, B.D. Paul, P. Welch, E.J. Cone [et al.] // *J. Anal. Toxicol.* – 1991. – Vol. 15, N 2. – P. 49-53.

188. Osler W. Oedema of the left lung-morphia poisoning / W. Osler // *Montreal Gen. Hosp. Rep.* – 1880. – Vol. 1. – P. 291-293.
189. Perekopskiy D. The Role of Peripheral Opioid Receptors in Triggering Heroin-induced Brain Hypoxia / D. Perekopskiy, A. Afzal, Sh. N. Jackson [et al.] // *J. Sci. Reports.* – 2020. – Vol. 10. – P. 833.
190. Philbin D.M. The use of H1 and H2 histamine antagonists with morphine anesthesia: a double-blind study / D.M. Philbin, J. Moss, C.W. Akins [et al.] // *Anesthesiology.* – 1981. – Vol. 55. – P. 292-296.
191. Rastogi R. Case scenario: Opioid association with serotonin syndrome: Implications to the practitioners / R. Rastogi, R.A. Swarm, T.A. Patel // *Anesthesiology.* – 2011. – Vol. 115. – P. 1291-1298.
192. Schiller E.Y. Opioid Overdose / E.Y. Schiller, A. Goyal, O.J. Mechanic / StatPearls Publishing. – 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470415/>
193. Shadel G.S. Mitochondrial ROS signaling in organismal homeostasis / G.S. Shadel, T.L. Horvath // *Cell.* – 2015. – Vol. 163. – P. 560-569.
194. Shaw K.A. Methadone, another cause of opioid-associated hearing loss: a case report / K.A. Shaw, K.M. Babu, J.B. Hack // *Emerg. Med.* – 2011. – Vol. 41. – P. 635-639.
195. Silber R. Pulmonary edema in acute heroin poisoning: Report of four cases / R. Silber, E.P. Clerkin // *Am. J. Med.* – 1959. – Vol. 27, N 1. – P. 187-192.
196. Silvia S.M. Worldwide Prevalence and Trends in Unintentional Drug Overdose: A Systematic Review of the Literature / S.S. Martins, L. Sampson, M. Cerdá // *Am. J. Public Health.* – 2015. – Vol. 105, N 11. – P. 29-49.
197. Sporer K.A. Out-of-hospital treatment of opioid overdoses in an urban setting / K.A. Sporer, J. Firestone, S M. Isaacs // *Acad. Emerg. Med.* – 1996. – Vol. 3, N 7. – P. 660-667.
198. Starkey J. Cytotoxic Lesions of the Corpus Callosum That Show Restricted Diffusion: Mechanisms, Causes, and Manifestations / J. Starkey, N. Kobayashi, Y. Numaguchi, T. Moritani // *Radiographics.* – 2017. – Vol. 37, N 2. – P. 562-576.
199. Streisand J.B. Fentanyl-induced rigidity and unconsciousness in human volunteers / J.B. Streisand, P.L. Bailey, L. LeMaire [et al.] // *Incidence, duration, and plasma concentrations* // *Anesthesiology.* – 1993 – Vol. 78. – P. 629-634.
200. Sunilkumar M.M. Practical Pharmacology of Methadone: A Long-acting Opioid / M.M. Sunilkumar, K. Lockman // *Indian J. Palliat. Care.* – 2018. – Vol. 24, Suppl 1. – P. S10-S14.
201. Taha M.B. Acute right ventricular failure: a novel presentation of methadone-induced cardiotoxicity / M.B. Taha, O. Dasa, M. Al-Ani [et al.] // *BMJ Case Rep.* – 2020. – Vol. 13, N 11. – P. 237-268.
202. Tello D. Induction of the mitochondrial NDUFA4L2 protein by HIF-1alpha decreases oxygen consumption by inhibiting Complex I activity / D. Tello, E. Balsa, B. Acosta-Iborra [et al.] // *Cell Metab.* – 2011. – Vol. 14. – P. 768-779.

203. Tiong S. Ch. Methadone-induced Toxic Encephalopathy In Pediatric Patients: Two Case Reports / S.Ch. Tiong, J.S.L. Chieng, H.W. Khoo [et al.] // *J. Radiol. Case Rep.* – 2019. – Vol. 13, N 5. – P. 1-9.
204. Van Dorp E. Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression / E. Van Dorp, A. Yassen, E. Sarton [et al.] // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 105. – P. 51-57.
205. Vilke G.M. Assessment for deaths in out-of-hospital heroin overdose patients treated with naloxone who refuse transport / G.M. Vilke, Ch. Sloane, A.M. Smith, T.C. Chan // *Acad. Emerg. Med.* – 2003. – Vol. 10, N 8. – P. 893-896.
206. Waldhoer M. Opioid receptors / M. Waldhoer, S.E. Bartlett, J.L. Whistler // *Annu. Rev. Biochem.* – 2004. – Vol. 73. – P. 953-990.
207. Willman M.W. Do heroin overdose patients require observation after receiving naloxone? / M.W. Willman, D.B. Liss, E.S. Schwarz, M.E. Mullins // *Clin. Toxicol. (Phila).* – 2017. – Vol. 55, N 2. – P. 81-87.
208. Yajima Y. Effects of differential modulation of mu-, delta- and kappa-opioid systems on bicuculline-induced convulsions in the mouse / Y. Yajima, M. Narita, Y. Takahashi-Nakano [et al.] // *J. Brain Res.* – 2000. – Vol. 862. – P. 120-126.
209. Zamora C.A. Delayed posthypoxic leukoencephalopathy: a case series and review of the literature / C.A. Zamora, D. Nauen, R. Hyneczek [et al.] // *Brain Behav.* – 2015. – Vol. 5, N 8. – P. 1-12.