


В печать

Председатель Диссертационного
совета 68.1.005.01

На правах рукописи

01.04.2024..


В.А. Баринов

ЛОЛАДЗЕ
Александр Тариелович

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИНТЕНСИВНОЙ
ТЕРАПИИ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ МЕТАДОНОМ

3.3.4. Токсикология
3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе» и в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства»

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

Официальные оппоненты: **Чепур Сергей Викторович**
доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, полковник медицинской службы, начальник института
Кондратьев Анатолий Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательская лаборатория нейропротекции и нейрометаболических нарушений, заведующий


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

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 года в «__» часов на заседании диссертационного совета 68.1.005.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1)

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

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Луковникова Любовь Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Острые отравления наркотическими веществами являются одной из основных проблем современной клинической токсикологии. Актуальность темы определяется возрастающим числом отравлений этими веществами, а также наличием тяжелых осложнений, зачастую приводящих к инвалидизации или смерти пациентов [Рохлина М.Н. и др., 2001]. Особую эпидемиологическую значимость имеют острые отравления метадонем, в том числе и в странах, где его применение легально разрешено в качестве средства лечения наркотической зависимости [Курлат Е.В. и др. 2019]. В настоящее время отравления метадонем путем как легального, так и нелегального его применения, являются частой причиной смертельных отравлений [Андрющенко В.В. и др., 2018, Владимирова В.Ю. и др., 2019]. Фактом широкой доступности препарата объясняются острые отравления метадонем у детей и подростков [Atighi Y. et al., 2018]. 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 [Шикалова И.А. и др., 2019]. Следует отметить, что отравления наркотическими средствами, в основном, приходится на трудоспособный возраст населения (средний возраст $32,8 \pm 9,42$ лет) [Madah-Amiri D. et al., 2017]. В терапии острых отравлений опиоидными наркотическими средствами широкое применение находит антидотная (налксоновая) терапия (Управление передозировкой опиоидов в сообществе. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2014. – 88 с). Однако в литературе описаны случаи развития ряда жизнеугрожающих осложнений [Hoffman R.S. et al., 2015]. По этой причине, исследование причин и механизмов развития этих осложнений имеет важное практическое значение. Широкое распространение и высокая летальность при острых отравлениях метадонем ставит перед практическим здравоохранением задачу по совершенствованию методов интенсивной терапии и разработки максимально эффективных схем лечения, направленных на снижение числа жизнеугрожающих осложнений и летальности.

Степень разработанности темы. В работах, посвященных клинической картине и терапии острых отравлений опиоидами, отравления метадонем рассматривается либо изолированно, либо в общей группе опиоидов [Андрющенко В.В. и др., 2018]. Литературных данных, посвященных особенностям клинического течения и сравнительной характеристики двух наиболее распространенных видов отравлений опиоидами – диацетилморфином и метадонем, нет. Хотя сравнение этих отравлений имеет важное практическое значение, так как подчеркивает особенности клинического течения каждого и, исходя из этого, определяет основные направления интенсивной терапии [Адамян В.А. и др., 2018]. 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 [Aghabiklooei A и др., 2014, Кузнецов О.А. и др., 2015].

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 [Chou R. et al., 2017]. Ряд нежелательных явлений при использовании налоксона описан в публикации европейских коллег [Buajordet I. et al., 2004]. Авторы отмечают развитие нежелательных реакций в 45% случаях применения налоксона. Вероятность развития «рикошетной токсичности» при применении налоксона исследовали Greene J.A. и др. [Greene J.A. et al., 2019]. В работе проанализированы 4912 случаев отравления и только в 4 случаях (0,08%) зарегистрирован летальный исход в течение 48 часов. В данном исследовании речь идет преимущественно об отравлениях диацетилморфином. Актуальность этих исследований определяется ростом отравлений диацетилморфином в ряде стран, в том числе и в США, где применение налоксона очень распространено. В связи с чем вопрос о необходимости госпитализации пациента после введения налоксона и купирования симптомов отравления является спорным. С одной стороны, пациенты отказываются от дальнейшего лечения или транспортировки в больницу, с другой стороны, есть риск повторного угнетения дыхания или отека легких [Willman M.W. et al., 2017]. В Российской Федерации исследование отравлений диацетилморфином имеют меньшую актуальность, так как в последние годы их количество значительно снизилось. Однако на этом фоне отмечается 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 коррекции неспецифических поражений. В работах отечественных ученых рассмотрены процессы нарушений транспорта кислорода, механизмы формирования ОДН, токсикогипоксических поражений головного мозга при отравлениях нейротропными агентами [Ливанов Г.А. и др., 2007]. 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 [Переверзев Д.И. и др., 2017]. Доказаны высокие антигипоксантные, антиоксидантные свойства препарата, что делает его перспективным в интенсивной терапии острых отравлений опиоидными наркотическими средствами. При анализе публикаций большинство исследований по данной проблеме посвящены отдельным вопросам патогенеза тяжелых отравлений наркотическими веществами. В зарубежной литературе острое отравление метадоном рассматривается, как правило, с позиции осложнений от проводимой «заместительной» терапии опиоидной наркомании. О формировании критических состояний при острых отравлениях наркотическими средствами опиоидного ряда отмечалось в работах ведущих зарубежных и отечественных токсикологов. Наибольшую ценность имеют труды Г.А. Ливанова,

которые посвящены неспецифическим нарушениям при острых отравлениях. В этих работах отражены формирование нарушений транспорта кислорода, механизмы формирования ОДН, токсикогипоксических поражений головного мозга при отравлениях нейротропными агентами.

Таким образом, имеется необходимость изучить 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 тяжелом остром отравлении метадонном.

Все перечисленное позволило определить цель диссертационной работы.

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

Для достижения поставленной цели сформулированы следующие задачи:

1. Выявить особенности клинического течения острых отравлений наркотическими средствами опиоидного ряда, диацетилморфином и метадонном.
2. Определить состояние кислородтранспортной системы и тяжести метаболических нарушений при острых отравлениях диацетилморфином и метадонном.
3. Оценить клиническую эффективность использования антидотной терапии у пациентов с острым тяжелым отравлением метадонном.
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 закономерности нарушений кислородтранспортных систем у пациентов с острым отравлением метадонном. Показано, что использование антидотной терапии налоксоном приводила к ухудшению клинического течения острого 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 метадонем.

Определен комплекс необходимых диагностических и лечебных мероприятий у больных с острым тяжелым отравлением метадонем. Полученные данные клинического и лабораторного обследования больных с острыми отравлениями опиоидами используется 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 отравлениями диацетилморфином (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) – T40.1 и метадонем – T40.3), госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) №11 Центра лечения 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, метаболических расстройств. 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 метадонем 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 метадонем, использование антидотной терапии способно усугубить тяжесть клинического течения острых отравлений.

3. Интенсивная терапия острых тяжелых отравлений метадонем 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 «Джанелидзе-ские 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» (акт внедрения материалов диссертационной работы 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 внедрения материалов диссертационной работы 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, методики, 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 метадонном соответствует паспорту научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (п. 4 Механизмы развития, эпидемиология, диагностика и лечение синдромов критических состояний).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении представлено обоснование актуальности и степень разработанности темы исследования, сформулированы цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, сведения об апробации результатов и внедрении в практику, определены положения, выносимые на защиту. В первой главе диссертации описаны современные представления о токсическом действии диацетилморфина и метадона, механизмах поражения систем жизнеобеспечения и возможности их коррекции. Во второй главе представлены материалы и методы настоящего исследования. В третьей главе описаны результаты сравнительного анализа острых отравлений диацетилморфином и метадонном, что позволило выявить клинические и лабораторные особенности острых отравлений опиоидами. В четвертой главе проанализированы результаты применения антидотной терапии при остром отравлении метадонном. Пятая глава посвящена результатам применения метаболического антигипоксанта Цитофлавина при острых тяжелых отравлениях метадонном. По результатам проведенного исследования сформулированы заключение, выводы и практические рекомендации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной материал исследования составили клинические наблюдения и результаты специального комплексного обследования 137 пациентов с острыми отравлениями опиоидами госпитализированные в отделение реанимации и интенсивной терапии №11 Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»: 15 пациентов с отравлением диацетилморфином и 122 пациента с отравлением метадонном. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев. Критериями включения: 1) угнетение сознания до уровня комы (8 и менее баллов по шкале комы Глазго); 2) острая дыхательная недостаточность (ОДН), требующая искусственной вентиляции лёгких (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); 5) возраст больных от 18 до 63 лет. В исследование не включались пациенты с нарушением сознания сосудистого или травматического генеза и больные с тяжелой сопутствующей патологией: цирроз печени, туберкулезная инфекция, онкологические и эндокринные заболевания, ВИЧ-патология (Вирус иммунодефицита человека).

Для решения поставленных перед исследованием задач больные были распределены в следующие группы: первую группу (I) составили пациенты с острым отравлением диацетилморфином – 15 человек: 12 мужчин и 3 женщины. Средний возраст больных этой группы – $25,5 \pm 2,2$ лет; вторую группу (II) составили 75 больных (72 мужчины и 3 женщины) с острым отравлением метадонном, которые получали базовую терапию, средний возраст больных – $43,5 \pm 3,6$ лет; в третью группу больных (III) включались пациенты с острым отравлением метадонном, которым на догоспитальном этапе проводилась антидотная терапия налоксоном. В этой группе было 16 больных (14 мужчин и 2 женщины) в возрасте $41,1 \pm 3,5$ лет; четвертую группу больных (IV) составили пациенты с острым отравлением метадонном, которым в состав интенсивной терапии входил 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.

Лечебные мероприятия. Медицинская помощь больным проводилась согласно федеральным клиническим рекомендациям «Отравления наркотиками и психодислептиками» (Москва, 2018.). Терапия острых отравлений включала в себя искусственную вентиляцию легких, общие дезинтоксикационные мероприятия, протезирование жизненно-важных функций, коррекцию кислотно-основного состояния и водно-электролитных нарушений, симптоматическую терапию, профилактику и лечение осложнений.

Методы исследования. При выполнении работы анализировались данные медицинской документации догоспитального и госпитального этапов лечения. Больные, включенные в исследование, ежедневно осматривались автором.

Тяжесть комы определяли по шкале комы Глазго («Glasgo Coma»). Оценка тяжести и динамика состояния пациентов проводилась по шкале АРАСНЕ-II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation).

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. Газовый состав крови и кислотно-основное состояние оценивались на приборе Cobas b221 (Roche, Германия). Для исследования использовалась артериальная и венозная кровь. Кровь забиралась из лучевой или бедренной артерии и подключичной вены.

В работе использовался ряд расчетных величин (формулы, приведенные в стандартах NCCLS) (Рябов Г.А., 1988): сердечный индекс, ударный индекс, общее периферическое сопротивление сосудов, индекс общего периферического сопротивления сосудов, доставка кислорода, потребление кислорода, коэффициент утилизации кислорода.

Химико-токсикологическое исследование включало в себя предварительные и подтверждающие методы. Предварительный метод исследования осуществлялся с помощью иммунохроматографических экспресс-тестов (полосок) (ООО «Фактор-Мед», Россия) на присутствие метадона и опиатов. Обязательным условием включения больных в исследование была идентификация наркотических веществ методом газожидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией низкого разрешения (ГХ/МС).

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).

Методы статистической обработки. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 10.0 (ТІВСО, США). Оценки полученных количественных показателей представлены в виде: Me [25%; 75%], где Me – медиана, 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, при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности клинической картины острых отравлений опиоидами. Состояние больных с отравлением метадоном было более тяжелым уже с момента поступления, что подтверждалось оценкой состояния по шкале АРАСНЕ II, которая составила 12 [11; 14] баллов в I группе и 15 [12; 18] баллов в группе с отравлением метадоном ($p = 4,800 \times 10^{-2}$). Продолжительность лечения в

отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) при отравлении метадоном составила 4 [3; 9] дня, при отравлении диацетилморфином 2 [2; 3] дня, ($p = 1,114 \times 10^{-7}$). Из стационара пациенты II группы выписывались в среднем через 7 [4; 14] дней, при отравлении диацетилморфином через 3 [3; 4] дня ($p = 7,329 \times 10^{-7}$) (Таблица 1).

Таблица 1 — Сравнительный анализ клинических показателей больных с отравлением диацетилморфином (I группа, $n = 15$) и метадоном (II группа, $n = 75$)

Показатель	I группа	II группа	p-уровень
Возраст, лет	37 [35; 43]	34 [30; 39]	$7,628 \times 10^{-2}$
Продолжительность комы, час	4 [3; 5]	14 [6; 36]	$5,975 \times 10^{-5}$
Среднее АД мм. рт. ст.	80 [76; 83]	66 [53; 73]	$3,595 \times 10^{-4}$
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	2 [2; 3]	4 [3; 9]	$1,114 \times 10^{-7}$
Продолжительность лечения, сутки	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 (Ме [25%; 75%]); сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна-Уитни, χ^2			

Одной из особенностей отравлений метадоном является вероятность повторного угнетения дыхания и сознания – ренаркотизация, что обусловлено токсикокинетическими особенностями метадона. В исследуемой II группе больных ренаркотизация отмечалась у 18 больных, что составило 24% и отличалось от I группы больных, в которой пациентов с повторным угнетением сознания и дыхания не было ($p = 3,49 \times 10^{-2}$). К летальному исходу привели 20% отравлений метадоном, тогда как в группе пациентов с отравлением диацетилморфином летальных исходов не было ($p = 5,919 \times 10^{-2}$).

При исследовании биохимических показателей при отравлении метадоном у части больных был повышен уровень креатинина (в I группе 73,6 [49,2; 110,5] мкмоль/л и во II группе 103 [83; 153] мкмоль/л) ($p = 2,658 \times 10^{-3}$), что определялось наличием синдрома позиционного сдавления и системного рабдомиолиза. По этой же причине во II группе пациентов был значительно повышен уровень креатинфосфокиназы (в I группе 250 [102; 508] Ед/л, во II группе 685 [254; 1953] Ед/л) ($p = 1,129 \times 10^{-2}$). Острая дыхательная недостаточность (ОДН) при отравлениях опиоидами приводила к тяжелым гипоксическим нарушениям, что проявлялось повышением уровня лактата. У пациентов II группы отмечали более выраженное повышение лактата – в I группе лактат 2 [1,3; 2,5] ммоль/л, во II группе уровень лактата составил 3,7 [3,4; 4,9] ммоль/л, ($p = 1,182 \times 10^{-8}$).

В группе пациентов с отравлением метадоном отмечалось достоверно более высокая альвеолярно-артериальной разницы по кислороду ($AaDO_2$) ($p = 2,293 \times 10^{-6}$) и более низкое отношение напряжения кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода (PaO_2/FiO_2) ($p = 3,031 \times 10^{-11}$), что свидетельствовало о нарушении газообменных функций легких. При сравнительном анализе также выявлено повышение доли легочного шунтирования

(Qsp/Qt) у пациентов с отравлением метадонном по отношению к пациентам с отравлением диацетилморфином ($p = 2,478 \times 10^{-3}$) (Таблица 2).

Таблица 2 — Показатели газообмена в легких у больных с отравлением диацетилморфином (I группа, n = 15) и метадонном (II группа, n = 75)

Показатель	Контрольная группа	I группа	II группа
FiO ₂	21	35 [30; 35] ^{##}	45 [40; 50] ^{***##}
Qsp/Qt	3,4 [2,75; 5,85]	17,8 [14,5; 22,2] ^{##}	29,4 [21,4; 41,4] ^{***##}
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 /FiO ₂	452 [435; 475]	207 [188; 246] ^{##}	176 [146; 201] ^{***##}
<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 * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; с контрольной группой # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$			

При проведении сравнительного межгруппового анализа было выявлено, что у пациентов с острым отравлением метадонном выраженность показателей, отражающих глубину гипоксии тканей, была более существенна, чем у пациентов с отравлением диацетилморфином. Во II группе пациентов отмечали достоверно более выраженное снижение потребления кислорода (VO₂) ($p = 3,715 \times 10^{-7}$), коэффициента использования кислорода (КИК) ($p = 1,19 \times 10^{-4}$), артериовенозной разницы по кислороду (avDO₂) $p = 2,293 \times 10^{-6}$. (Таблица 3).

Таблица 3 — Показатели тканевого компонента транспорта кислорода больных с отравлением диацетилморфином (I группа, n = 15) и метадонном (II группа, n = 75)

Показатель	Контрольная группа	I группа	II группа
КИК, мл/л	37,4 [36,6; 38,0]	26,9 [19,2;28,5] ^{##}	19,5 [18,3;21,1] ^{***##}
VO ₂ , мл/ (мин · м ²)	155 [124; 170]	121 [92,6;151]	84,6 [80,9;90,7] ^{***##}
КУО ₂ , %	28,7 [24,6; 33,4]	39,8 [32,4;52,8] ^{##}	26,4 [18,6;34,1] ^{**}
AvDO ₂ , мл/л	52,3 [50,8; 53,6]	66,4 [54,8;96,0] ^{##}	36,1 [28,2;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 ## – $p < 0,01$			

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 метадоном, которым налоксон не вводился (II группа) с группой пациентов, которым на догоспитальном этапе с целью антидотной целью вводился налоксон в дозе 0,4 мг внутривенно (III группа). 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 искусственная вентиляция легких (ИВЛ) – 87 [24; 276] часов против 23 [9; 96] часов. Это привело к более длительному пребыванию больных этой группы в отделении реанимации ($p = 1,448 \times 10^{-2}$) 10 [5; 14,5] суток против 4 [3; 9] суток.

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 ($p = 2,112 \times 10^{-2}$), длительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ($p = 1,448 \times 10^{-2}$) и увеличению сроков лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) до 10 [5; 14,5] дней ($p = 1,448 \times 10^{-2}$). Важно отметить увеличение частоты развития синдрома «ренаркотизации», который развился в группе больных с использованием налоксона в 43,8% случаев (у 7 больных). При биохимическом исследовании крови выявлены более низкие значения общего белка в группе больных, которым на догоспитальном этапе вводился налоксон ($p = 7,258 \times 10^{-3}$).

Исследование кислородтранспортной системы крови показал ряд существенных изменений в показателях газообмена (Таблица 4). На 3-е и 5-е сутки отмечено более высокие значения фракции вдыхаемого кислорода (F_iO_2) в группе с использованием налоксона ($p = 3,738 \times 10^{-3}$; $p = 3,738 \times 10^{-3}$), что связано, по всей видимости, с развитием пневмонии и необходимостью продолжения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у большей части пациентов. Альвеолярная вентиляция (V_A) на 3-и сутки исследования во II группе увеличилась, тогда как в III группе отмечалась тенденция к снижению с достоверным отличием от II группы на 3-и сутки ($p = 2,515 \times 10^{-7}$) и 5-е сутки ($p = 2,41 \times 10^{-8}$). Доля легочного шунтирования при поступлении была повышена в обеих исследуемых группах. Однако дальнейшая динамика показала, что в III группе она оставалась более высокой на 3-и сутки ($p = 3,023 \times 10^{-4}$). Соотношения напряжения кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода (P_aO_2/F_iO_2) был снижен при поступлении в обеих исследуемых группах. В динамике во II группе отмечали более выраженное повышение этого показателя, в отличие от III группы с межгрупповым отличием на 3-и и 5-е сутки ($p = 1,163 \times 10^{-2}$; $p = 1,44 \times 10^{-2}$).

Наиболее выраженные отличия отмечены при исследовании тканевого компонента транспорта кислорода (Таблица 5).

Таблица 4 — Динамика показателей газообмена 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
FiO ₂	21	II группа	45 [40; 50] ^{##}	21 [21; 40] ^{**}	21 [21; 40] ^{**}
		III группа	50 [42,5; 50] ^{##}	40 [40; 50] ^{**}	40 [21; 50] ^{**}
V _A , л/мин; ВTPS	3,95 [3,65; 4,1]	II группа	2,08 [1,7; 2,83] ^{##}	2,9 [2,31; 4,3] ^{**^}	3,56 [1,7; 4,7] ^{**^^}
		III группа	2,2 [1,59; 2,44] ^{##}	1,69 [1,58; 2,26] ^{**}	1,56 [1,1; 1,82] ^{**}
Qsp/Qt, %	3,4 [2,75; 5,85]	II группа	29,48 [21,4; 41,5] ^{##}	18,8 [12,8; 23,5] ^{**}	16,4 [13,9; 19,7]
		III группа	33,7 [24,3; 49,9] ^{##}	30,05 [22,6; 46,1] ^{**}	16,6 [10,8; 26,6]
PaO ₂ /FiO ₂	452,2 [435; 475]	II группа	176,8 [146; 201] ^{##}	200,7 [145,6; 317,5] ^{**^^}	276,9 [190,6; 395] [*]
		III группа	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

Таблица 5 — 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 группа	19,5 [18,4; 21,1] ^{##}	26,95 [25,24; 29,42] ^{**}	28 [25,42; 29,39]
		III группа	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 группа	84,6 [80,9; 90,7] ^{##}	118,01 [105,03; 128,59] ^{**}	118,54 [107,42; 134,75] [*]
		III группа	82,3 [68,7; 109,1] ^{##}	92,06 [67,86; 111,4] ^{**}	106,63 [90,13; 117,63] [*]
КУО ₂ , %	28,7 [24,6; 33,4]	II группа	26,5 [18,6; 34,1] [*]	28,44 [20,06; 33,22] ^{**}	28,08 [22,28; 33,04]
		III группа	22,2 [14,2; 27] ^{*,##}	17,79 [11,61; 22,61] ^{**}	26,01 [20,43; 30,05]
avDO ₂ , мл/л	52,3 [50,8; 53,6]	II группа	36,1 [28,2; 46,7] ^{*,##}	41,28 [28,85; 49,54] ^{**}	42,77 [31,72; 52,53]
		III группа	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,; 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

Коэффициент использования кислорода (КИК), был снижен в обеих исследуемых группах, но на 3-и сутки исследования этот показатель в группе с использованием налоксона был ниже ($p = 1,312 \times 10^{-4}$). О наличии тяжелой гипоксии тканей свидетельствовало также высокодостоверное снижение потребления кислорода VO_2 при поступлении в обеих исследуемых группах, но на 3-и и 5-е сутки в III группе этот показатель был достоверно ниже показателей II группы ($p = 6,991 \times 10^{-4}$; $p = 3,421 \times 10^{-2}$). Коэффициент утилизации кислорода (КУО₂) на 3-и сутки исследования в группе больных с острым отравлением метадоном, которым на догоспитальном этапе проводилась антидотная терапия, отмечена тенденция 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 большем межгрупповом отличии ($p = 3,341 \times 10^{-3}$). 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 привело к достоверному межгрупповому отличию ($p = 8,251 \times 10^{-3}$). Это связано, по всей видимости, с развитием пневмонии у большей части пациентов, которым на догоспитальном этапе вводился налоксон.

Клиническая эффективность применения метаболического антигипоксанта Цитофлавина у больных в критическом состоянии с острым отравлением метадоном. При сравнении использования комплексного подхода, включающего нормализацию процессов доставки кислорода к тканям и использование препаратов, улучшающих утилизацию кислорода тканями, были выявлены отличия по количеству развившихся осложнений. На 5-е сутки исследования отмечали достоверное снижение частоты развития отека-набухания головного мозга и нозокомиальной пневмонии (Таблица 6).

Таблица 6 – Особенности клинического течения острого отравления метадоном у больных со стандартной терапией (II группа, n = 75) и больных, в состав терапии, которым был включен субстратный антигипоксанта Цитофлавин (IV группа, n = 31)

Показатели	II группа	IV группа	p-уров.
Отек мозга 1-е сутки, чел. (%)	18 (24)	8 (25,8)	$1,920 \times 10^{-1}$
Отек мозга 5-е сутки, чел. (л)	15 (20)	3 (6,4)	$4,520 \times 10^{-2}$
Пневмония 1-е сутки, чел. (%)	24 (32)	9 (29)	$7,651 \times 10^{-1}$
Нозокомиальная пневмония 5-е сутки, чел. (%)	16 (21)	3 (9,7)	$5,651 \times 10^{-3}$
Аспирационный синдром, чел. (%)	9 (12)	3 (9,7)	$7,326 \times 10^{-1}$
Летальный исход, чел. (%)	15 (20)	4 (12,9)	$6,185 \times 10^{-1}$
<i>Примечание:</i> сравнение качественных показателей – χ^2			

При биохимическом исследовании крови выявлены отличия в динамике ряда показателей (Таблица 7).

При исследовании динамики общего белка во II группе отмечали его достоверное снижение на 3-и ($p = 3,650 \times 10^{-4}$) и 5-е сутки ($p = 2,000 \times 10^{-4}$). В IV группе уровень общего белка не снижался на 3-е сутки ($p = 4,955 \times 10^{-1}$) и 5-е сутки ($p = 6,220 \times 10^{-2}$) исследования относительно исходных показателей.

Уровень лактата в динамике снижался в обеих группах. Уровень лактата был близок к нормальным значениям в IV группе уже на 3-й день лечения. Во II группе лактат достиг нормальных значений только на 5-е сутки исследования. Отличия между группами выявлены на 3-й день ($p = 4,372 \times 10^{-4}$) и на 5-й день ($p = 1,05 \times 10^{-3}$).

Таблица 7 – Сравнительный анализ динамики лактата и общего белка крови у больных с острым отравлением метадонем, которым проводилась стандартная терапия (II группа, $n = 75$) и больных в состав терапии которых был включен субстратный антигипоксикант Цитофлавин (IV группа, $n = 31$)

Показатель	Норма	группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Общий белок, г/л	64-83	II группа	71,5 [65,5; 78]	63,5 [55,2; 70,3] ^{^^}	59,2 [51,7; 68,2] ^{^^}
		IV группа	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 группа	3,7 [3,4; 4,9]	3,1 [2,6; 3,4] ^{^^}	1,9 [1,2; 3,5] ^{^^}
		IV группа	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 состояния кислородотранспортной системы при использовании комплексного подхода в интенсивной терапии была отмечена более выраженная динамика улучшения показателей газообменных функций легких. На момент поступления отношение физиологического мертвого пространства к дыхательному объему (V_d/V_t) во II и в IV группах были достоверно выше значений контрольной группы ($p = 8,343 \times 10^{-7}$ и $p = 8,828 \times 10^{-9}$), а альвеолярная вентиляция в 1 мин (ВTPS) (V_A) ниже. Однако, на 3-е сутки эти показатели в IV группе уже не отличается от значений контрольной группы, что свидетельствует о более быстрой коррекции гипоксических нарушений.

Следствием выявленных нарушений явилось повышение внутрилегочного шунта (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 отличалось 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 отличиями от контрольной группы ($p = 5,273 \times 10^{-7}$ и $p = 4,220 \times 10^{-6}$). 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.

При исследовании показателей, отражающих тканевой компонент транспорта кислорода, отмечали увеличение коэффициента использования кислорода (КИК), артериовенозной разницы по кислороду ($avDO_2$) и потребления кислорода (VO_2) (Таблица 7).

1-е сутки исследования было отмечено снижение коэффициента использования кислорода (КИК) 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 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 низким во II группе исследования на протяжении всего исследования, тогда как в IV группе исследования на 5 сутки зафиксирована нормализация доставки кислорода (DO_2) к тканям и значения этого показателя составили $142,4 [113,3; 146,8]$ мл/ (мин \cdot м²) и не отличались от значений контрольной группы. О гипоксии тканей также свидетельствовало достоверное снижение артериовенозной разницы по кислороду ($avDO_2$) относительно контрольной группы и без межгрупповых отличий ($p = 1,933$). На фоне проведения комплексной терапии этот показатель достаточно быстро нормализовался и на 3-е и 5-е сутки он не отличался от значений контрольной группы. Во II группе значения артериовенозной разницы по кислороду ($avDO_2$) оставались достоверно ниже значений контрольной группы на протяжении всего исследования. Таким образом, данное исследование показало положительное влияние комплексного подхода к терапии острых тяжелых отравлений метадоном с использованием метаболических антигипоксантов, что проявилось в улучшение показателей, отражающих тканевой компонент транспорта кислорода – достоверное повышение коэффициента использования кислорода (КИК) на 3-е и 5-е сутки терапии, улучшении доставки кислорода (DO_2) к 5-му дню терапии и повышение артериовенозной разницы по кислороду ($avDO_2$) на 3-й и 5-й день лечения.

Таблица 7 – 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 антигипоксикант 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 группа	19,5 [18,4; 21,1] ^{##}	26,95 [25,24; 29,42]	28 [25,42; 29,39]
		IV группа	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 группа	84,6 [80,9; 90,7] ^{##}	118,01 [105,03; 128,59] ^{##}	118,5 [107,4; 134,7] ^{##}
		IV группа	81,13 [73,25; 88,25] ^{##}	120,87 [116,16; 125,22] ^{##}	142,4 [113,3; 146,8]
КУО ₂ , %	28,6 9[24,55; 33,40]	II группа	26,5 [18,6; 34,1]	28,44 [20,06; 33,22]	28,08 [22,2; 33,04]
		IV группа	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 группа	36,1 [28,2; 46,7] ^{##}	41,28 [28,85; 49,54] ^{##}	42,77 [31,72; 52,53] ^{##}
		IV группа	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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги работы. Исходя из цели и задач исследования, в ходе проведенной работы было установлено, что острое отравление метадонем у больных реанимационного профиля характеризуется более тяжелым клиническим течением в отличие от острого отравления диацетилморфином. Данное положение подтверждается клиническими данными, а именно – более продолжительным угнетением сознания и проведением ИВЛ, более низким артериальным давлением и более тяжелым состоянием больных по АРАСНЕ II. Тяжелые отравления метадонем характеризуются более частым развитием 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. Показано, что отличительной особенностью отравлений метадонем является развитие синдрома «ренаркотизации» – повторное угнетение дыхания и сознания, что обусловлено токсикокинетическими особенностями метадона. Использование налоксона для лечения острого тяжелого отравления метадонем приводит к увеличению развития «ренаркотизации» с 24% до 43,75% случаев. Проведенный анализ использования налоксона на догоспитальном этапе у больных с острым тяжёлом отравлением метадонем с наличием тяжелой гипоксии показал, что использование налоксона сопровождается высоким риском ухудшения состояния больных. Отмечено более частое развитие осложнений, таких как отек легких и аспирационный синдром, что приводит к более частому развитию пневмонии, увеличению продолжительности комы и увеличению сроков лечения. При исследовании механизмов отрицательного влияния налоксона у больных с тяжелыми отравлениям метадонем отмечено ухудшение показателей состояния кислородтранспортной системы, в первую очередь, кислородного баланса организма и тканевого компонента транспорта кислорода на фоне несостоятельности кислородтранспортной системы. Это подтверждается тем, что на 3-е сутки такие показатели, как коэффициент использования кислорода (КИК) и потребление кислорода (VO_2) у пациентов, которым вводился налоксон, были достоверно ниже значений пациентов, у которых налоксон не использовался. Этот факт показал необходимость разработки концепции о введении в интенсивную терапию отравлений метадонем препаратов, улучшающих тканевой метаболизм. Следующий этап исследования был посвящен поиску механизмов коррекции подобных нарушений.

При использовании концепции нормализации доставки кислорода (DO_2) тканям и использование препаратов, улучшающих утилизацию кислорода (KUO_2) тканями путем применения Цитофлавина у пациентов с острым отравлением метадонем отмечали сокращение длительности коматозного состояния, снижение количества развившихся осложнений, сокращение сроков пребывания в отделении реанимации и в стационаре. Это подтверждалось изменениями ряда лабораторных показателей – уменьшение лейкоцитоза, предотвращение снижения общего белка в крови, коррекция гиперлактатемии и улучшение оксигенации артериальной крови, а также положительными изменениями показателей респираторного, объемного и тканевого компонента транспорта кислорода. Установлено, что

использование комплексного подхода в интенсивной терапии, включающего эффективное восстановление доставки кислорода (DO_2) к тканям и улучшение процессов утилизации кислорода (KUO_2) тканями привело на 5-е сутки интенсивной терапии к более выраженному снижению количества осложнений в виде отека-набухания головного мозга и проявлений острой дыхательной недостаточности вследствие нозокомиальной пневмонии.

Таким образом, при остром отравлении метадоном наблюдаются нарушения транспорта кислорода, в конечном счете, реализующееся в развитии гипоксии тканей. С этого момента в течение острого отравления ведущим звеном патологического процесса становятся прогрессирующие гипоксические механизмы поражений. Изучение патогенетических основ гипоксических поражений у больных с острым отравлением метадоном, сопровождающимся развитием острой дыхательной недостаточности, позволило ввести в комплекс интенсивной терапии подход, включающий в себя эффективное восстановление доставки кислорода (DO_2) тканям и улучшение процессов утилизации кислорода (KUO_2) тканями, что способствовало эффективному восстановлению основополагающих функций и, в итоге, сохранению жизни больных.

Перспективным представляется дальнейшее изучение механизмов развития осложнений острых отравлений метадоном тяжелой степени и применения антидотной терапии. Необходимо целенаправленное изучение патогенеза отека головного мозга и респираторных нарушений при применении антидотной терапии. Следует оценить клиническую эффективность других метаболических антигипоксантов, которые находят широкое применение в медицине.

ВЫВОДЫ

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 период проведения искусственной вентиляции легких ИВЛ ($p = 2,645 \times 10^{-4}$), развитие синдрома «ренаркотизации» ($p = 3,49 \times 10^{-2}$), наличие метаболических нарушений в виде повышенные уровня лактата ($p = 1,182 \times 10^{-8}$), КФК ($p = 1,129 \times 10^{-2}$), креатинина ($p = 2,658 \times 10^{-3}$), что в итоге определяет более длительные сроки пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии ($p = 1,11 \times 10^{-7}$) и периода 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 (Q_{sp}/Q_t) ($p = 2,48 \times 10^{-3}$), альвеолярно-артериальной разницы по кислороду ($AaDO_2$) ($p = 2,29 \times 10^{-6}$), снижении отношения напряжения кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода (PaO_2/FiO_2) ($p = 5,03 \times 10^{-6}$), снижении потребления кислорода VO_2 ($p = 3,72 \times 10^{-7}$), коэффициента использования кислорода (КИК) ($p = 1,19 \times 10^{-4}$), артерио-венозной разницы по кислороду ($avDO_2$) ($p = 2,29 \times 10^{-6}$).

3. Использование налоксона у пациентов с острым тяжелым отравлением метадонном 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 метадонном 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 (KVO_2) на 3-е и 5-е сутки ($p = 3,000 \times 10^{-4}$; $p = 3,481 \times 10^{-4}$), нормализация потребления кислорода (VO_2) к 5-м суткам и артериовенозной разницы по кислороду ($avDO_2$) 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, сатурация крови ниже 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**Статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК**

1. **Лоладзе, А.Т.** Сравнительная оценка влияния налоксона и метаболического антигипоксанта цитофлавина на клиническое течение и динамику показателей кислородотранспортных систем у больных с острыми тяжелыми отравлениями метадоном / Г.А. Ливанов, А.Т. Лоладзе, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов, Д.В. Баранов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, №6. – С. 30-33.
2. **Лоладзе, А.Т.** Острые отравления метадоном (дольфином) (обзор) / Г.А. Ливанов, А.Т. Лоладзе, Б.В. Батоцыренов, А. Н. Лодягин, С.И. Глушков, Т.В. Харитоновна, А.А. Иванова, Д.В. Баранов, А.М Антонова // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13, №3. – С. 48-63.
3. **Лоладзе, А.Т.** Острые отравления диацетилморфином (героином) (обзор) / А.Т. Лоладзе, Г.А. Ливанов, Б.В. Батоцыренов, А.Л. Коваленко, А. Н. Лодягин, С.И. Глушков, Д.В. Баранов, А.М. Антонова, Т.В. Харитоновна // Общая реаниматология. – 2016. – Т. 12, №6. – С. 64-81.
4. **Лоладзе, А.Т.** Использование реамберина в комплексе интенсивной терапии острых отравлений / Г.А. Ливанов, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов, А.Т. Лоладзе, С.И. Глушков, А.Л. Коваленко // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, №5. – С. 339-346.

Другие публикации

1. **Лоладзе, А.Т.** Особенности интенсивной терапии пациентов с острыми отравлениями метадоном / А.Т. Лоладзе, Г.А. Ливанов, Б.В. Батоцыренов, А.Н. Лодягин // Экстренная медицина. – 2017. – №3. – С. 336.
2. **Лоладзе, А.Т.** Диацетилморфин (Героин): современная токсикологическая характеристика / А.Н. Лодягин, А.Т. Лоладзе, Г.А. Ливанов, Б.В. Батоцыренов, С.И. Глушков // Вестник экстренной медицины. – 2018. – Т. 11, № 3. С. 81-89.
3. **Лоладзе, А.Т.** Острое пероральное отравление метадоном тяжелой степени (клиническое наблюдение) / Р.А. Нарзикулов, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов, А.Т. Лоладзе, В.А. Казиахмедов, С.М. Шахрзаева, К.В. Пшениснов // Вестник экстренной медицины. – 2020. – Т. 13, №5. С. 53-60.
4. **Лоладзе, А.Т.** Формирование неспецифических поражений у больных в критическом состоянии с острыми отравлениями нейротропными веществами / Г.А. Ливанов, Б.В. Батоцыренов, А.Н. Лодягин, А.Т. Лоладзе, С.И. Глушков // В книге: Жизнеобеспечение при критических состояниях. Материалы конференции. 2017. С. 42.
5. **Лоладзе, А.Т.** Принципы оказания медицинской помощи больным с острыми отравлениями метадоном / Г.А. Ливанов, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов, Д.В. Баранов, А.Т. Лоладзе // В книге: Скорая медицинская помощь – 2015. Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции. Гл.

ред. С.Ф. Багненко Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. 2015. С. 76.

6. **Лоладзе, А.Т.** Интенсивная терапия первой стадии ОРДС у больных с токсикогипоксической энцефалопатией / Г.А. Ливанов, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов, А.Т. Лоладзе // В книге: Жизнеобеспечение при критических состояниях. материалы конференции. 2017. С. 43.

7. **Лоладзе, А.Т.** Особенности клинического течения острых отравлений метадонном и диацетилморфином / Г.А. Ливанов, Б.В. Батоцыренов, А.Н. Лодягин, А.Т. Лоладзе, Д.В. Баранов // В книге: проблемы наркологической токсикологии: от токсикологической реанимации до наркологической реабилитации. тезисы Всероссийской научно-практической конференции. Под общей редакцией А.Н. Лодягина, А.Г. Софронова. 2016. С. 54-55.

8. **Лоладзе, А.Т.** Визуализация изменений в головном мозге и легких при острых отравлениях метадонном по данным СКТ и МРТ / А.М. Антонова, В.Е. Савелло, Т.А. Шумакова А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов Д.В. Баранов, А.Т. Лоладзе // В книге: проблемы наркологической токсикологии: от токсикологической реанимации до наркологической реабилитации. тезисы Всероссийской научно-практической конференции. Под общей редакцией А.Н. Лодягина, А.Г. Софронова. 2016. С. 5-6.

9. **Лоладзе, А.Т.** Особенности клинического течения и интенсивной терапии острых тяжелых отравлений наркотическими веществами / Г.А. Ливанов, В.Е. Савелло, Б.В. Батоцыренов, А.Н. Лодягин, А.М. Антонова, Д.В. Баранов, А.Т. Лоладзе, Б.Ц. Шагжиев // В книге: проблемы наркологической токсикологии: от токсикологической реанимации до наркологической реабилитации. тезисы Всероссийской научно-практической конференции. Под общей редакцией А.Н. Лодягина, А.Г. Софронова. 2016. С. 57.

10. **Лоладзе, А.Т.** Особенности клинического течения острых отравлений метадонном и диацетилморфином / Г.А. Ливанов, Б.В. Батоцыренов, А.Н. Лодягин, А.Т. Лоладзе, Д.В. Баранов // В книге: Оказание Скорой медицинской и неотложной медицинской помощи раненым и пострадавшим при массовом поступлении. материалы Всероссийской конференции в рамках 3-го съезда врачей неотложной медицины (к 125-летию С.С. Юдина). 2016. С. 87.

11. **Федеральные клинические рекомендации протокол от 03.06.2022 г. №21.** «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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

$AaDO_2$	— альвеолярно-артериальная разница по кислороду
APACHE-II	— Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
$avDO_2$	— артериовенозная разница по кислороду
DO_2	— доставка кислорода
FiO_2	— фракционная концентрация O_2 во вдыхаемом воздухе
PaO_2	— парциальное давление O_2 в артериальной крови
PaO_2/FiO_2	— соотношения напряжения кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода
Q_{sp}/Q_t	— внутрилегочный шунт
V_A	— альвеолярная вентиляция в 1 мин (BTPS)
V_d/V_t	— отношение физиологического мертвого пространства к дыхательному объему
VO_2	— потребления кислорода
АД	— артериальная давления
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ГХ/МС	— газожидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
КИК	— коэффициент использования кислорода
KUO_2	— коэффициент утилизации кислорода
КФК	— креатинфосфокиназа
мм рт. ст.	— миллиметры ртутного столба
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НАД	— никотинамидадениндинуклеотид
ОДН	— острая дыхательная недостаточность
ОПН	— острая почечная недостаточность
ОРДС	— острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	— отделения реанимации и интенсивной терапии
СИ	— сердечный индекс
СКТ	— спиральная компьютерная томография
ЦНС	— центральная нервная система
ЧД	— частота дыхания
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭКГ	— электрокардиография