

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

РАХМАНОВА ЕКАТЕРИНА АНДРЕЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ
ПСИХОСТИМУЛЯТОРОМ АЛЬФА–
ПИРРОЛИДИНОПЕНТИОФЕНОНОМ И СИНТЕТИЧЕСКИМ
КАННАБИНОИДОМ *MDMB–FUBINACA***

3.3.4. Токсикология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
Лодягин Алексей Николаевич
доктор медицинских наук, доцент

Санкт–Петербург - 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ..... | 12 |
| ГЛАВА 1 ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ НОВЫМИ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)..... | 12 |
| 1.1 Эпидемиология..... | 12 |
| 1.2 Механизм действия и ведущие клинические синдромы..... | 14 |
| 1.3 Методы диагностики острых отравлений психоактивными веществами..... | 18 |
| 1.4 Методы лечения острых отравлений психоактивными веществами... | 20 |
| ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 28 |
| 2.1 Объект, предмет исследования, единицы наблюдения..... | 28 |
| 2.2 Этапы исследования..... | 29 |
| 2.3 Методы исследования..... | 32 |
| 2.4 Статистическая обработка материала..... | 35 |
| ГЛАВА 3 ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ШКАЛЫ PSS..... | 36 |
| 3.1 Оценка тяжести состояния пациентов с острым отравлением психоактивными веществами легкой степени тяжести с использованием шкалы PSS..... | 36 |
| 3.2 Оценка тяжести состояния пациентов с острым отравлением психоактивными веществами средней степени тяжести с использованием шкалы PSS..... | 40 |
| 3.3 Оценка тяжести состояния пациентов с острым отравлением психоактивными веществами тяжелой степени с использованием шкалы PSS.... | 42 |
| ГЛАВА 4 ПРИМЕНЕНИЕ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ | |

| | |
|---|-----|
| ПСИХОСТИМУЛЯТОРОМ АЛЬФА–ПИРРОЛИДИНОПЕНТИОФЕНОНОМ И СИНТЕТИЧЕСКИМ КАННАБИНОИДОМ MDMA–FUBINACA ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ..... | 45 |
| 4.1 Применение этилметилгидроксипиридина сукцината при лечении пациентов с острым отравлением психостимулятором альфа–пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом MDMA–FUBINACA легкой степени тяжести..... | 45 |
| 4.2 Применение этилметилгидроксипиридина сукцината при лечении пациентов с острым отравлением психостимулятором альфа–пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом MDMA–FUBINACA средней степени тяжести..... | 53 |
| ГЛАВА 5 ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ АНЕСТЕТИКОВ И КОРРЕКТОРОВ ТКАНЕВОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОМ АЛЬФА–ПИРРОЛИДИНОПЕНТИОФЕНОНОМ И СИНТЕТИЧЕСКИМ КАННАБИНОИДОМ MDMA–FUBINACA ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ..... | 64 |
| ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 84 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 91 |
| ВЫВОДЫ..... | 96 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 98 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 99 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 100 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ А. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ..... | 126 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В настоящее время в структуре острых отравлений химической этиологии отравления психоактивными веществами занимают одно из ведущих мест. В среднем пациенты с диагнозом «отравление психодислептиками» составляют до 20% от всех экстренных больных, поступающих в токсикологические отделения лечебных учреждений РФ. По данным токсикологических центров РФ, структура острых отравлений веществами такого рода имеет следующую статистику: от 12% до 20% - наркотические вещества; от 40 до 74% случаев – медикаменты психотропного действия. На рынке психоактивных веществ после *MDMB-FUBINACA* начинает доминировать новое наркотическое вещество – альфа-пирролидинопентиофенон. В 2010 году альфа-пирролидинопентиофенон и его производные были включены в список наркотических средств, подлежащих обязательному контролю в РФ. Альфа-пирролидинопентиофенон является синтетическим наркотиком и представляет собой синтетическую версию метамфетамина и является производным N-метилэфедрона [30, 62, 125, 163, 183].

Как правило, клиническая картина отравлений психоактивными веществами представлена нарушениями ЦНС в виде психомоторного возбуждения, галлюцинаторным психозом, в тяжелых случаях развитием коматозного состояния. Часто выделяют развитие жизнеопасных осложнений при наиболее тяжелых формах острого отравления психоактивными веществами. Это выражается в нарушениях со стороны сердечно-сосудистой системы (аритмии, шоковые состояния), системы дыхания (пневмонии), мочевыделительной системы (системный рабдомиолиз с развитием острого повреждения почек) и др.

Следует отметить, что в настоящее время нет четких диагностических критериев оценки степени тяжести острого отравления психоактивными веществами. Следовательно, отсутствует дифференцированный подход к методам терапии острого отравления психоактивными веществами различной степени

тяжести. Также, методы лечения, применяемые при остром отравлении психоактивными веществами, не всегда достаточно эффективны и не всегда предотвращают развитие серьезных осложнений со стороны систем жизнеобеспечения, что становится в дальнейшем причиной инвалидизации пациента или летального исхода.

Степень разработанности темы. В доступной нам литературе мы не нашли сведений о диссертационных работах в Российской Федерации, странах СНГ, которые освещали вопросы диагностики и лечения пациентов с острым отравлением синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA и психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном. Сегодня известны различные варианты лечения острых интоксикационных психозов при острых отравлениях психоактивными веществами на основе медикаментозной и немедикаментозной детоксикации [80]. Выполненные исследования ограничивались вопросами воздействия только на отдельное звено патогенеза, не учитывая полиэтиологичность природы экзогенных психозов, из-за чего в ряде случаев эти методы не эффективны или малоэффективны [37, 38, 77].

Учитывая вышесказанное, представляется перспективным совершенствование методов диагностики и лечения пациентов с острыми отравлениями психоактивными веществами различной степени тяжести путем коррекции негативной психопатологической симптоматики и метаболических расстройств [2, 4, 6, 10, 11, 40, 102, 161].

Цель и задачи. Цель работы – совершенствование диагностики и лечения пациентов с острым отравлением синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA и психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Определить основные диагностические критерии степени тяжести острых отравлений синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA и психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном.

2. Выявить клиническую эффективность применения коррекции метаболических расстройств при острых отравлениях синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* и психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном легкой и средней степени тяжести.

3. Провести анализ изменений клинико-биохимических показателей, показателей газового и кислотно-основного состояния крови при совместном использовании способа подавления патологической психической активности и коррекции метаболических расстройств при тяжелых острых отравлениях синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* и психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном.

4. Оценить влияние совместного использования метода подавления патологической психической активности и коррекции метаболических расстройств на клиническое течение при тяжелых острых отравлениях синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* и психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном.

Научная новизна. Впервые показано, что шкала Poisoning Severity Score (PSS) помогает систематизировать и объективировать экспериментальные и клинические признаки острой интоксикации психоактивными веществами, а также оценить возможные осложнения и обособить ведущий синдром при отравлении. Шкала PSS позволяет выявлять лучшие алгоритмы ведения пациентов и предопределять всё необходимое медицинское содействие при первой госпитализации, таким образом, статистически снижая вероятность дальнейших осложнений. Вместе с тем эксплуатация шкалы PSS возможна в рядовых условиях, она нетребовательна в обслуживании со стороны медицинских учреждений. Впервые обосновано назначение этилметилгидроксипиридина сукцината при легкой и средней степени тяжести острого отравления психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA*. Впервые использован способ сочетанного применения эффективного подавления психической активности и коррекции

метаболических расстройств у больных с тяжелыми формами острого отравления синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* и психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании проведенных клинических исследований установлено, что при остром отравлении психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* шкала *Poisoning Severity Score (PSS)* по своей эффективности не уступает шкале ком Глазго (*Glasgow Coma Scale/GCS*) и шкале *RASS*, и позволяет более оперативно определить тяжесть состояния пациента. Доказана клиническая эффективность назначения этилметилгидроксипиридина сукцината при легкой и средней степени тяжести острого отравления психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA*. Обоснован способ комбинированного применения ингаляционного анестетика севофлюрана и корректора метаболических расстройств цитофлавина при тяжелых формах.

Результаты исследования используются в научно-исследовательской работе и учебно-педагогическом процессе кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф и скорой помощи с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдела клинической токсикологии Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе».

Методология и методы исследования. Набор использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню клинических и лабораторных исследований. Для проведения статистического анализа были использованы непараметрические критерии. Оценка различий средних данных

была осуществлена при помощи U-критерия Манна-Уитни при уровне значимости p , который не превышал 0,05. В качестве метода описания количественных показателей использовалась медиана с интервалом между 25-м и 75-м %. Для изучения влияния различных факторов на течение острого отравления был применен дисперсионный факторный анализ. Расчет выживаемости осуществлялся с применением моментного метода Каплана-Мейера.

Положения, выносимые на защиту:

1. Тяжесть состояния острого отравления психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* определяется выраженностью психоневрологических, вегетативных расстройств и глубиной метаболических нарушений.

2. Шкала диагностики тяжести состояния пациентов с острым отравлением психоактивными веществами (*Poisoning Severity Score – PSS*), основанная на оценке клинических и доступных инструментальных показателей, позволяет проводить оперативную и эффективную оценку тяжести данного отравления.

3. Острые отравления психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* сопровождаются метаболическими расстройствами, определяющими тяжесть химической травмы. Фармакологическая коррекция метаболических расстройств при острых отравлениях психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* улучшает клиническое течение острого отравления.

4. Терапия, направленная на максимально быстрое и эффективное подавление патологической психической активности и нарушений метаболизма при тяжелых формах острого отравления психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-*

FUBINACA, способствует существенному улучшению клинического течения, а также снижению частоты развития осложнений.

Степень достоверности и апробация результатов. Материалы диссертации изложены и обсуждены на Краевой конференции «Скорая медицинская помощь Красноярского края» (Красноярск, 2018, 2019), на Всероссийском конгрессе «Скорая медицинская помощь» (Санкт-Петербург, 2018, 2019), на III съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестер анестезистов и IX Балтийского форума «Актуальные проблемы современной медицины» (Санкт-Петербург, 2019), на Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 160-летию со дня основания кафедры нервных и душевных болезней Императорской Медико-хирургической академии (Санкт-Петербург, 2020), на Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «VII Санкт-Петербургский Септический форум-2020» и Межрегиональной научно-практической конференции «Джанелидзеvские чтения» (Санкт-Петербург, 2020, 2021).

Внедрение результатов исследования. Результаты проведенного исследования были использованы в разработке методических рекомендаций «Диагностика и лечение острых отравлений психодислептиками» для слушателей курсов дополнительного профессионального образования и самостоятельной работы врачей токсикологов и врачей и фельдшеров скорой медицинской помощи, утвержденных в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Акт о внедрении от 15 января 2021 года).

Результаты исследования также используются в клинической практике Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи

имени Н.С. Карповича» (КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича») при определении степени тяжести острого отравления психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* (Акт о внедрении от 14 ноября 2019).

Материалы диссертации используются в учебно-педагогическом процессе и научно-исследовательской работе кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф и скорой помощи с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Акт о внедрении от 15 января 2021 года).

Личный вклад автора состоит в проведении теоретического анализа публикаций по данной теме, выборе цели, внедрении методов диагностики, самостоятельной разработке схем лечения, сборе материалов (исходных данных), непосредственном участии в лечении наблюдаемых пациентов, проведении анализа полученных результатов, статистической обработке, формулировании выводов, положений, выносимых на защиту, в разработке практических рекомендаций.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации, 2 статьи и 1 тезисы в других изданиях, 1 патент и методические рекомендации «Диагностика и лечение острых отравлений психодислептиками», (электронный ресурс, 2021).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. В работе

содержатся 17 таблиц и 16 иллюстраций. Библиографический список содержит 210 источников, из которых 110 являются зарубежными изданиями.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

ГЛАВА 1 ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ НОВЫМИ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология

В настоящее время наблюдается рост количества пациентов с острым отравлением психоактивными веществами.

По информации Управления ООН по наркотикам и преступности, одной из не решенных сегодня проблем является увеличение потребления, а также разработка и внедрение в незаконный оборот новых психоактивных веществ. Среди рассматриваемой группы на первый план по употреблению и сбыту наркотиков сейчас выходят так называемые «дизайнерские» наркотические вещества. Кроме того, с каждым годом, на фоне роста острых отравлений, отмечается увеличение летальности от острых отравлений психоактивными веществами [45, 179, 180].

Группа синтетических катинонов получила свое название от химического соединения катинона – алкалоида, содержащегося в кате (*Catha edulis*) – кустарнике семейства бересклетовых, произрастающем в Восточной Африке и на Аравийском полуострове [74, 99]. Первый синтетический катинон (меткатинон) был открыт в начале XX века. Главной целью было возможность применения разработки в роли лекарственной субстанции, а схемы синтеза мефедрона и Метилендиоксипировалерона MDPV впервые опубликованы в 1929 г. [53, 107, 114, 134, 148, 203]. Что касается появления вещества на рынке, то сначала оно было зафиксировано в США в 2004 г., затем в Европе в 2009 г. и в России в 2010 году [3, 113, 122, 123, 160, 163, 182, 199, 200]. Следует отметить, что такие вещества продаются под различными торговыми названиями, например, «соли для ванны», «удобрения для растений», препараты для «уничтожения грызунов». В целях ухода от юридической ответственности баночки с солями часто

сопровождаются надписями: «запрещены для употребления человеком»; это облегчает перевоз солей из стран Азиатского континента в Россию, США и Европу. На рынке в США распространены следующие сленговые названия: *flakka*, «кристаллы» (*crystals*), *NRG*, «снег» (*snow* или *ice*) и «ванильное небо» (*vanilla* или *vanilla sky*) [3, 44, 74, 106, 110, 116, 126, 128, 166, 167, 175, 183, 192, 198, 204], а в России чаще всего используются такие названия, как «Скорость», «Гравий», «Соль».

Большой группой психоактивных веществ, занимающей одно из лидирующих мест в наркопотреблении, является группа амфетаминового ряда. Согласно данным ООН. Учитывая данные ООН, по статистике на данную группу веществ приходится от 0.3 до 1.2% употребления [37, 130, 190, 206, 207]. Следуя информации ВОЗ, общее количество людей, которые приобретают зависимость именно от веществ амфетаминового ряда, в общей сложности составляет более 35 миллионов человек по всему миру: около 15 миллионов зависимы от кокаина, и 10 миллионов – прибегают к использованию героина [53, 59, 138].

Согласно результатам социологических исследований, рост потребления стимуляторов амфетаминового ряда превышает рост потребления других наркотических средств, при этом сегмент опиатов снижается [3, 59, 93].

Сегодня появляется все большее количество «новых», то есть недавно синтезированных наркотических веществ [8, 44, 62, 105]. Если в 1961 году была представлена Единая конвенция о наркотических средствах, а позже, в 1971 году, Конвенция о психотропных веществах, включающие список опасных наркотических соединений, то относительно недавно, уже в 2012 году, ООН пришлось внедрить отдельный термин «новых психоактивных веществ» [39, 41, 105, 118, 150, 154], представляющий собой стремительно растущий список угрожающих здоровью человека веществ, не входивших в прежние конвенции. В итоге пересмотра числа новых зарегистрированных веществ (с конца 2009 года по начало 2015 года) было отмечено увеличение с 166 до 734 новых наркотических

соединений, что в 4 раза превысило список наркотических средств, прежде располагаемых под контролем ООН.

Таким образом, увеличение количества острых отравлений психоактивными веществами, появление «новых» веществ данного класса диктуют необходимость разработки методов диагностики и лечения этой категории пациентов.

1.2 Механизм действия и ведущие клинические синдромы

Отмечается существенный рост в течение трех последних лет психотических расстройств на фоне употребления наркотических средств (психоактивные вещества амфетаминового ряда составляют здесь большую долю) и числа госпитализаций пациентов-наркопотребителей. Психотические расстройства в структуре госпитализаций потребителей психоактивных веществ занимали 3,33% в 2012 г., а уже в 2014 г. эта цифра возросла до 44,9% [37, 77, 141, 159, 194].

Следует отметить, что среди лиц, которые только начинают употреблять синтетические катиноны, причиной обращения за медицинской помощью становится агитация. Среди соматических осложнений, связанных с употреблением синтетических катинонов, выделяют кардиологические, неврологические и психиатрические осложнения [66, 93, 103, 108, 208]. Как правило, при отравлениях альфа-пирролидинопентиофеноном его концентрация в крови колеблется в диапазоне 5-90 нг/мл. При этом летальность зависит не только и не столько от частоты употребления. Смертельные исходы встречаются и при эпизодическом приеме «соли для ванн». Определяющим фактором является доза, которую принял погибший (концентрации альфа-пирролидинопентиофенона варьируются от 30 до 20000 нг/мл). Нередко в пробах определяются комбинации синтетического катинона с оксикодоном, диазепамом, оксазепамом, тетрагидроканнабинолом, амфетамином [5, 54, 163].

Механизм воздействия обусловлен ингибированием обратного захвата и переносчиков норэпинефрина (NET) и дофамина (DAT), что в свою очередь позволяет увеличивать в головном мозге уровень моноаминов, за счет чего и достигается описанный результат [8, 99, 140, 172]. Психостимулирующий эффект обусловлен длительным воздействием нейромедиаторов на рецепторы головного мозга [7, 62, 158]. Наркоманы стремятся добиться при приеме альфа-пирролидинопентиофенона таких эффектов, как ощущение высшего блаженства, повышение умственной и физической активности, что позволяет не чувствовать усталости и не спать; они также пытаются стать более разговорчивыми, усилить творческие способности, построить новые планы и идеи, повысить сексуальное влечение [63]. Однако при этом у наркоманов также отмечаются соматовегетативные эффекты, такие как появление тризма жевательной мускулатуры, гипертермия, появление профузного пота, снижение памяти, нарушение аппетита, преимущественно притупление чувства голода; возможны также и аритмии [62, 170]. Основными последствиями острого отравления общего плана являются расширение зрачков, эпизодическое повышение артериального давления, нарушение сна (как правило, бессонница) и аппетита, высыпания или покраснения на коже. Со стороны нарушений ССС выявлены аритмия/тахикардия, боль в грудном отсеке, воспалительная кардиомиопатия и инфаркт миокарда [62, 75, 209]. Основными последствиями острого отравления общего плана являются расширение зрачков, эпизодическое повышение артериального давления, нарушение сна (как правило, бессонница) и аппетита, высыпания или покраснения на коже. Со стороны нарушений ССС выявлены аритмия/тахикардия, боль в грудном отсеке, воспалительная кардиомиопатия и сердечные приступы [62, 75, 209]. По части неврологических отклонений распространённое всего изменения сознания по типу эйфории, бреда, подверженности галлюцинациям, психосоматного перевозбуждения, эпилепсии, а также присущи мигрень, инсульт, геморрагический синдром, непроизвольные мышечные сокращения, ОНГМ. Из серьёзных нарушений также

встречается проявляющийся серотониновый синдром с вытекающими из него последствиями в виде критической гипертермии, онемения в руках и ногах, нистагма, двигательного возбуждения с сопутствующей атаксией [72, 74]. Подтверждена менее значительная статистика возникновения травматического токсикоза, почечной и печёночной недостаточностей и синдрома рабдо [9, 175, 188].

Как «классические» синтетические каннабиноиды (HU-210, JWH-133), так и «неклассические» СК (CP-47497 и его гомологи) первоначально получались в результате химического синтеза дельта-9-тетрагидроканнабинола (Δ^9 -ТГК), содержащегося в конопле [4, 81, 131, 165]. В дальнейшем большинство синтетических каннабиноидов стало характеризоваться серьезными структурными отличиями от Δ^9 -ТГК. Рассматриваемые вещества являются мощными агонистами эндоканнабиноидных рецепторов CB1 и CB2. Рецепторы CB1 расположены в отделах головного мозга – коре головного мозга, гиппокампе, базальных ганглиях, подушке, прилежащих ядрах (*n. accumbens*), мозжечке, миндалине, гипоталамусе, которые отвечают за движения, эмоции, за когнитивные функции, за обработку сенсорной информации, память и гомеостаз [19, 59, 142]. В клетках в селезенке, макрофагах/моноцитах, вилочковой железе, миндалинах, костном мозге, лейкоцитах крови расположены CB2 рецепторы, отвечающие за провоспалительный и иммунодепрессивный эффект. Также было установлено, что стимуляция CB2-рецепторов препятствует увеличению степени дегрануляции тучных клеток, ингибирует NO-синтазу в макрофагальных клетках, то есть рецепторы 2 типа участвуют в регуляции силы воспалительного ответа [48, 79, 154, 164].

Согласно исследованиям, эндоканнабиноиды синтезируются внутри клеток, включая нейроны, при помощи фермента фосфолипазы. Этот процесс находится в тесной связи с функционированием нейронов и клеток организма в целом. Помимо нейронов, эндоканнабиноиды могут синтезироваться и другими клетками организма. Однако, основной процесс синтеза происходит именно внутри

нейронов. Исследования также показали, что уровень внутриклеточного Ca^{2+} является ключевым фактором для стимуляции синтеза эндоканнабиноидов. Этот процесс имеет важное значение для нормального функционирования клеток и организма в целом. Затем эндоканнабиноиды анандамид и 2-арахидоноилглицерол (2АГ) поступают из постсинаптического нейрона в синаптическую щель и взаимодействуют с пресинаптическими рецепторами CB1 (ретроградное влияние); далее происходит снижение активности аденилатциклазы, блокирование кальциевых каналов, что приводит к подавлению продукции ГАМК; в результате снижения ГАМК преобладает глутаматэргическая система, обладающая стимулирующим эффектом. Кроме того, в научной литературе указывается, что эндоканнабиноиды не только подавляют ГАМК рецепторы, но и обладают ингибирующим эффектом на глутаматэргическую систему, то есть эндоканнабиноидная система модулирует нейрональную активность головного мозга [59, 79, 133, 151]. Под воздействием глутаминовой системы происходит «растормаживание» дофаминовых систем. Синтетические каннабиноиды связываются напрямую с CB1 рецепторами, стимулируя их в разы сильнее, чем анандамид и 2АГ. Они блокируют высвобождение ГАМК в синаптическую щель.

Возникающие физиологические и психические изменения зависят от 3 факторов: химического состав смеси, дозы, стажа употребления. К основным желательным для наркомана эффектам от приёма спайса относятся чувство эйфории, ощущение благополучия и блаженства, повышение коммуникабельности, расслабленность и легкая седация [41, 63, 143]. Также некоторые потребители указывают на изменение цветоощущения (все цвета становятся более яркими и насыщенными) и форм окружающих предметов [35, 112, 173]. Некоторые испытывали парейдолические иллюзии. При приёме спайса очень часто появляется социальная отстраненность: окружающие люди и события не волнуют и кажутся неинтересными. Есть данные о соматовегетативных нарушениях: гиперемия конъюнктивы, повышение аппетита, сухость во рту, эпизоды подъема АД, тахикардия, гиперсаливация, незначительный бронхоспазм.

[19, 52, 101, 174] К числу нарушений, возникающих вследствие острой интоксикации организма, относятся следующие: гиперемия конъюнктивы глаз, расширение зрачков, цианоз, увлажнение кожи, сопровождающееся тошнотой, легкая нарушенность речи, затруднение дыхания, учащенное сердцебиение, боль в области сердца, непроизвольные судорожные сокращения различных мышц. В рамках сердечно-сосудистых расстройств можно выделить такие как нарушения ритма сердца, артериальная гипо/гипертония, учащение сердечного ритма и удлинение интервала Q-T [19, 44, 109, 144, 177]. В плане легочных нарушений отмечается острое нарушение дыхания, острый бронхит, спазм бронхов, неспецифические поражения легких. Среди нарушений пищеварительной системы отмечаются тошнота, рвота и боли в животе. К нарушениям мочевыделительной системы относятся развитие острой почечной недостаточности и разрушение мышц (рабдомиолиз). Также нервные нарушения имеют серьезную значимость и проявляются в виде потери сознания, состояния оглушения, комы, нарушения координации, дрожания, миоклонии, нарушения памяти, кровоизлияний и эпилептиформных приступов [4, 19].

1.3 Методы диагностики острых отравлений психоактивными веществами

Отравление при употреблении психоактивных веществ сопровождается ростом продуктов распада и отличается характерной симптоматикой. Следует отметить, что клиническая картина здесь в основном зависит от таких факторов, как доза употребленного вещества, состояние здоровья, наличие или отсутствие комбинации с алкоголем и другими наркотиками.

Говоря об оценке степени тяжести интоксикации, выявления каких-то категорий состояний пациентов, важно отметить, что в наше время в клинической токсикологии не выделены чёткие объективные критерии. Но активно развивается разработка шкал, способных обозначить критичность состояния и необходимость

оказания соответствующих мер неотложной помощи. Например, в число таких шкал входят SAPS, SOFA, MODS, APACHE и пр. [36, 82, 137, 146, 147, 189].

Однако врачи-токсикологи на практике редко используют вышеуказанные шкалы для определения степени тяжести, поскольку данные методики диагностики не учитывают особенностей токсикантов и, следовательно, по ним невозможно составить прогноз заболевания в самом его начале, что крайне необходимо для проведения мероприятий интенсивной терапии. В то же время химико-токсикологические результаты, указывающие на наличие определенного психоактивного вещества, зачастую имеют ретроспективный характер и характеризуются качественным анализом, что в свою очередь, делает невозможным определение тяжести состояния пациента.

Все вышеуказанное побудило нас использовать для оценки степени тяжести отравлений психоактивными веществами шкалу *Poisoning Severity Score (PSS)*, разработанную Европейской ассоциацией клинических токсикологов *IPCS/EC/EAPCCT* [23, 85].

Данная шкала позволяет проводить качественную оценку патологических состояний, вызванных отравлением, а также объективно и оперативно выявлять реальные риски осложнений и неотложных ситуаций у взрослых и у детей. Шкала используется для классификации острых отравлений вне зависимости от типа и количества задействованных токсических агентов. Клинический подход к оценке степени тяжести учитывает субъективные симптомы, объективные данные, результаты лабораторных и инструментальных исследований. Оценка может проводиться как на госпитальном этапе (на момент поступления больного), так и ретроспективно, то есть с целью проверки обоснованности и правильного определения степени тяжести больного, оценки его состояния в динамике и контроля эффективности лечебных мероприятий. В соответствии с этой шкалой выделяются четыре степени тяжести:

1. отсутствие симптомов, легкая: симптомы слабые, быстро и спонтанно проходящие;

2. средняя – выраженные или стойкие симптомы;
3. тяжелая – тяжелые или угрожающие жизни симптомы;
4. клиническая смерть.

Возникновение определенного симптома проверяется по шкале, в которой указаны жизненно важные системы: сердечно-сосудистая, дыхательная, нервная, кровеносная система и желудочно-кишечный тракт, а также перечислены органы, участвующие в элиминации токсического агента: печень и почки, оценивается мышечная система, местное воздействие токсического вещества на организм и метаболические нарушения, связанные действием токсиканта. Степень тяжести определяется доминирующим симптомом [23, 85, 111, 117, 171, 193, 195].

1.4 Методы лечения острых отравлений психоактивными веществами

На сегодняшний день, согласно клиническим рекомендациям по введению пациентов в состояние искусственной комы в отделениях реанимации и интенсивной терапии, предпочтительнее использовать ингаляционные препараты для подавления психомоторного возбуждения, так как популярные ранее внутривенные анестетики (например, мидазолам или пропофол) обладали рядом серьезных побочных действий: миокардильная депрессия и, что ещё опаснее, непровольный выход из седации вследствие аккумуляции и развивающейся толерантности к веществу [92, 136]. Таким образом исследователи советуют прибегать к использованию севофлурана или изофлурана, являющихся церебро- и кардиопротекторами и тем самым более предсказуемыми в использовании препаратами. К тому же, севофлуран обладает бронходилатирующим эффектом [51, 71, 94]. Однако в течение длительного времени использование этих препаратов считалось затруднительным или даже невозможным из-за отсутствия испарителя для ингаляционных анестетиков в аппаратах ИВЛ. В 1999 году была изобретена система AnaConDa (*Anaesthetic Conserving Device, Sedana Medical, Sweden*), однако ее внедрение в клиническую практику некоторых стран началось

только в 2005 году. Благодаря этой инновации стало возможно применять ингаляционную седацию в отделениях реанимации и интенсивной терапии с использованием обычных аппаратов ИВЛ [79]. В 2012 году система *AnaConDa* была зарегистрирована в Российской Федерации.

Система для применения препаратов для ингаляционной седации подсоединяется между эндотрахеальной трубкой и тройником для обычного аппарата ИВЛ. С помощью перфузора для введения внутривенных препаратов происходит подача и точное дозирование анестетика. Концентрацию поступающего газа контролируют с помощью газового анализатора-монитора. Среди достоинств данной системы следует назвать возможность подключения ко всем аппаратам ИВЛ, использование низких концентраций анестетика, обеспечение непрерывного контроля его дозировки, возможность прогнозирования времени восстановления сознания и экстубации пациента.

При отравлении психоактивными веществами токсический агент может быть не установлен, что требует времени для его определения, и этот факт может явиться значительным затруднением в тактике лечения.

Известны способы лечения острых интоксикационных психозов при острых отравлениях психоактивными веществами на основе медикаментозной и немедикаментозной детоксикации: к использованию рекомендованы мочегонные препараты, ноотропные средства, глюкокортикоиды [78].

Учитывая, что важную роль в развитии патологических реакций при отравлениях психодислептиками играет развитие адренергического синдрома, использование стандартных схем купирования интоксикационного психоза может ухудшить состояние больного, а антидотов к данным веществам не существует. Купирование гипертензии на фоне приема психодислептиков α -адреноблокаторами за счет блокады α -адренореактивных систем и «растормаживания» β -адренореактивных систем могут привести к нарушению ритма по типу фибрилляции желудочков. Использование β -адреноблокаторов для купирования тахикардального синдрома способно усугубить гипертензию и

привести к нарушению мозгового кровообращения; «растормаживаются» α -адренореактивные системы [32, 33, 61, 70, 186].

Существует метод, включающий назначение диазепама 0,5% (до 12 мл в сутки) и высоко потенцированных антипсихотиков – галоперидол внутримышечно 2-5 мг каждые 4 часа. В качестве дополнительных мер применяется охранительный режим, а также фиксация больного при выраженном психомоторном возбуждении. Для улучшения обменных процессов используют мультивитаминные комплексы с повышенным содержанием витаминов группы В и фолатов [17, 18, 80]. Купирование интоксикационного психоза с помощью нейролептиков может усугубить дискинезии и вызывать необратимые изменения в дофаминергических нейронах стриопаллидарной системы [43, 46, 55]. Из оставшихся групп лекарственных препаратов рекомендовано использовать бензодиазепины [21, 65, 76]. Однако эти препараты могут приводить к утяжелению соматического состояния и быть опасными в плане развития гемодинамических расстройств. При этой методике сложно оперативно оценить уровень сознания, поскольку период полувыведения галоперидола – от 12 до 36 часов, а диазепама – от 20 до 36 часов.

Ряд авторов указывает на положительную динамику лечения пациентов с применением моликсана, содержащего в равных пропорциях инозин и глицилцистеинил-глутамат динатрия [22, 30]. Для дифференциальной диагностики, позволяющей подбирать терапию и снижать вероятность необходимости перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, важно сознательное состояние пациентов, в то время как пептидные и пуриновые компоненты моликсана способствовали выведению больных из состояния алкогольной комы. Однако шансы на успех снижаются из-за гиперлактатацидемии, по статистике, остающейся у половины пациентов даже при схеме лечения, включающей моликсан. Помимо усугубления показателей в стадии алкогольной комы, в дальнейшем у больных фиксировались ухудшения когнитивных функций [111]. Тем не менее, гиперлактатацидемия поддается устранению, например,

посредством использования гликолитических инфузионных антигипоксантов [10, 50, 56].

Изменения в проницаемости клеточных мембран, их функциональной и структурной перестройке, а также необратимая инактивация ферментов вызывают гибель клеток. Этот процесс обусловлен накоплением продуктов перекисного окисления липидов, таких как гидроперекиси жирных кислот, кетоны, альдегиды и особенно МДА, а также основания Шиффа. Препараты антиоксиданты способны нейтрализовать эти процессы. Одним из современных препаратов, обладающих этим свойством, является мексидол, который сегодня широко применяется в неврологии, при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, болезней легких, в психиатрии и наркологии и в других областях медицины [14, 28, 47, 89, 135].

В неврологии, кардиологии и гепатологии используются лекарственные средства на основе интермедиатов цикла Кребса (или янтарной и фумаровой кислот), а именно мексидол, реамберин, сукцинат и цитофлавин. Их воздействие способствует нормализации энергетического и пластического обменов, восстанавливает метаболические процессы. Эта схема на данный момент является одной из самых действенных и продолжает представлять хорошие перспективы. [16, 20, 64, 90].

Мексидол – этилметилгидроксипиридина сукцинат (3-окси-6-метил-2этилпиридина сукцинат) – активирует сукцинатоксидазный путь окисления, благодаря чему на начальных этапах гипоксии в условиях угнетения НАД-зависимого окисления в митохондриях сохраняется определенный уровень окислительного фосфорилирования. Использование сукцината в качестве энергетического материала возможно за счет того, что мексидол способствует прохождению своих молекул через клеточную мембрану; поскольку он приводит к дестабилизации клеточных мембран, изменяется их вязкость в сторону снижения, а фракции полярных липидов увеличиваются. Этот препарат повышает лигандосвязывающую активность мембранных ферментов. В результате

активации антиоксидантной системы и нормализации липидного состава сыворотки крови происходит инактивация ПОЛ. Рассмотренные выше биохимические процессы свидетельствуют об антигипоксических, мембранопротекторных, ноотропных, стресс-протекторных, противосудорожных и анксиолитических эффектах, что повышает устойчивость организма к кислородзависимым патологическим состояниям, в том числе к экзогенной и эндогенной интоксикации [12, 13, 27, 29].

Мексидол не обладает седативным, гипнотическим свойствами, однако при этом является анксиолитическим, ноотропным и психостимулирующим препаратом. Психостимулирующий эффект этилметилгидроксипиридина сукцината обусловлен не прямым, а опосредованным его действием на центральную нервную систему, которое связано с восстановлением внутриклеточного метаболизма. Психостимулирующий эффект может оказаться полезным при отравлении веществами, действующими на каннабиноидные рецепторы [9, 34].

Кроме того, мексидол обладает гепатопротекторным эффектом при алкогольной деструкции печени; протекторными свойствами при острой шоковой почке; органопротекторным эффектом при реперфузии. Под действием мексидола происходит ингибирование окисления белков, восстановление тканевого дыхания митохондрий на ее внутренней мембране и в микровсомах гидроксилирование – за счет увеличения активности супероксиддисмутазы. Мексидол активно применяется при гипоксиях, так как он является антиоксидантом. Мексидол часто применяется в неврологии, кардиологии, токсикологии, поскольку он улучшает функции различных органов и систем: в первую очередь, нервной и сердечно-сосудистой. Используется мексидол как анксиолитик для коррекции конституциональных невротических состояний. Лекарство хорошо зарекомендовало себя в лечении тревожности, сопровождаемой в анамнезе различными видами мигрени, поэтому нередко препарат назначается при жалобах на головную боль. Также мексидол показал результаты в экспериментах на

животных, положительно влияя при лечении на автономную нервную систему особей, страдающих нарушением кровообращения в мозге: снижалось количество негативных изменений, кроме того, нормализовывался ритм сердца. При исследовании поведения автор эксперимента отдельно отметил, что мексидол проявил себя и как антидепрессивный препарат: в стрессовых ситуациях животные меньше демонстрировали «поведение отчаяния», но такое воздействие на мозг не может быть связано со стимуляцией нервной системы, так как - посредством выведенных из экспериментов «Открытое поле» критериев поведения мышей - следовало отнести мексидол к группе седативных средств наподобие amitriptiline [1, 60, 83, 86, 98].

Медикаментозное воздействие на организм обосновано несколькими компонентами цитофлавина – рибофлавином, рибоксином, никотинамидом и янтарной кислотой.

Рибофлавин способствует действию флавинредуктазы и возвращает в норму параметры аденозинтрифосфатов, тем самым проявляя антигипоксический эффект. Также выступает в роли антиоксиданта, предотвращая окисление и восстанавливая глутатион.

Рибоксин тоже оказывает антиоксидантное действие — это его первостепенная функция. Осуществляется она за счёт запуска синтезирующих процессов: синтез свободных радикалов, формирование никотинамидадениндинуклеотида из никотинамида в митохондриях и формирование НАД и лактата вследствие запущенного анаэробного гликолиза.

Никотинамид (витамин РР) препятствует воздействию свободных радикалов с помощью активации кофакторов НАДН и НАДФН (включая НАДН-дегидрогеназный комплекс), катализируя протекторные процессы в клеточных мембранах. К тому же, никотинамид выборочно подавляет поли (АДФ-рибоза)-полимеразы, являющиеся причиной нарушения функций внутриклеточных белков и вытекающей из этого неспособности клеток поддерживать жизнедеятельность.

Янтарная кислота, помимо антиоксидантного эффекта, участвует в цитопротекторных механизмах. Окисление бутандиовой кислоты позволяет стабилизировать основные функции организма в кризисном состоянии.

Таким образом, мы можем наблюдать обусловленность противогипоксического и антиоксидантного действий цитофлавина: его компоненты положительно влияют на работу ферментов антиоксидантной системы и препятствуют формированию свободных радикалов. В лечении ишемии препарат отвечает за улучшение окислительного метаболизма, стимулирует биосинтез полинуклеотидов, поддерживает работу рибосом, цикл трикарбоновых кислот, усиливает действие ферментов (аденилатциклазы), положительно влияет на углеводный обмен, способствует выработке и сохранению АТФ и тем самым сужает область ишемического поражения и стимулирует регенерацию [26, 36, 67, 49].

У пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (по ишемическому типу) клинически результат проявляется в ограничении зоны ишемии, значимым действием на неврологический дефицит. Кроме того, снижается тяжесть течения полиорганной недостаточности, уменьшается количество септических осложнений; при хирургических заболеваниях, в частности заболеваниях сердца, и при серьёзных отравлениях ускоряется процесс реабилитации пациентов как в стационаре, так и в реанимации, отделениях интенсивной терапии. Цитофлавин применим в случаях постгипоксической и токсической энцефалопатий при необходимости сокращения периода нарушения сознания и уменьшения вероятности появления отёка головного мозга с летальным исходом. РМИ острой формы также поддаётся лечению цитофлавином: препарат способствует возобновлению проводящих путей спинного мозга и нейронов, о чём можно судить по позитивным изменениям электронейромиографических характеристик и снижению проявлений неврологических симптомов. При дисциркуляторной энцефалопатии цитофлавин используется для снижения утомляемости, головокружения, тревожности,

депрессивных состояний и нормализации сна и эмоциональной лабильности. Рассматривая ситуации с эндогенной интоксикацией, в рамках сердечно-сосудистой системы наблюдаем влияние цитофлавина на фосфолипиды клеточных мембран кардиомиоцитов и последующего улучшения электрофизиологических показателей миокарда. Помимо прочего, рассматриваемый препарат оказывает положительное влияние на функциональные свойства эритроцитов, снижая сорбционные показатели и повышая деформируемость клеток [57, 58, 91, 92, 96].

Предложенная тактика лечения дает возможность быстро восстановить активность ферментов антиоксидантной защиты, интенсифицировать патологически сниженный метаболизм в головном мозге, уменьшить проявления гипоксии, купировать психотическое состояние и оперативно оценить уровень сознания пациента. Лечение позволяет получить положительный эффект, который определяется уменьшением времени нахождения больного в состоянии интоксикационного психоза [42, 87, 97, 100, 185].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект, предмет исследования, единицы наблюдения

Объектом данного исследования были пациенты с острым отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA*.

Предметом исследования стала диагностика и лечение пациентов с острым отравлением психоактивными веществами.

Клиническое исследование выполнялось на базе Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича» в соответствии с планом научно-исследовательских работ отдела клинической токсикологии Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» на основании соглашения о сотрудничестве от 07.12.2018 г.

Исследование одобрено локальными Этическими комитетами при Государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», локальным Этическим комитетом при Краевом государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича».

В клиническое исследование включено 200 пациентов с острым отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA*, контрольная группа состояла из 25 здоровых добровольцев. Единица наблюдения данного исследования предполагала следующие критерии включения в исследование: 1. Возраст пациентов от 18 до 60 лет. 2. Наличие клинической картины острого отравления психоактивными веществами. 3. Подтверждение наличия психостимулятора

альфа–пирролидинопентиофеноном и синтетического каннабиноида *MDMB–FUBINACA* в организме химико-токсикологическим исследованием. 4. Возможность забора биоматериала на исследование. 5. Наличие подписанной формы информированного согласия.

Критерии исключения из исследования:

1. Несогласие пациента на участие в исследовании.
2. Возраст пациента вне рамок диапазона 18-60 лет.
3. Самовольное отлучение из-под наблюдения.
4. Отсутствие клинической картины острой интоксикации психоактивными веществами.
5. Неподтверждённое наличие или подтверждённое отсутствие в организме психостимулятора альфа–пирролидинопентиофеноном и синтетического каннабиноида *MDMB–FUBINACA*.
6. Наличие тяжёлых сопутствующих отклонений.
7. Наличие черепно-мозговых травм.

2.2 Этапы исследования

Исследование проводилось в несколько этапов.

Первый этап – пациенты с острым отравлением психоактивными веществами были распределены (таблица 1; приложение А, таблицы 1–3) по группам в соответствии степеням тяжести с помощью шкалы *EAPCCT/PCPS Poisoning Severity Score*; оценку сознания проводили по шкале Глазго, возбуждения и седации - по *RASS*. Исходя из критериев включения и исключения, пациенты распределены на группы легкой степени тяжести, средней степени тяжести и тяжелой [40, 47, 93].

В результате разделения 200 пациентов на четыре группы исследования на втором этапе:

Первая группа (основная) состояла из 73 пациентов с отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* легкой и средней степени тяжести. В лечении этих пациентов использовался этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 250 мг 2 раза в сутки при поступлении и через 12 часов (таблица 1).

Вторая группа (сравнительная) включала в себя 75 пациентов с отравлением указанными веществами легкой и средней степени тяжести, которые получали стандартную терапию в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. №1448н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при отравлении веществами нейротропного действия» и Федеральными клиническими рекомендациями «Отравление наркотиками и психодислептиками» (приложение А, таблица 4) [93].

Третья группа (основная) состояла из 27 пациентов, с тяжелой степенью отравления психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA*, как указано в таблице 1. Для обеспечения седации и купирования интоксикационного психоза им была проведена ингаляционная седация с использованием севофлурана с помощью системы *AnaConDa* на аппарате *SERVO-s (Maquet, Германия)* в течение 10-12 часов. С целью достижения целевого уровня седации по RASS равному -2(-3), пациентам был назначен цитофлавин в дозе 0,1 мл/кг дважды в сутки в течение 3-4 дней.

Четвертая группа (сравнения) являлись 25 пациентов с отравлением тяжелой степени, которым проводили лечение согласно Федеральным рекомендациям (приложение А, таблица 4).

Пятая группа (контрольная) – 25 здоровых добровольцев без половозрастных отличий от четвертой группы исследования.

Таблица 1 – Распределение пациентов с острым отравлением психостимулятором альфа–пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB–FUBINACA* по группам и подгруппам

| Пациенты с острым отравлением психостимулятором альфа–пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом <i>MDMB–FUBINACA</i> (n=200) | | | | | | Группа V (контрольная) – 25 здоровых добровольцев |
|---|----------------------------------|--|----------------------------------|--|----------------------------------|--|
| Легкая степень тяжести (n=72) | | Средняя степень тяжести (n=76) | | Тяжелая степень (n=52) | | |
| Группа I (основная) n=34 | Группа II (сравнения) n=38 | Группа I (основная) n=39 | Группа II (сравнения) n=37 | Группа III (основная) n=27 | Группа IV (сравнения) n=25 | |
| Стандартная терапия + этилметилгидрокс ипиридина сукцинат 250 мг х 2 раза внутривенно. | Стандартная терапия | Стандартная терапия + этилметилгидр оксипиридина сукцинат 250 мг х 2 раза внутривенно. | Стандартная терапия | Стандартная терапия + севофлуран 3-5 мл в час ингаляционно цитофлавин 0,1 мл/кг в разведение на 200 мл 10 % раствора глюкозы со скоростью 1 мл/мин х 2 раза внутривенно | Стандартная терапия | |

2.3 Методы исследования

Всем пациентам проводили обследование согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Отравление наркотиками и психодислептиками» – М., 2013.

Набор веществ, выявленных в биологических средах при химико-токсикологическом исследовании, представлен в таблицах 2, 3.

Обращает на себя внимание тот факт, что сочетание веществ употребляли более молодые пациенты.

Таблица 2 – Распределение пациентов по возрасту

| возраст | альфа-пирролидинопентиофенон | <i>MDMB-FUBINACA</i> | альфа-пирролидинопентиофенон + <i>MDMB-FUBINACA</i> | всего |
|-----------|------------------------------|----------------------|---|-------|
| 18-30 лет | 38 | 36 | 22 | 96 |
| 31-40 лет | 61 | 16 | 10 | 87 |
| 41-50 лет | 8 | 7 | 0 | 15 |
| 51-60 лет | 1 | 1 | 0 | 2 |
| всего | 108 | 60 | 32 | 200 |

Таблица 3 – Распределение пациентов с острым отравлением психоактивными веществами по токсиканту

| | альфа-пирролидинопентиофенон | <i>MDMB-FUBINACA</i> | альфа-пирролидинопентиофенон + <i>MDMB-FUBINACA</i> | всего |
|---------------------------|------------------------------|----------------------|---|-------|
| Группа II, IV (сравнение) | 54 | 30 | 16 | 100 |
| Группа I, III (основная) | 53 | 30 | 17 | 100 |

Распределение пациентов с острым отравлением психоактивными веществами по возрасту и полу представлены в таблице 4

Таблица 4 – Распределение пациентов с острым отравлением психостимулятором альфа–пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB–FUBINACA* по возрасту и полу

| | | Группа II, IV (сравнение) | Группа I, III (основная) |
|---------|---------|---------------------------|--------------------------|
| Возраст | | 29,9 [22,9; 35,9] | 32,1 [25,1; 38,1] |
| Пол | мужчины | 87 | 89 |
| | женщины | 13 | 11 |
| Всего | | 100 | 100 |

Исходя из вышеперечисленного, по половому признаку, возрасту и по употребленному веществу группы сопоставимы.

Был проведен анализ вегетативной нервной системы и ее функций с помощью оценки вариабельности сердечного ритма у пациентов основной группы и группы сравнения до проведения интенсивной терапии и после.

С помощью электрокардиограммы определились значения следующих показателей вариационной пульсометрии:

Вариационный размах (Δx) – уровень диапазона показателей кардиоинтегралов.

Мода (M_o) – разброс показателей, чаще всего фиксируемых на 100 интервалов.

Амплитуда моды ($A M_o$) – количество кардиоинтегралов, согласное с показателями моды. $A M_o$ демонстрирует мобилизирующий результат регуляции сердечного ритма, который достигается в основном за счёт работы симпатической нервной системы.

Индекс напряжения регуляторных систем, подобно амплитуде моды, свидетельствует об эффекте централизации регулирования сердечного ритма, а также обозначает пропорции показателей парасимпатического и симпатического отделов нервной системы. Рассчитывается по формуле $ИН = A M_o / 2 M_o \Delta x$ [11].

При слабом или умеренном напряжении механизмов регуляции значение АМо располагается в пределах от 35 до 55, а ИН - от 100 до 900. Электрокардиограмму регистрировали на аппаратах ЭК1Т-1.3-07 «Аксион» во втором стандартном отведении со скоростью движения ленты 50 мм в сек.

В лаборатории краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича» измерили основные биохимические показатели: аспаратаминотрансферазу, аланинаминотрансферазу, лактатдегидрогеназу, креатинкиназу, щелочную фосфатазу, креатинин, мочевины, глюкозу и калий. При этом анализ продуктов метаболизма (глюкозы и лактата), кислотно-основного состояния и газовый анализ крови проводили на машине американской компании *Instrumentation Laboratory - GEM Premier 3500*.

Лейкоцитарный индекс интоксикации вычислялся по формуле:

$$\text{ЛИИ} = (4 \times \text{м} + 3 \times \text{ю} + 2 \times \text{п} + \text{с}) \times (\text{пл} + 1) / (\text{л} + \text{Мо}) \times (\text{э} + 1) [25].$$

В рамках данного исследования был определён контрольный маркер с необходимостью обозначить нормальный диапазон параметров рассматриваемых расчётных и биохимических показателей и их сопоставления с выведенными в ходе исследования результатами.

В химико-токсикологическом отделе Клинико-диагностической лаборатории краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярский краевой наркологический диспансер №1» (г. Красноярск) были проведены исследования мочи с использованием метода газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС) на аппарате Маэстро – αМС (Интерлаб, Россия).

В рамках исследования были проанализированы следующие показатели: химико-токсикологические показатели мочи, которые измерялись в динамике - при поступлении, после проведенной терапии и в зависимости от степени тяжести в течение 1-4 суток пребывания пациентов в стационаре.

2.4 Статистическая обработка материала

В данном исследовании была использована программа *Microsoft Excel 2016*, *Statistica 10* для сбора и обработки информации и данных. Поскольку вычисления показали расхождение количественных значений от нормального уровня, использовались непараметрические критерии для анализа. Программа *Median 25%-75%* применялась для описания и систематизации количественных показателей. Оценка достоверности разброса средних значений была основана на использовании U-критерия Манна-Уитни с уровнем значимости $p \leq 0,05$. Для проверки гипотез о присутствии прямого взаимоотношения результативного признака и рассматриваемых в исследовании факторов и вместе с тем для обозначения степени воздействия факторов и их отношений был задействован метод дисперсионного анализа. Моментным методом Каплана-Мейера рассчитывалась оценка потенциальной выживаемости.

ГЛАВА 3 ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ШКАЛЫ PSS

3.1 Оценка тяжести состояния пациентов с острым отравлением психоактивными веществами легкой степени тяжести с использованием шкалы PSS

При обращении 72 пациентов с отравлением психоактивными веществами бригада скорой помощи фиксировала жалобы на сердцебиение и боль в грудной клетке, в то время как сам факт употребления психоактивных веществ обычно скрывался. При первичном осмотре отмечалась слабая болезненность со стороны мышечной системы. Со стороны сердечно-сосудистой системы (таблица 5) отмечалось повышение ЧСС на 40,4% (тахикардия наблюдалась у 12 пациентов), при этом гипертензии отсутствовала: показатель АДс оставался в пределах физиологической нормы. В лабораторных показателях крови КФК превышала норму в 7 раз. Исследование метаболического баланса выявило умеренную гипергликемию при нормальных показателях K^+ и кислотно-основного равновесия. При дисперсионном факторном анализе показателей глюкозы в связи с тем, что $f_{набл} > f_{кр}$, нулевая гипотеза о равенстве групповых средних была отвергнута, как при острых отравлений психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном ($f_{набл} = 14,5$; $f_{кр} = 3,99$), так и при синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA ($f_{набл} = 17,8$; $f_{кр} = 3,99$). Это свидетельствует о том, что применение обоих токсикантов приводило к развитию метаболических нарушений, которые требовали коррекции. Изучение состояния печени выявило минимальный подъем уровня АСТ – 3,5 нормы и АЛТ – 3,4 нормы. В общем анализе мочи обращала на себя внимание умеренная протеинурия. При осмотре со стороны дыхательной системы у 15 пациентов отмечалось тахипноэ, показатель ЧДД был достоверно выше нормы на 26,9%. Оценка состояния нервной системы выявила легкое изменение сознания (сонливость по типу оглушения, эйфория,

легкое возбуждение или беспокойство). При первичном осмотре пациентов с изменениями сознания по типу оглушения мы оценивали их предположительно (до получения химико-токсикологических результатов) как употребивших *MDMB-FUBINACA*, а пациентов с возбуждением, беспокойством – как употребивших альфа-пирролидинопентиофенон. У части пациентов наблюдались признаки оглушения с периодическими эпизодами беспокойства – во время осмотра или манипуляций, впоследствии у них подтвердилось сочетанное отравление (альфа-пирролидинопентиофеноном и *MDMB-FUBINACA*).

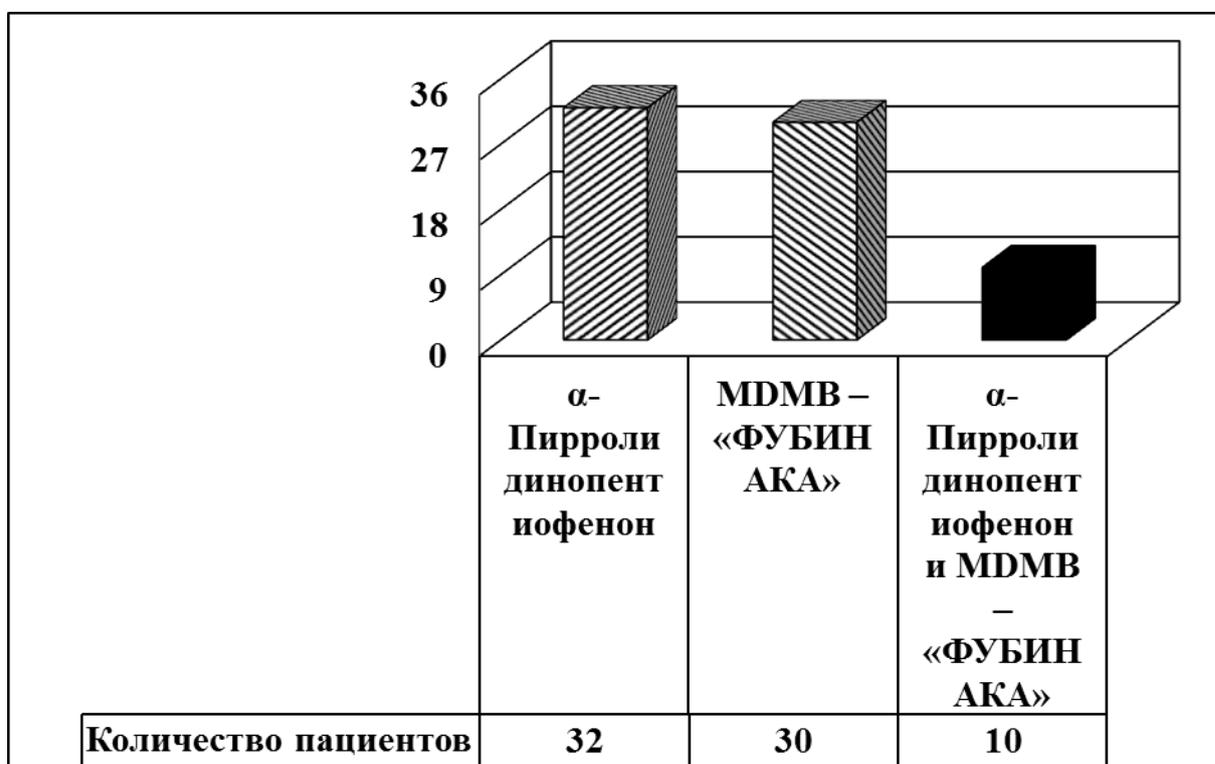


Рисунок 1 — Распределение пациентов с отравлением легкой степени по результатам химико-токсикологических исследований

Таблица 5 – Оценка тяжести состояния пациентов с острым отравлением психоактивными веществами с помощью шкалы *Poisoning Severity Score* (Me [Q1; Q3])

| Орган | Исследуемые показатели | Группа V (контрольная) n = 25 | Легкая степень (n = 72) | Средняя степень (n = 76) | Тяжелая степень (n = 52) |
|-----------------------------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Сердечно-сосудистая система | ЧСС (уд. в мин) | 75 [68; 83] | 105,3* [102,8; 107,4] | 99,3* [94,1; 104,3] | 105,1* [101,0; 109,0] |
| | АДс (мм рт. ст.) | 110 [100; 120] | 115,8* [113,3; 121,5] | 117,6 [110,3; 121,9] | 81,1* [74,0; 91,4] |
| Метаболический баланс | Калий (ммоль/л) | 4,53 [4,02; 4,96] | 4,75 [4,23; 5,17] | 4,89 [4,64; 5,40] | 6,23* [5,79; 6,87] |
| | Глюкоза (ммоль/л) | 5,03 [4,57; 5,46] | 6,29* [5,99; 6,73] | 6,58* [6,00; 7,46] | 6,89* [6,49; 7,48] |
| | pH (усл. ед) | 7,40 [7,37; 7,42] | 7,39 [7,36; 7,42] | 7,36 [7,33; 7,40] | 7,30 [7,28; 7,33] |
| | PaCO ₂ (мм рт. ст.) | 40,2 [37,5; 43,0] | 40,9 [37,8; 43,5] | 41,8 [40,2; 45,4] | 28,2* [24,5; 32,0] |

Продолжение таблицы 5

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|----------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Печень | АСТ (Ед/л) | 19,6 [9,8; 28,8] | 66,4* [61,4; 73,3] | 74,9* [70,4; 83,5] | 190,9* [145,2; 257,0] |
| | АЛТ (Ед/л) | 20,6 [10,3; 30,3] | 68,8* [59,9; 79,9] | 77,2* [73,2; 84,6] | 195,6* [138,3; 278,4] |
| Почки | Белок в моче (г/л) | 0,058 [0,029; 0,089] | 0,566* [0,526; 0,603] | 0,641* [0,565; 0,689] | 0,676* [0,338; 1,366] |
| Дыхательная система | ЧДД (в мин) | 15 [14; 16] | 20,3* [20,1; 21,6] | 22,1* [20,9; 23,3] | 35,7* [33,6; 38,7] |
| Нервная система | Шкала Глазго (баллы) | 15 [14; 15] | 14* [14; 15] | 11,5* [10,5; 12,4] | 7,0* [6,0; 8,4] |
| | RASS (баллы) | 0 | 1,0* [1,0; 1,0] | 1,95* [1,5; 2,4] | +3*[+3; +3] |
| Примечание: * – различия достоверны в сравнении с нормальным показателем (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни) | | | | | |

Наличие изменений в неврологическом статусе, болезненности в мышцах, изменений некоторых биохимических показателей (КФК выше нормы в 7 раз, АСТ и АЛТ выше нормы в 3-5 раз), минимальной протеинурии соответствует легкой степени отравления по шкале *PSS*.

Анализ химико-токсикологических результатов показал (рисунок 1), что легкая степень тяжести отравления была диагностирована у 32 пациентов, которые употребляли синтетический наркотик «Соль» (альфа-пирролидинопентиофенон), у 30 пациентов с отравлением синтетическим каннабиноидом «Спайс» (*MDMB-FUBINACA*) и у 10 пострадавших со смешанным типом отравления (альфа-пирролидинопентиофенон и *MDMB-FUBINACA*).

3.2 Оценка тяжести состояния пациентов с острым отравлением психоактивными веществами средней степени тяжести с использованием шкалы *PSS*

При осмотре дежурным токсикологом у 76 пациентов отмечалась болезненность и ригидность со стороны мышечной системы. Со стороны сердечно-сосудистой системы (таблица 5) наблюдалось повышение ЧСС на 32,4% (тахикардия отмечалась у 22 пациентов); причем, данные изменения не сопровождались артериальной гипотензией: АДс оставалось в пределах физиологической нормы. Факт употребления психоактивных веществ был скрыт. В биохимических показателях крови КФК превышали норму в 9 раз. Исследование метаболического баланса обнаружило умеренный подъем уровня АСТ – 3,8 нормы и АЛТ – 3,8 нормы. В клиническом анализе мочи отмечалась умеренная протеинурия. При обследовании дыхательной системы была выявлена гипоксемия (PaO_2 77,4 [74,4; 83,5]), что потребовало ингаляции кислородом (FiO_2 0,45 [0,40; 0,58]); показатель ЧДД был достоверно выше нормы на 47,3%. Отравление психоактивными веществами проявлялось нарушением поведения

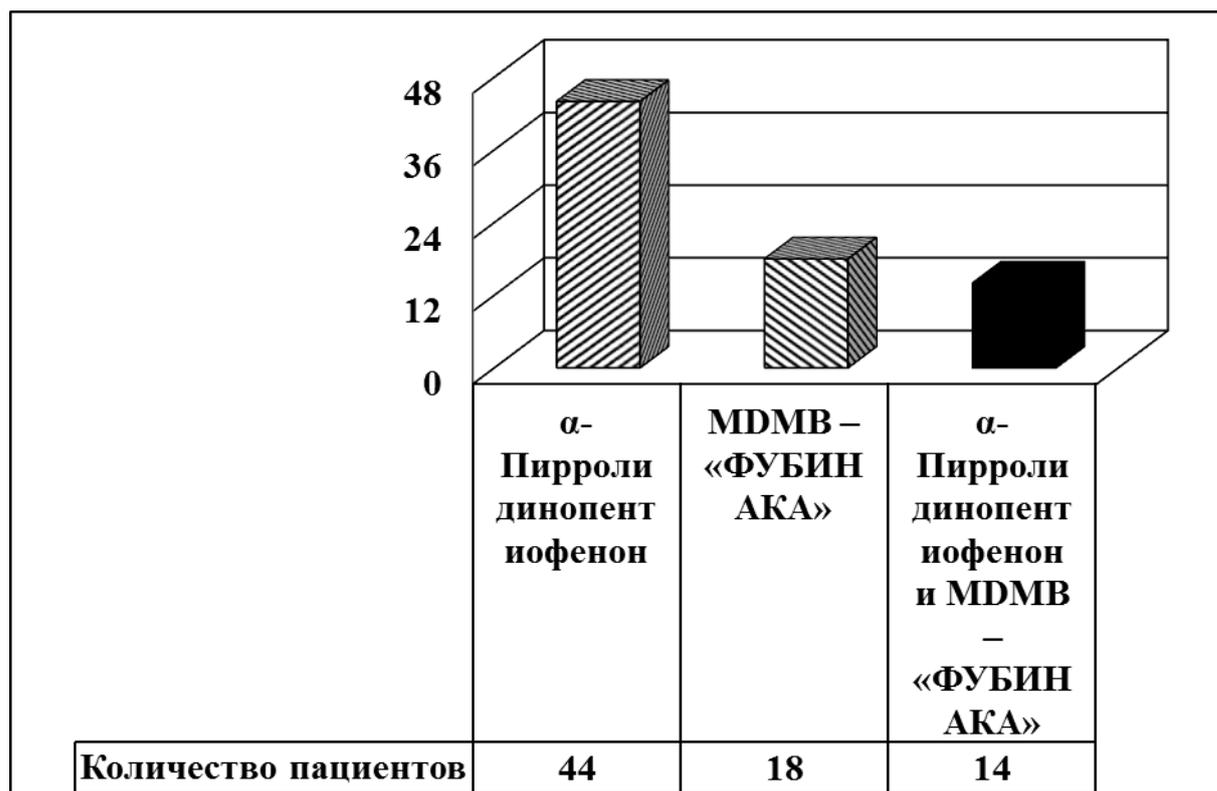


Рисунок 2 — Распределение пациентов с отравлением средней степени тяжести по результатам химико-токсикологических исследований

(возбуждение, галлюцинации, склонность к суицидальным действиям и др.) (Шкала Глазго – 11,5 [10,5; 12,4] баллов; RASS 1,95 [1,5; 2,4] баллов), но эти нарушения не сопровождались судорожными приступами. Представленные клинические и лабораторные данные соответствуют средней степени тяжести отравления по шкале *PSS*.

Анализ химико-токсикологических результатов показал (рисунок 2), что средняя степень тяжести была выставлена 44 пациентам, которые употребляли синтетический наркотик «Соль» (альфа-пирролидинопентиофенон), 18 пациентам с отравлением синтетическим каннабиоидом «Спайс» (*MDMB-FUBINACA*) и 14 пострадавшим со смешанным типом отравления (альфа-пирролидинопентиофенон и *MDMB-FUBINACA*).

3.3 Оценка тяжести состояния пациентов с острым отравлением психоактивными веществами тяжелой степени с использованием шкалы PSS

При поступлении у 52 пациентов отмечалась выраженная болезненность со стороны мышечной системы, у 33 возникли клонические судороги, тризм жевательной мускулатуры; у 15 обнаружались эпилептиформные припадки, показатели КФК (таблица 5) превышали норму в 11 раз. Со стороны сердечно-сосудистой системы – брадикардия наблюдалась у 6 пациентов; повышение ЧСС на 40% (тахикардия наблюдалась у 25 пациентов), выраженная гипотония отмечалась у 17 госпитализированных. Сроки принятия вещества в связи с тяжестью состояния пациента выявить не удалось. Результаты исследования метаболического баланса показали, что уровень глюкозы в крови умеренно повышен. Однако, при более подробном анализе этого показателя было выявлено, что у 23 пациентов, которые были интоксцированы MDMB-FUBINACA и сочетанием альфа-пирролидинопентиофенона с MDMB-FUBINACA, наблюдалась гипергликемия (8,30 [7,98; 8,76] ммоль/л ($p \leq 0,05$)). У 29 пациентов, которые употребляли альфа-пирролидинопентиофенон, наблюдалась различная реакция показателей глюкозы в крови (5,29 [3,59; 6,89] ммоль/л ($p > 0,05$)). В результате, у 22 пациентов была диагностирована гипергликемия, а у 7 пациентов - гипогликемия. Данные изменения шли вкуче с увеличением в крови калия (6,23 [5,79; 6,87]) и существенным повышением уровня белка в анализах мочи (0,676 [0,338; 1,366]), причём на действие рабдомиолиза как на причину указывало сопутствующее увеличение уровня креатинфосфокиназы.

В артериальной крови был обнаружен субкомпенсированный метаболический ацидоз (P_aCO_2 – 28,2 [24,5; 32,0] мм рт. ст., BE – -4,22 [-4,92; -3,32], pH – 7,30 [7,28; 7,33]). При выявлении изменений в функции печени отмечалась возросшая относительно нормальных параметров в 10 раз активность аспаратаминотрансферазы и в 9,5 раз - активность аланинаминотрансферазы.

При проверке отклонений в работе дыхательной системы была обнаружена значительная гипоксемия (PaO_2 – 60,4 [55,2; 61,0] мм рт. ст., FiO_2 – 0,56 [0,40; 0,79]), а параметры чистоты дыхательных движений оказались приближены к максимальным значениям при условии произвольного дыхания.

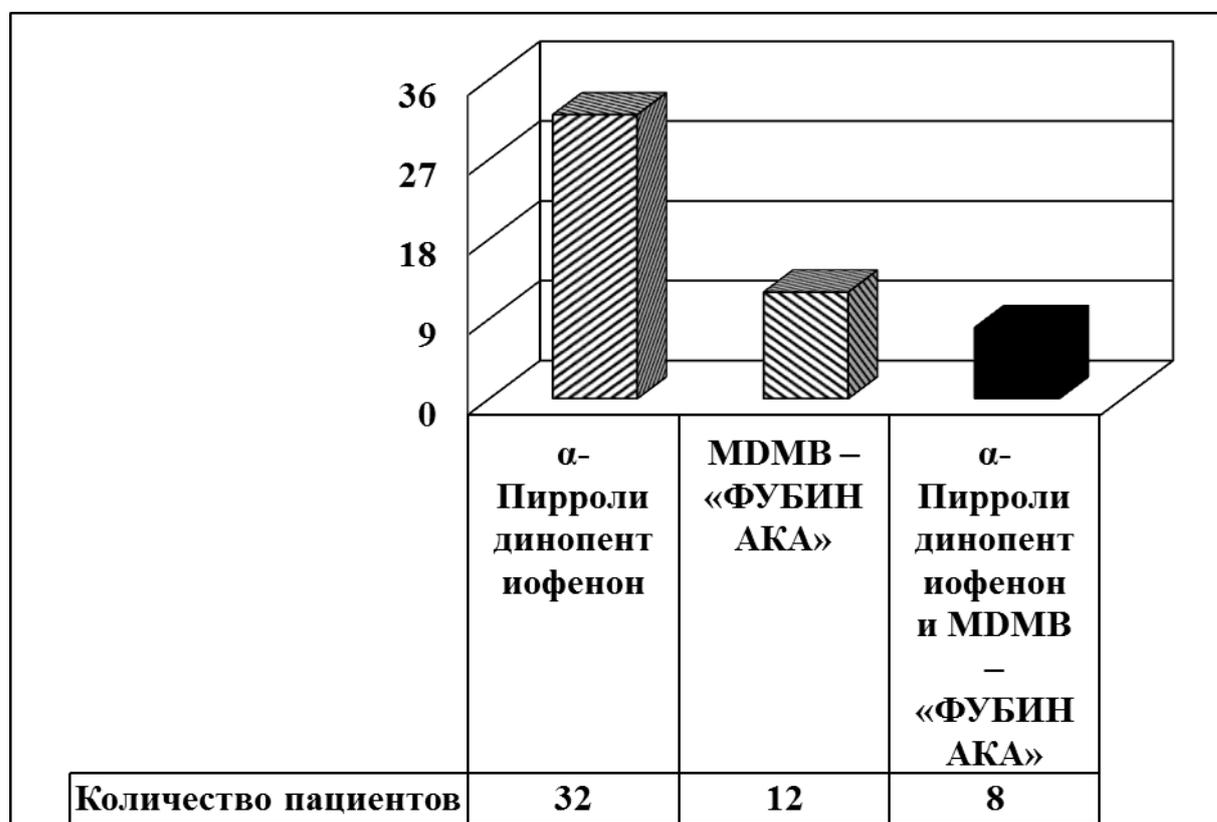


Рисунок 3 — Распределение пациентов с отравлением тяжелой степени тяжести по результатам химико-токсикологических исследований

Пациенты, страдающие от отравления психоактивными веществами, проявляют резкое нарушение сознания. У 33 из них наблюдается агрессия и двигательное возбуждение, их поведение характеризуется попытками удалить трубки и катетеры, возникновением судорог и жевательным тризмом. Уровень сознания пациентов, измеряемый по шкале Глазго, составляет 7,0 баллов (6,0; 8,4), а оценка возбуждения по шкале RASS составляет +3 (+3; +3) балла. Таким образом, наблюдаемая клиническая картина соответствует тяжелой степени отравления.

Анализ химико-токсикологических результатов показал (рисунок 3), что тяжелая степень отравления была диагностирована у 32 пациентов, которые употребляли синтетический наркотик «Соль» (альфа-пирролидинопентиофенон), у 12 пациентов с отравлением синтетическим каннабиоидом «Спайс» (*MDMB-FUBINACA*) и у 8 пострадавших со смешанным типом отравления (альфа-пирролидинопентиофеноном и *MDMB-FUBINACA*).

Таким образом, использование шкалы PSS позволяет объективизировать тяжесть острого отравления психоактивными веществами и разделить пациентов с острым отравлением на легкую, среднюю и тяжелую степени тяжести. Легкая степень острого отравления психоактивными веществами характеризуется незначительными нарушениями со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также незначительными изменениями в клинико-лабораторных и функциональных исследованиях. Нарушения сознания, характеризующие среднюю степень отравления, проявляются в спутанности сознания, возбуждении, наличии галлюцинаций и склонности к суицидальным действиям. Кроме того, отмечается болезненность в мышцах, повышение уровня креатинкиназы и умеренная дисфункция почек и печени. При тяжелой степени выраженные нарушения сознания в виде развития коматозного состояния или выраженного психомоторного возбуждения, развитием судорожного синдрома, выраженными метаболическими расстройствами в связи с развившейся гипоксией, нарушениями со стороны центрального кровообращения в виде артериальной гипотонии, частым развитием системного рабдомиолиза.

ГЛАВА 4 ПРИМЕНЕНИЕ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОМ АЛЬФА–ПИРРОЛИДИНОПЕНТИОФЕНОМ И СИНТЕТИЧЕСКИМ КАННАБИНОИДОМ *MDMB–FUBINACA* ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

4.1 Применение этилметилгидроксипиридина сукцината при лечении пациентов с острым отравлением психостимулятором альфа–пирролидинопентиофеном и синтетическим каннабиноидом *MDMB–FUBINACA* легкой степени тяжести

У 38 пациентов группы II (сравнения) (таблицы 6,7; рисунки 4–6; приложение А, таблицы 2,3) при контрольном врачебном наблюдении за изменениями состояния отмечались нетипичные эйфория и перевозбуждение; ЧДД с учётом хорошего уровня насыщения крови кислородом превысила нормальные значения на 39,4% - у семерых больных наблюдалось тахипноэ; ЧСС повышена на 34% - у пятерых отмечена тахикардия при нормальных показателях SpO₂ (96,9 [95,7; 98,5]) и FiO₂ (0,21). При анализе состояния вегетативной нервной системы у пациентов с отравлением легкой степени тяжести не было зафиксировано гиперсимпатикотонии. Показатели активности мозжечка (АМо) и индекса нервной регуляции (ИН) находились в пределах физиологических колебаний.

Анализ биохимических показателей крови у пациентов обнаружил умеренную гипергликемию (уровень глюкозы повышался на 29,8%). Уровень мочевины в плазме крови возрастал на 12,4%, а уровень креатинина – на 12,4%. Активность сывороточных трансаминаз (АСТ и АЛТ) значительно превышала норму (более чем в 3 раза), а активность щелочной фосфатазы была в 2,5 раза выше нормального значения. Ферменты энергетического обмена, включая лактатдегидрогеназу (ЛДГ) и общую креатинфосфокиназу (КФК), также превышали норму (ЛДГ в 2 раза, а КФК – почти в 7 раз).

Также обнаружилась выраженная воспалительная реакция в крови: количество лейкоцитов превышало норму на 63%, а индекс воспалительной активности (ЛИИ) был более чем в 2,5 раза выше нормального значения. В общем анализе мочи обращала на себя внимание умеренная протеинурия (выше нормы почти в 10 раз).

Устранение симптомов острого отравления легкой степени тяжести, оказывающих влияние на сознание, гемодинамику и ЧДД, было достигнуто благодаря терапии, несмотря на сохранение большинства отклонений в клинических и биохимических анализах крови. Кроме того, к концу первых суток удалось достичь уровня SpO_2 , составляющего 22,2 [21,2; 23,2] часа. Концентрация глюкозы была выше нормы на 27%, ЛДГ более чем в 2 раза, общее КФК – в 6 раз, АСТ и АЛТ в 3 раза; одновременно наблюдалось достоверное возрастание щелочной фосфатазы в 3 раза по сравнению с нормальной величиной, показатели мочевины и креатинина снизились до пределов физиологической нормы. В развернутом анализе крови сохранялась картина воспалительной реакции (количество лейкоцитов превышало норму на 55,1% и ЛИИ – более чем в 2 раза). При исследовании мочи было установлено снижение количества белка более чем в 2 раза, но изучаемые показатели оставались выше нормы почти в 4 раза.

В группе I (основной) у 34 пациентов (таблицы 6, 7; рисунки 4–6; приложение А, таблицы 2,3) первичный осмотр выявил схожую клиническую картину, что и в группе сравнения: оценка по шкале Глазго составляла 14 баллов, RASS – 1 балл, гипертензии не отмечалось, ЧСС превышала норму на 41,3% (тахикардия наблюдалась у 7 пациентов), АМо и ИН находились в пределах физиологических колебаний, ЧДД превышала норму на 36,6% (тахипное отмечалось у 8 пациентов) при нормальных показателях SpO_2 и FiO_2 .

Таблица 6 – Изменение клинической картины, некоторых инструментальных и лабораторных данных у пациентов с острым отравлением психоактивными веществами легкой степени тяжести (Me [Q₁; Q₃])

| Исследуемые показатели | Группа V (контрольная) n=25 (Норма) | Группа II (сравнения) n=38 | | Группа I (основная) n=34 | |
|---|---|-------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|
| | | При поступлении | При выписке | При поступлении | При выписке |
| Шкала Глазго (баллы) | 15 [14; 15] | 14* [14; 15] | 15 [14; 15] | 14* [14; 15] | 15 [14; 15] |
| RASS (баллы) | 0 | 1,0* [1,0; 1,0] | 0 | 1,0* [1,0; 1,0] | 0 |
| ЧСС (уд. в мин) | 75 [68; 83] | 104,6* [102,1; 107,1] | 79,4 [70,8; 72,8] | 106,0* [103,5; 108,5] | 78,7 [70,1; 72,1] |
| АДс (мм рт. ст.) | 110 [100; 120] | 115,1* [112,6; 121,1] | 107,0 [103,9; 108,4] | 116,5* [114,0; 122,5] | 106 [102,8; 110,2] |
| АМо (%) | 42,5 [38,8; 46,3] | 26,2* [19,3; 34,9] | 35,7* [28,8; 39,4] | 26,7* [19,8; 35,2] | 40,1* [30,2; 41,6] |
| ИН (усл. ед.) | 150 [100; 200] | 253,6* [205,5; 314,5] | 198,4* [150,3; 286,9] | 263,7* [215,6; 319,6] | 165,1 [115,1; 208,2] |
| ЧДД (в мин) | 15 [14; 16] | 20,1* [19,9; 21,5] | 18,2* [13,7; 18,9] | 20,5* [10,3; 21,9] | 17,8* [13,3; 18,6] |
| SpO ₂ (%) | 98 [97; 100] | 96,9 [95,7; 98,5] | 99,0 [97; 100] | 96,7 [95,5; 98,3] | 99,0 [97; 100] |
| FiO ₂ (усл. ед.) | 0,21 [0,21; 0,21] | 0,21 [0,21; 0,21] | 0,21 [0,21; 0,21] | 0,21 [0,21; 0,21] | 0,21 [0,21; 0,21] |
| Лейкоциты (× 10 ⁹ /л) | 6,32 [5,16; 7,41] | 10,3* [9,6; 11,1] | 9,8* [9,1; 10,6] | 10,5* [9,8; 11,3] | 9,3* [8,6; 10,1] |
| ЛИИ (усл. ед.) | 0,95 [0,69; 1,22] | 2,47* [1,70; 3,25] | 2,04* [1,21; 3,08] | 2,51* [1,74; 3,29] | 2,02* [1,19; 3,06] |
| Белок в моче (г/л) | 0,058 [0,029; 0,089] | 0,560* [0,520; 0,600] | 0,217* [0,177; 0,275] | 0,571* [0,531; 0,611] | 0,062# [0,033; 0,092] |
| Примечание: * – различия достоверны в сравнении с нормальным показателем; # – различия достоверны в сравнении с группой сравнения (при p ≤ 0,05; критерий Манна-Уитни) | | | | | |

Таблица 7 – Изменение биохимических показателей крови у пациентов с острым отравлением психоактивными веществами легкой степени тяжести (Me [Q₁; Q₃])

| Исследуемые показатели | Контрольная группа n=25 (Норма) | Группа II (сравнения) n=38 | | Группа I (основная) n=34 | |
|---|---------------------------------|----------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|
| | | При поступлении | При выписке | При поступлении | При выписке |
| Калий (ммоль/л) | 4,53 [4,02; 4,96] | 4,63 [4,11; 5,11] | 4,18 [3,66; 4,69] | 4,86 [4,36; 5,36] | 4,21 [3,69; 4,72] |
| Глюкоза (ммоль/л) | 5,03 [4,57; 5,46] | 6,53* [6,15; 7,02] | 6,39* [6,00; 6,91] | 6,65* [6,27; 7,14] | 5,80* [5,41; 6,32] |
| Мочевина (ммоль/л) | 5,49 [4,0; 6,90] | 6,17* [6,04; 6,32] | 6,06* [5,93; 6,2] | 6,29* [6,16; 6,44] | 5,92* [6,07; 6,34] |
| Креатинин (мкмоль/л) | 93,7 [82,4; 104,3] | 105,3* [103,1; 107,9] | 96,8* [94,7; 99,0] | 102,9* [100,8; 105,4] | 96,1* [94,0; 98,3] |
| АСТ (Ед/л) | 19,6 [9,8; 28,8] | 65,7* [60,7; 72,5] | 60,8* [56,8; 67,1] | 67,1* [62,1; 73,9] | 59,9* [55,9; 66,2] |
| АЛТ (Ед/л) | 20,6 [10,3; 30,3] | 68,1* [59,2; 79,4] | 68,7* [59,8; 80,0] | 69,5* [60,6; 80,8] | 68,0* [60,5; 80,7] |
| ЩФ (Ед/л) | 76,4 [53,3; 98,2] | 193,5* [166,0; 228,3] | 216,2* [190,0; 249,4] | 206,5* [179,0; 241,3] | 147,3*# [120,0; 283,1] |
| ЛДГ (Ед/л), | 371,5 [302; 425,8] | 886,7* [867,4; 911,1] | 835,4* [814,4; 862,1] | 931,0* [911,7; 955,4] | 572,9*# [551,2; 601,3] |
| Креатинкиназа (Ед/л), | 98 [49,1; 144] | 665,0* [641,1; 695,3] | 612,0* [593,6; 635,3] | 698,3* [674,4; 728,6] | 329,2*# [308,4; 356,4] |
| Примечание: * – различия достоверны в сравнении с нормальным показателем; # – различия достоверны в сравнении с группой сравнения (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни) | | | | | |

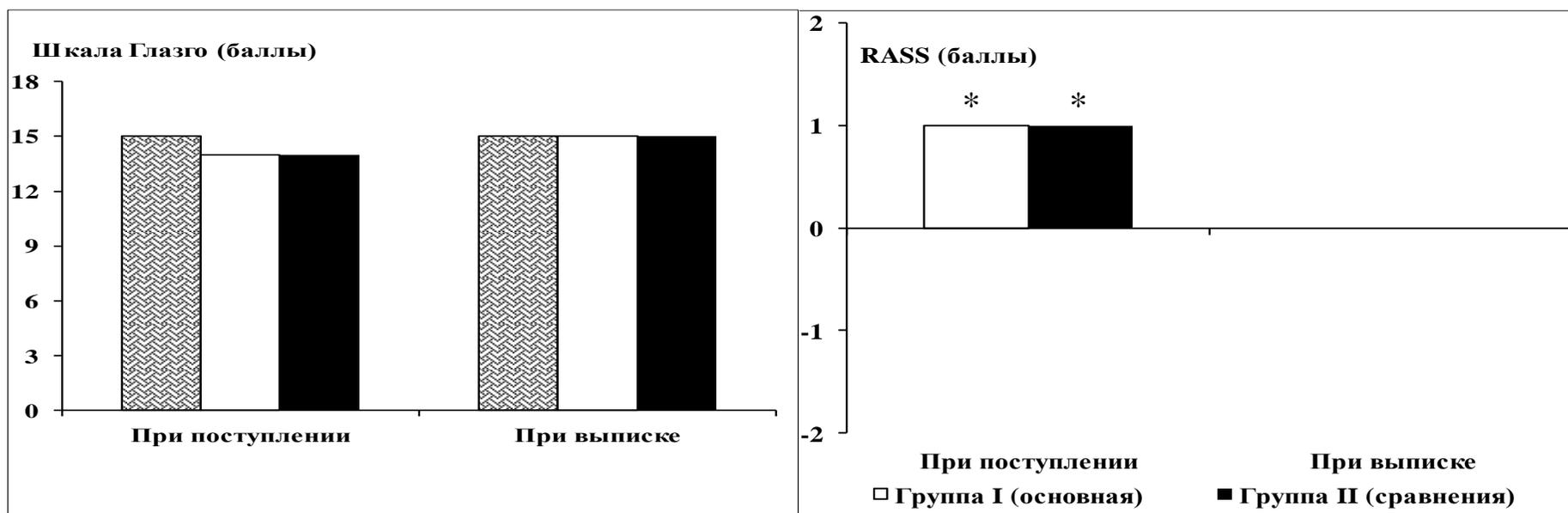


Рисунок 4 — Изменения уровня сознания по Шкале Глазго и ажитации по шкале RASS у пациентов с отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* легкой степени тяжести

Примечание: * – различия достоверны в сравнении с нормальным показателем;

– различия достоверны в сравнении с группой сравнения (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни)

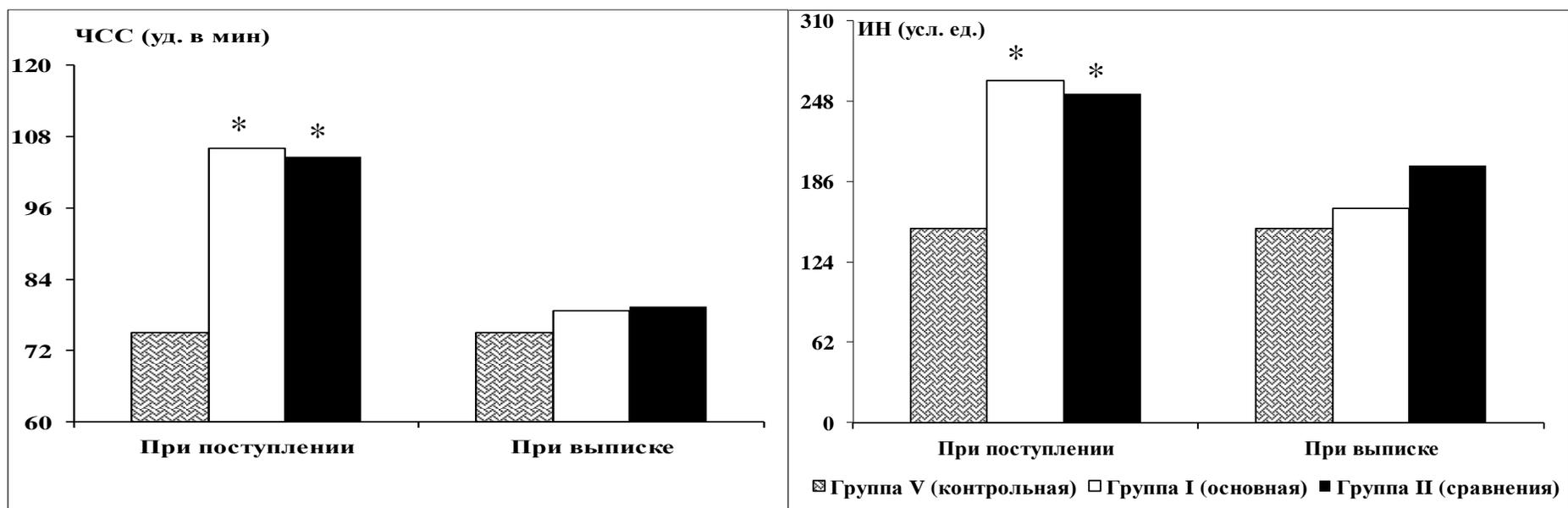


Рисунок 5 — Изменения показателей ЧСС и ИН у пациентов с отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* легкой степени тяжести

Примечание: * – различия достоверны в сравнении с нормальным показателем;
 # – различия достоверны в сравнении с группой сравнения (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни)

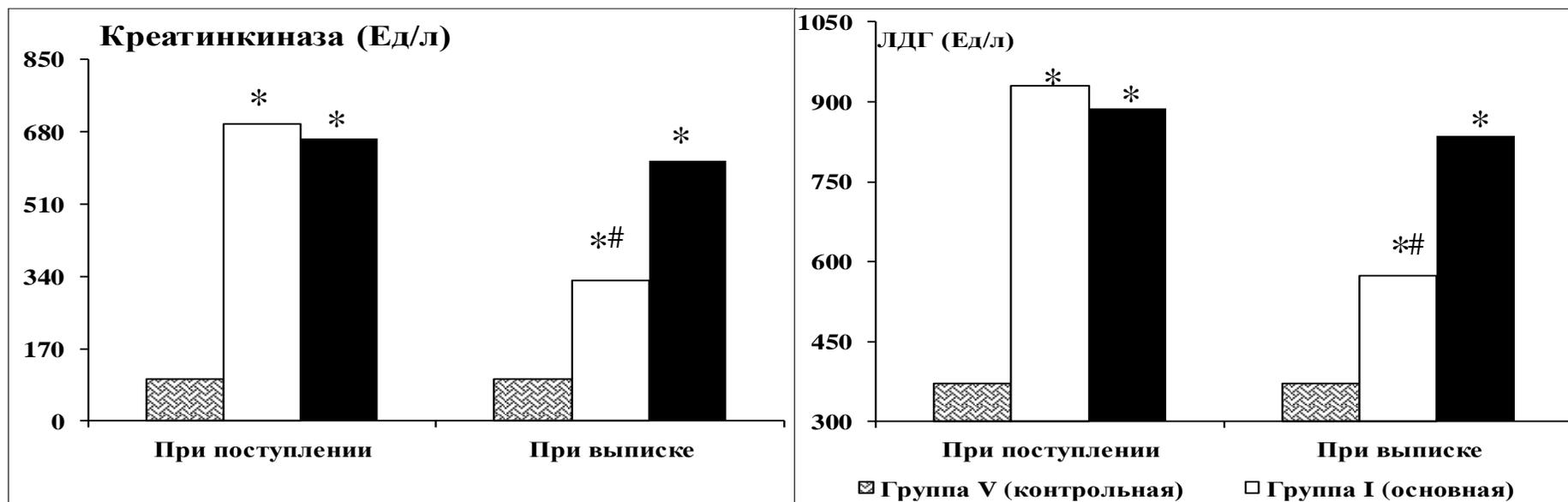


Рисунок 6 — Изменения показателей креатинкиназы и ЛДГ у пациентов с отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* легкой степени тяжести

Примечание: * – различия достоверны в сравнении с нормальным показателем;

– различия достоверны в сравнении с группой сравнения (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни)

Изучение биохимических анализов крови у пациентов данной группы выявило умеренную гипергликемию (на 32,2%), повышение уровня мочевины в плазме крови на 14,6% и креатинина крови (на 9,8%), повышение активности сывороточных трансаминаз (АСТ и АЛТ – более чем в 3 раза, по сравнению с нормой), щелочной фосфатазы в 2,5 раза по сравнению с нормальной величиной и ферментов энергетического обмена (ЛДГ более чем в 2 раза и общего КФК почти в 7 раз). В развернутом анализе крови количество лейкоцитов превышало норму на 66,1% и ЛИИ – более чем в 2,5 раза). Содержание белка в анализе мочи было выше нормы почти в 10 раз. Проведенное статистическое сравнение вышеперечисленных исследуемых показателей между группами I и II достоверной разницы не выявило, следовательно, группы можно считать сопоставимыми.

Использование предлагаемой нами методики позволило через 9,17 [8,42; 10,2] часов ($p \leq 0,05$), устранить нарушения сознания, поведенческой реакции, гемодинамики и SpO_2 при небольшом повышении ЧДД по сравнению с нормой на 18,6%. Показатели глюкозы, мочевины и креатинина в крови пациентов были в пределах физиологических колебаний, ЛДГ превышала норму более чем в 1,5 раза, щелочная фосфатаза - в 2 раза, АСТ и АЛТ - в 3 раза, общее КФК – в 3 раза. Дополнительное использование мексидола у пациентов группы I (основной) с отравлением легкой тяжести позволило уменьшить выраженность анаэробных процессов и способствовало оптимизации метаболических нарушений: показатель ЛДГ при выписке достоверно был ниже, чем в группе II (сравнения) на 31,4%, щелочная фосфатаза – на 31,9%, а общее КФК – на 42,6%. Данные дисперсионного факторного анализа изменений показателей глюкозы подтвердили, что применение мексидола корригирует метаболические нарушения; нулевая гипотеза о равенстве групповых средних была отвергнута в связи с тем, что $f_{набл} > f_{кр}$ ($f_{набл} = 8,16$; $f_{кр} = 3,92$).

В группе II (сравнения) у 38 пациентов с острым отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим

каннабиноидом MDMB–FUBINACA легкой степени тяжести пребывание в стационаре продолжалось в среднем 22,2 [21,2; 23,2] часа. Количество лейкоцитов в анализе крови пациентов в этой группе превышало норму на 47,2%, что свидетельствует о наличии воспалительной реакции. Кроме того, уровень ЛИИ был более чем в 2 раза выше нормы. В то же время, концентрация белка в моче была значительно ниже, чем в группе II (сравнения), составляя 71,4% от нормального уровня.

В группе I (основной) у 34 пациентов пребывание в стационаре заняло 9,17 [8,42; 10,2] часов ($p \leq 0,05$). Осложнений и летальности в обеих группах не отмечалось.

4.2 Применение этилметилгидроксипиридина сукцината при лечении пациентов с острым отравлением психостимулятором альфа–пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB–FUBINACA* средней степени тяжести

В отделении острых отравлений были проведены исследования анализов артериальной крови на газовый состав у пациентов группы II (сравнения), которая включала 37 человек. Это было сделано из-за того, что при оказании первичной неотложной медицинской помощи медработники применили ингаляции FiO_2 –0,45 [0,40; 0,58] после обнаружения понижения уровня насыщения крови кислородом, который составлял 93,9 [92,9; 95,7]. Данные исследования представлены в таблицах 8-10, рисунках 7-9 и приложении А, таблицах 2 и 3. По итогу анализов у сравнительной группы был отмечен компенсированный метаболический ацидоз, также оказалась диагностирована гипоксемия (PaO_2 на 12,7% ниже нормы, при FiO_2 – 0,45 [0,40; 0,58]) вкуче с гиперлактатацидемией (уровень лактата в 3,5 раза выше нормы). У десятирех пациентов обнаружилась тахиаритмия.

Фиксировалось ингибирование реабсорбации катехоламинов и ухудшение воспалительных маркеров, что было заметно через повышение в 3 раза индекса Баевского и в 2 – лейкоцитарного индекса интоксикации вместе с возрастанием общего числа лейкоцитов на 64,6% соответственно. Такие изменения в показателях спровоцировали так же изменения параметров лактатдегидрогеназы, креатинкиназы и глюкозы с отклонением от нормы в 3, в 9 раз и на 29% соответственно, что говорит о патологической активности анаэробных процессов.

Рассматриваемая в исследовании схема лечения позволяла выводить пациентов из коматозного состояния и обеспечивала поддержание гемодинамики, но часть группы (12 человек) на следующий день нахождения под наблюдением всё равно нуждалась в седации. По мере отслеживания показателей отмечалась предельная работа детоксикационных свойств. В первую очередь изменения касались печени: зашкаливала концентрация ферментов (АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы). Вместе с этим повышались уровни креатинина, мочевины в крови и белка в моче.

Были выявлены нарушения со стороны дыхательной системы: SpO_2 поддерживалась на нормальном уровне за счет увеличения FiO_2 – 0,33, однако парциальное давление кислорода оказалось снижено на 23,4%, что подтвердило затяжную гипоксию и потенциально послужило причиной развития тахипноэ (частота дыхательных движений – выше нормы на треть). Помимо этого, отслеживались отклонения в показателях артериальной крови: выраженный лактатацидоз, повышенная активность ЛДГ и КФК (в 2,5 и в 8 раз) и превышение уровня глюкозы примерно вдвое. Такие изменения свидетельствовали о субкомпенсированном ацидозе. Продолжала расти активность печёночных ферментов: значения щелочной фосфатазы возросли с разницы в 3 раза до 3,5; АЛТ и АСТ – с разницы в 3,5 до 9. Немного снижались уровни креатинина и мочевины по сравнению с первичными анализами: на 3,1% и 6%, но ухудшилась протеинурия: если раньше количество белка в моче превышало норму в 10 раз, то теперь в 14,5. Также обращали на себя внимание разнонаправленные данные при

изучении вегетативной нервной системы: показатели АМо были ниже нормы на 29,9%, что свидетельствовало о повышении тонуса парасимпатического отдела; при этом цифры ИН оставались на уровне компенсированного стресса.

При помощи иллюстраций (таблицы 8-10; рисунки 7-9; приложение А, таблицы 2, 3) мы можем отметить схожий характер клинических картин у пациентов основной и сравнительной групп: вегетативный статус соответствовал выраженной гиперсимпатикотонии, а с учётом постоянного систолического давления частота сердечных сокращений превышала нужные значения на 34,3%. При этом 12 из 39 пациентов основной группы столкнулись с диагностированной тахиаритмией. При взятии под наблюдение у пациентов наблюдалась дыхательная недостаточность I степени (P_{aO_2} было на 15,4% ниже нормы, S_{pO_2} – на 6,1%, при F_iO_2 – 0,45, ЧДД возросло на 49,3%). Нарушение газообмена сопровождалось повышением концентрации глюкозы на 32,8%, лактата более чем в 3,5 раза, концентрации ЛДГ почти в 3 раза и КФК в 9 раз и развитием в артериальной крови компенсированного метаболического ацидоза.

Вышеуказанные изменения происходили на фоне значительной активации ферментативной активности печени (щелочная фосфатаза в 3 раза, АСТ и АЛТ почти в 4 раза выше нормы). Отмечалось увеличение уровня мочевины на 22,2%, креатинина на 14,4% и протеинурии (количество белка в моче в 11 раз превышало норму).

Количество лейкоцитов превышало норму на 70,9% и ЛИИ – почти в 2,5 раза выше нормы. Проведенное сравнение перечисленных выше исследуемых показателей между группами I и II статистической разницы не выявило, следовательно, группы можно считать сопоставимыми.

Таблица 8 – Изменение клинической картины и некоторых инструментальных данных у пациентов с отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* средней степени тяжести (Me [Q₁; Q₃])

| Исследуемые показатели | Группа V (контрольная) (Норма) n=25 | Группа II (сравнения) | | | Группа I (основная) | |
|---|-------------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|
| | | При поступлении (n = 37) | 2 сутки (n = 37) | 3 сутки (n = 12) | При поступлении (n = 39) | 2 сутки (n = 25) |
| Шкала Глазго (баллы) | 15 [14; 15] | 11,6* [10,6; 12,6] | 13,7 [13,4; 14,2] | 15 [14; 15] | 11,3* [10,3; 12,3] | 15 [14; 15] |
| RASS (баллы) | 0 | 1,92* [+1,4; +2,4] | 0,47 [+0,3; +0,8] | 0 | 1,98* [+1,5; +2,5] | 0 |
| ЧСС (уд. в мин) | 75 [68; 83] | 97,8* [92,6; 102,6] | 80,1* [79,1; 81,1] | 80,4* [79,4; 81,4] | 100,7* [95,5; 105,9] | 79,3* [78,3; 80,6] |
| АДс (мм рт. ст.) | 110 [100; 120] | 115,8 [113,5; 120,6] | 114,9 [112,6; 119,7] | 109,2 [106,7; 111,2] | 119,3* [117,0; 122,3] | 107,6 [105,9; 110,2] |
| АМо (%) | 42,5 [38,8; 46,3] | 31,1* [23,1; 41,2] | 29,8* [24,5; 36,6] | 36,8* [29,9; 39,9] | 32,1* [24,1; 41,7] | 36,8* [29,9; 39,9] |
| ИН (усл. ед.) | 150 [100; 200] | 426,4* [324,7; 555,2] | 408,2* [344,7; 488,6] | 204,6* [156,5; 290,0] | 439,0* [337,3; 561,5] | 201,9*# [153,8; 289,6] |
| Примечание: * – различия достоверны в сравнении с нормальным показателем; # – различия достоверны в сравнении с группой сравнения (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни) | | | | | | |

Таблица 9 – Изменение клинической картины и некоторых лабораторных данных у пациентов с отравлением психоактивными веществами средней степени тяжести (Me [Q₁; Q₃])

| Исследуемые показатели | Группа V (контрольная) (Норма) n=25 | Группа II (сравнения) | | | Группа I (основная) | |
|---|-------------------------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------|---------------------|
| | | При поступлении (n = 37) | 2 сутки (n = 37) | 3 сутки (n = 12) | При поступлении (n = 39) | 2 сутки (n = 25) |
| ЧДД (в мин) | 15 [14;16] | 21,7*[20,4;23,1] | 19,5*[19,0;20,8] | 17,4*[14,9;20,1] | 22,4*[21,1;23,8] | 17,1*[14,6;20,0] |
| SpO ₂ (%) | 98 [97;100] | 93,9*[92,9;95,7] | 96,2*[95,9;97,6] | 99,1[98,6;99,5] | 92,0*[91,0;94,8] | 99,0* [98,5;99,5] |
| PaO ₂ (мм рт. ст.) | 90 [85;95] | 78,6* [75,0;85,3] | 68,9* [65,3;75,6] | 83,5 [79,9;90,2] | 76,2* [72,6;82,9] | 81,6*[78,6;85,7] |
| FiO ₂ (усл. ед.) | 0,21 [0,21;0,21] | 0,45*[0,40;0,58] | 0,33* [0,27;0,38] | 0,24[0,21;0,40] | 0,45*[0,40;0,58] | 0,21*[0,21;0,21] |
| Глюкоза (ммоль/л) | 5,03 [4,57;5,46] | 6,49* [6,11;6,98] | 7,35* [6,97;7,84] | 6,64* [5,80;7,97] | 6,68* [5,89;7,93] | 4,97*[4,51;5,43] |
| Лактат (ммоль/л) | 1,10 [0,70;1,50] | 3,87* [3,08;5,18] | 4,33* [3,54;5,64] | 1,45 [1,05;1,85] | 3,98* [3,19;5,29] | 1,18*[1,09;1,27] |
| ЛДГ (Ед/л), | 371,5 [302;425,8] | 1046* [995;1139] | 1002* [960,4;1077] | 842,5* [821,6;882,0] | 1076,4* [1020,7;1154,8] | 779,8*[759,8;806,1] |
| Креатинкиназа (Ед/л), | 98 [49,1;144] | 861* [840,1;900,5] | 807* [787,1;847,5] | 633* [612,8;670,5] | 886,4* [865,5;913,2] | 546,0*[522,5;572,4] |
| PaCO ₂ (мм рт. ст.) | 40 [37,5;42,5] | 42,4 [40,8;45,8] | 39,4 [37,8;43,3] | 39,8 [38,2;43,7] | 41,1 [39,5;45,0] | 39,9 [38,3;43,7] |
| pH (усл. ед.) | 7,40 [7,38;7,43] | 7,36 [7,33;7,40] | 7,34 [7,31;7,38] | 7,38 [7,36;7,41] | 7,35 [7,32;7,39] | 7,39*[7,37;7,41] |
| BE (ммоль/л) | 0,5 [-0,75;1,75] | -2,79* [-3,58; -2,29] | -3,18* [-3,97; -2,49] | -0,5 [-1,75;1,25] | -2,87* [-3,66; -2,37] | -0,3*[1,05;0,61] |
| Примечание: * – различия достоверны в сравнении с нормальным показателем; # – различия достоверны в сравнении с группой сравнения (при p ≤ 0,05; критерий Манна-Уитни) | | | | | | |

Таблица 10 – Изменение некоторых лабораторных данных крови и мочи у пациентов с отравлением психоактивными веществами средней степени тяжести (Me [Q₁; Q₃])

| Исследуемые показатели | Группа V (контрольная) (Норма) n=25 | Группа II (сравнения) | | | Группа I (основная) | |
|---|---|--------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------|
| | | При поступлении (n = 37) | 2 сутки (n = 37) | 3 сутки (n = 12) | При поступлении (n = 39) | 2 сутки (n = 25) |
| Калий (ммоль/л) | 4,53* [4,02;4,96] | 4,84* [4,59;5,36] | 4,36*[3,91;5,15] | 4,18* [3,73;4,97] | 4,93* [4,68;5,44] | 4,07 *[3,82;4,61] |
| Мочевина (ммоль/л) | 5,49* [4,0;6,90] | 6,45* [6,26;6,83] | 6,12* [5,93;6,50] | 5,56*[5,30;6,07] | 6,71* [6,52;6,96] | 5,56*[4,07;6,94] |
| Креатинин (мкмоль/л) | 93,7* [82,4;104,3] | 104,5* [91,1;121,9] | 101,3* [94,8;113,5] | 97,5* [88,3;114,6] | 107,1* [100,4;115,8] | 97,5*[86,8;117,4] |
| АСТ (Ед/л) | 19,6* [9,8;28,8] | 73,8* [68,8;83,2] | 182,7* [139,6;251,1] | 121,3* [117,3;128,6] | 75,9* [70,9;84,3] | 68,3*[64,3;73,6] |
| АЛТ (Ед/л) | 20,6* [10,3;30,3] | 76,0* [71,5;84,3] | 193,0* [168,3;238,2] | 124,6* [116,8;139,0] | 78,3* [73,8;85,4] | 66,7*[62,7;72,8] |
| ЩФ (Ед/л) | 76,4* [53,3;98,2] | 232,2* [201,8;288,6] | 276,4* [248,9;327,4] | 246,4* [225,6;284,8] | 234,5* [204,1;289,8] | 207,1*[186,4;234,5] |
| Лейкоциты (× 10 ⁹ /л) | 6,32* [5,16;7,41] | 10,4* [9,7;11,2] | 10,1*[9,2;11,2] | 10,1*[9,2;11,2] | 10,8* [10,1;11,4] | 8,74*[7,70;9,70] |
| ЛИИ (усл.ед.) | 0,95* [0,69;1,22] | 2,27* [1,95;2,91] | 2,16*[1,84;2,80] | 2,13* [1,81;2,77] | 2,34* [1,61;3,58] | 2,12*[1,39;3,21] |
| Белок в моче (г/л) | 0,058* [0,029;0,089] | 0,631* [0,551;0,681] | 0,845* [0,597;1,421] | 0,241* [0,177;0,368] | 0,650* [0,570;0,710] | 0,125*[0,064;0,205] |
| Примечание: * – различия достоверны в сравнении с нормальным показателем; # – различия достоверны в сравнении с группой сравнения (при p ≤ 0,05; критерий Манна-Уитни) | | | | | | |

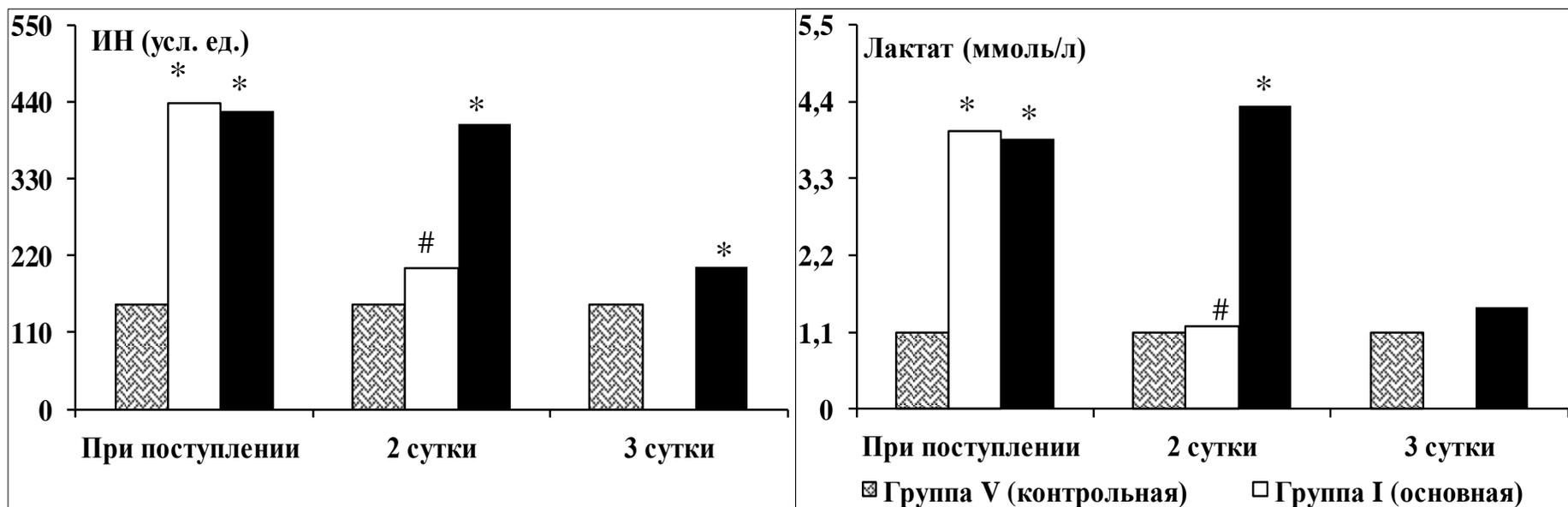


Рисунок 7 – Изменения показателей ИН и лактата у пациентов с отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* средней степени тяжести

Примечание: * – различия достоверны в сравнении с нормальным показателем;

– различия достоверны в сравнении с группой сравнения (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни)

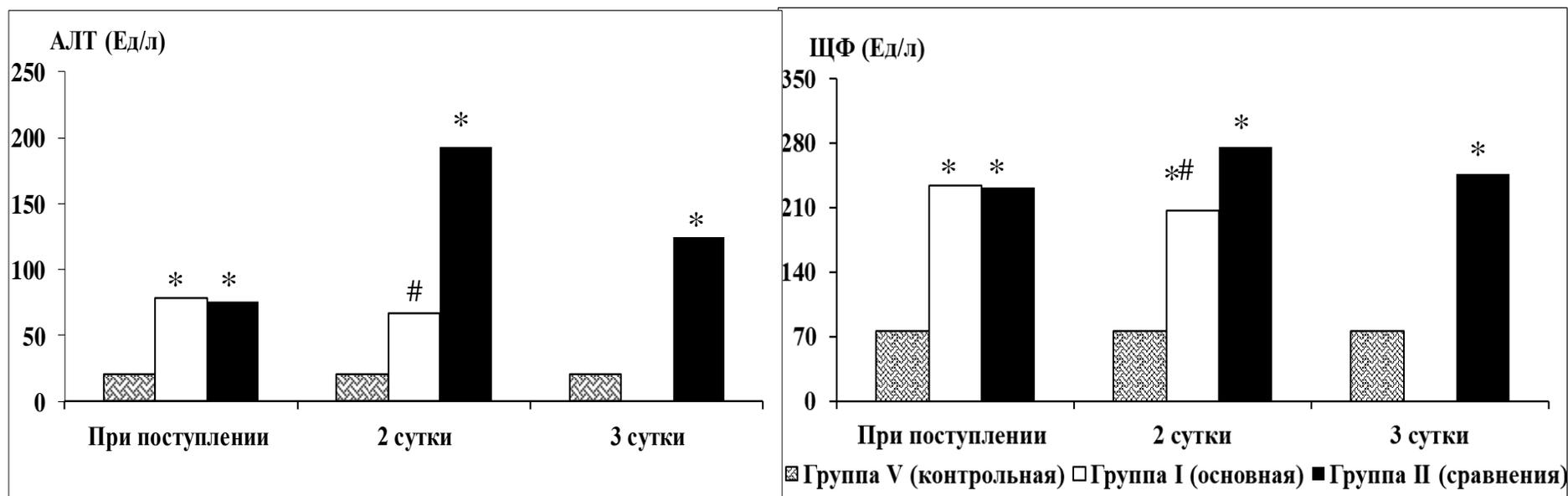


Рисунок 8 – Изменения показателей АЛТ и ЩФ у пациентов с отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* средней степени тяжести

Примечание: * – различия достоверны в сравнении с нормальным показателем;

– различия достоверны в сравнении с группой сравнения (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни)

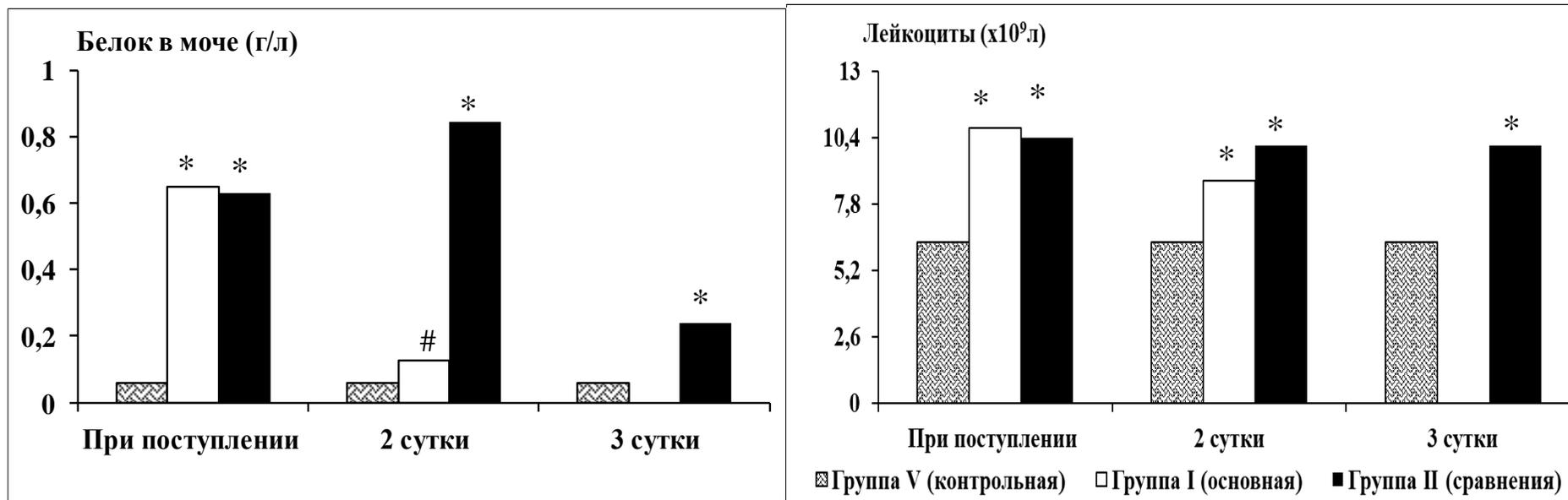


Рисунок 9 – Динамика показателей белка в анализе мочи и количества лейкоцитов в развернутом анализе крови у пациентов с отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* средней степени тяжести

Примечание: * – различия достоверны в сравнении с нормальным показателем;

– различия достоверны в сравнении с группой сравнения (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни)

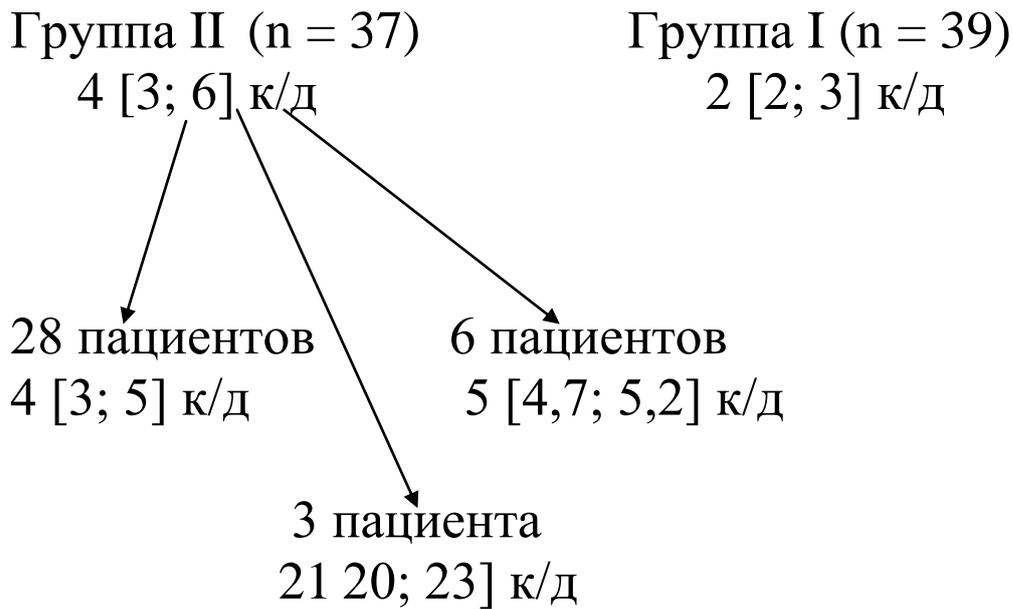


Рисунок 10 – Длительность пребывания в стационаре пациентов с отравлением психоактивными веществами средней степени тяжести (Me [Q₁; Q₃])

Мексидол способствует нормализации клеточного метаболизма и улучшению функционирования митохондрий, что снижает риск развития энергодефицитных состояний. Кроме того, препарат проявляет антиоксидантные свойства, защищая клетки от оксидативного стресса и улучшая их выносливость. Таким образом, включение мексидола в схему интенсивной терапии является эффективной стратегией для оптимизации энергетических процессов на клеточном уровне. Дисперсионный факторный анализ изменений показателей глюкозы выявил, что нулевая гипотеза о равенстве групповых средних была отвергнута в связи с тем, что $f_{\text{набл}} > f_{\text{кр}}$ ($f_{\text{набл}} = 5,20$; $f_{\text{кр}} = 3,99$). В группе пациентов I (основной) было отмечено более быстрое восстановление показателей PaO₂ ($p > 0,5$), кислотно-основного равновесия, уровня глюкозы в крови и концентрации лактата в первые два дня по сравнению с группой II (сравнения). Содержание ЛДГ и креатинкиназы в группе I оставалось выше нормы, однако было статистически значимо ниже, чем в группе II (сравнения) на 22,2% и 32,3% соответственно. Коррекция тканевого метаболизма способствовала снижению выраженности гепаторенального синдрома: значения АСТ были ниже на 62,6%,

АЛТ - на 65,4%, ЩФ – на 25,1%, а протеинурия снизилась на 85,2% по сравнению с группой II (сравнения). На 1 сутки оценка по шкале *RASS* составляла 0 баллов. На 2 сутки стабилизировалась гемодинамика, восстановился вегетативный гомеостаз, снизился на 19% лейкоцитоз.

На фоне острого отравления психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA*, у 37 пациентов из группы II средней степени тяжести, количество койко-дней составило 4 [3; 6]. Из этих пациентов, только 9 смогли устранить последствия потребления данных веществ за 5-6 суток. В результате, у 3 пациентов развилась септическая пневмония, и их пребывание в больнице составило 21 [20; 23] день. Эти результаты представлены в таблицах 16 и 17, а также на рисунке 10 и 17.

В группе I (основной) (таблицы 16,17; рисунки 10, 16) у 39 пациентов на фоне острого отравления психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* средней степени тяжести койко-день составил 2 [2; 3]. Осложнений отмечено не было.

**ГЛАВА 5 ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ АНЕСТЕТИКОВ И
КОРРЕКТОРОВ ТКАНЕВОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОМ
АЛЬФА–ПИРРОЛИДИНОПЕНТИОФЕНОМ И СИНТЕТИЧЕСКИМ
КАННАБИНОИДОМ *MDMB–FUBINACA* ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ**

У 25 пациентов (таблицы 11–15; рисунки 11–15) группы IV (сравнения) острое отравление психостимулятором альфа–пирролидинопентиофеном и синтетическим каннабиноидом *MDMB–FUBINACA* тяжелой степени привело к развитию интоксикационного делирия; при этом у всех пациентов отмечали проявления острой дыхательной недостаточности, требующие проведения ИВЛ. У 8 пациентов гипоксия привела к развитию комы, у 6 – отмечали развитие судорожного синдрома. Гипотония (АДс было ниже нормы на 27,8%) корригировалась вазопрессорной поддержкой, ЧСС превышала норму на 42,4%.

Таблица 11 – Клинические проявления при тяжелых формах острых отравлениях психоактивными веществами

| | Группа IV (n = 25) | Группа III (n = 27) | Всего (n = 52) |
|------------------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------|
| Интоксикационный делирий | 25 | 27 | 52 |
| Кома | 8 | 11 | 19 |
| Судорожный синдром | 6 | 9 | 15 |
| Острая дыхательная недостаточность | 25 | 27 | 52 |
| Острая сердечная недостаточность | 18 | 10 | 28 |

При исследовании параметров вегетативной нервной системы отмечалась выраженная гиперсимпатикотония, обусловленная тяжелым отравлением психостимулятором альфа–пирролидинопентиофеном и синтетическим каннабиноидом *MDMB–FUBINACA*. Детальный анализ гемодинамики обнаружил брадикардию у 2 пациентов, выраженную гипотонию – у 7; у этих пациентов

регистрировалось уменьшение АМо – до 12,4 [11,9; 12,7]% и ИН до 39,5 [35,6; 40,9] усл. ед. На наш взгляд, эти изменения могли свидетельствовать об угнетении симпатического звена нервной системы.

Анализ лабораторных данных у пациентов группы сравнения выявил увеличения количества лейкоцитов выше нормы на 63% и ЛИИ – в 3 раза, что указывало на опасность возникновения септических осложнений. Кроме этого, важно в общих понятиях указать на наличие маркеров патологических изменений в обменных процессах, что может служить развитию кардиотоксичности и ХИМ. Эти диагнозы, в свою очередь, значительно увеличивали риск смерти. Исследование поведения глюкозы на фоне тяжелого отравления синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA и психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном позволило проследить принципиальную разницу между влиянием первого вещества, его примесью со вторым и непосредственно влиянием второго вещества. Таким образом, среди первой категории была выявлена гипергликемия (8,14 [7,74; 8,74] ммоль/л ($p \leq 0,05$), в то время как среди второй – непропорциональное выявление гипер- и гипогликемии (с перевесом в пользу гипергликемии) (5,31 [3,61; 6,91] ммоль/л ($p > 0,05$) в сочетании с превышением в 4 раза концентрации лактата и превышением активности ЛДГ и КФК в 7 и 10,5 раз соответственно. С помощью газового анализа крови были распознаны гипоксемия и зачастую сопутствующий ей субкомпенсированный метаболический ацидоз. Проверка печеночных показателей привела к установлению чрезмерной активности ЩФ, АСТ - более чем в 9,5 раз и АЛТ – в 9 раз. Одновременно возрастал уровень мочевины в 2 раза и креатинина на 67,1% в плазме крови. Вышеперечисленные реакции происходили на фоне повышения в крови пациентов К + на 32,2%, в моче – увеличением белка в 11 раз и высоким уровнем КФК.

Все пациенты группы сравнения были переведены на ИВЛ, которая позволила скорректировать гипоксемию и нарушения кислотно-основного равновесия. Достигнуть целевой степени седации по RASS – -2-(-3) (приложение

А, таблица 3) удавалось только к концу вторых суток. Инфузии галоперидолом 0,71 мг/кг, диазепамом 0,07 мг/кг и тиопенталом натрия 14,3 мг/кг посуточно усугубили кардиодепрессивный эффект, вызванный тяжелым отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA, что послужило причиной внепланового введения норадреналина (0,32 мкг\кг\мин) ради сосудосуживающего эффекта, и всё же при необходимости и использовании данной схемы у половины группы один пациент по итогу скончался. При исследовании ритмограмм сердца у этих пациентов регистрировалось уменьшение АМо – до 16,2 [15,7 16,6] % и ИИ до 45,2 [42,9; 47,5] усл. ед., т.е. сохранялось истощение симпатического звена вегетативной нервной системы. Вазопрессорная поддержка привела к гипергликемии, которая сопровождалась высокими цифрами ЛДГ и КФК.

К концу 3-х суток в клинической картине наблюдали постепенное восстановление уровня сознания до уровня сопора. Признаков возбуждения не было. Стабилизировалась гемодинамика, что позволило отказаться от использования Sol. Noradrenalini. Однако гиперсимпатикотония сохранялась до конца исследования. Оптимизация показателей газообмена и дыхательного метаболизма позволило перевести пациентов на самостоятельное дыхание.

Изучение результатов биохимических анализов крови выявило сохраняющуюся выраженную активность АСТ, ЩФ и АЛТ более чем в 10 раз. На фоне инфузионной терапии и сеансов гемодиализа уровень K^+ в плазме крови нормализовался, содержание мочевины и креатинина несколько снизилось по сравнению с предыдущим этапом, но было выше нормы, протеинурия оставалась на высоком уровне.

Данные анализов периферической крови указывали на сохранение воспалительной реакции.

Таблица 12 – Изменение клинической картины и некоторых инструментальных данных у пациентов с отравлением психоактивными веществами тяжелой степени (Me [Q₁; Q₃])

| Исследуемые показатели | Группа V (контрольная) (Норма) n=25 | Группа IV (сравнения) | | | | |
|-------------------------|---|----------------------------|------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | При поступлении (n=25) | 1 сутки (n = 25) | 3 сутки (n = 24) | 4 сутки (n = 24) | 5 сутки (n = 24) |
| Шкала Глазго (баллы) | 15 [14; 15] | 7* [6; 7] | - | 9* [8; 10] | 13* [12; 14] | 15 [15; 15] |
| RASS (баллы) | 0 | +3* [+3; +3] | +2* [+2; +3] | 0 | 0 | 0 |
| ЧСС (уд. в мин) | 75 [68; 83] | 106,8* [101,6; 111,6] | 106,4* [102,5; 114] | 87,4* [82,2; 92,2] | 82,4 [80,8; 84] | 75,6 [74,6; 76,6] |
| АДс (мм рт. ст.) | 110 [100; 120] | 80,1* [75,6; 84,1] | 91,9* [87,4; 96,9] | 104,7 [100,3; 109,8] | 106,5 [104,2; 108,7] | 106,7 [104,2; 108,7] |
| АМо (%) | 42,5 [38,8; 46,3] | 42,4 [19,6; 50,5] | 22,8* [19,2; 29,7] | 42,0 [35,5; 46,5] | 29,0* [25,5; 32,6] | 37,2* [30,3; 40,2] |
| ИН (усл. ед.) | 150 [100; 200] | 1236,8* [338,9; 1555,3] | 345* [193,9; 641,0] | 1185,3* [905,1; 1460,3] | 396,0* [352,5; 437,4] | 641,4* [483,8; 846,2] |

| Исследуемые показатели | Группа V (контрольная) (Норма) n = 25 | Группа III (основная) | | | | |
|---|---|--------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | | При поступлении (n = 27) | 1 сутки (n = 27) | 3 сутки (n = 27) | 4 сутки (n = 10) | 5 сутки (n = 10) |
| Шкала Глазго (баллы) | 15 [14; 15] | 7* [6; 7] | 13,4* [8,4; 14,2] | 14* [#] [14; 15] | 14* [#] [14; 15] | 15 [15; 15] |
| RASS (баллы) | 0 | +3* [+3; +3] | 0 [#] | 0 | 0 | 0 |
| ЧСС (уд. в мин) | 75 [68; 83] | 103,3* [98,1; 116,1] | 84,1* [#] [79,7; 90,7] | 77,5* [#] [76; 80] | 75,2 [73,9; 77,2] | 73,6 [72,3; 75,6] |
| АДс (мм рт. ст.) | 110 [100; 120] | 78,8* [72,4; 88,5] | 100,6* [#] [98,5; 110,9] | 109,3 [104,3; 117,3] | 116,8 [110,9; 125,6] | 114,4 [109,4; 122] |
| АМо (%) | 42,5 [38,8; 46,3] | 41,1 [18,3; 49,9] | 40,4 [#] [34,1; 44,6] | 27,3* [#] [17,4; 42,2] | 39,2 [#] [37,2; 42,1] | 46,1 [#] [37,0; 60,0] |
| ИН (усл. ед.) | 150 [100; 200] | 1200,0* [302,3; 1518,5] | 863,4* [#] [513,6; 1393,1] | 377,8* [#] [206; 637,9] | 138,4 [#] [114,3; 174,9] | 143,4 [#] [80,7; 238,3] |
| Примечание: * – различия достоверны в сравнении с нормальным показателем; # – различия достоверны в сравнении с группой сравнения (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни) | | | | | | |

Таблица 13 – Изменение показателей дыхания и метаболизма у пациентов с отравлением психоактивными веществами тяжелой степени (Ме [Q₁; Q₃])

| Исследуемые показатели | Группа V (контрольная) (Норма) n = 25 | Группа IV (сравнения) | | | | |
|-----------------------------------|---|--------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | При поступлении (n = 25) | 1 сутки (n = 25) | 3 сутки (n = 24) | 4 сутки (n = 24) | 5 сутки (n = 24) |
| ЧДД (в мин) | 15 [14;16] | 34,6* 31,4;38,1] | 21,3* 20,0;22,7] | 18,3* 17,8;20,8] | 17,7* [15,2;20] | 17,2* 14,7;19,9] |
| SpO ₂ (%) | 98 [97;100] | 78,1* [73,6;83,1] | 94,5* [93;96] | 96,2* [96,0;97,7] | 96,6* [95,4;98,2] | 97* [96,0;98,2] |
| PaO ₂ (мм рт. ст.) | 90 [85;95] | 61,6* [56,4;62,2] | 97,6* [95,7;98,8] | 80,7* [76,7;85,7] | - | - |
| FiO ₂ (усл. ед.) | 0,21 [0,21;0,21] | 0,56*[0,37;0,77] | 0,56*[0,50;0,64] | 0,44*[0,39;0,57] | 0,32*[0,26;0,38] | 0,24 [0,21;0,40] |
| Глюкоза (ммоль/л) | 5,03 [4,57;5,46] | 6,65* [5,81;7,98] | 7,3* [6,89;7,55] | 6,77* [6,39;7,26] | 6,70* [6,32;7,19] | 6,46* [6,08;6,95] |
| Лактат (ммоль/л) | 1,10 [0,70;1,50] | 4,20* [3,3;4,9] | 0,68 [0,99;0,49] | 1,50 [1,20;1,70] | - | - |
| ЛДГ (Ед/л) | 371,5 [302;425,8] | 2651* [2598;2734] | 2636* [2583;2727] | 2756* [2703;2839] | 2838* [2786;2922] | 2815* [2762;2899] |
| Креатинкиназа (Ед/л) | 98 [49,1;144] | 1024* [998;1060] | 1010* [984;1052] | 1116* [1090;1152] | 1150* [1124;1185] | 1147* [1121;1185] |
| PaCO ₂ (мм рт. ст.) | 40 [37,5;42,5] | 28,8* [25,3;32,6] | 42,6* [40,7;43,8] | 38,8* [37,9;40,2] | - | - |
| pH (усл. ед.) | 7,40 [7,38;7,43] | 7,31 [7,29;7,34] | 7,43 [7,41;7,44] | 7,37 [7,36;7,39] | - | - |
| BE (ммоль/л) | 0,5 [-0,75;1,75] | -4,10*[-4,8;-3,2] | 1,75*[1,56;1,87] | 0 [-0,63;0,94] | - | - |

| Исследуемые показатели | Группа V (контрольная) (Норма) n = 25 | Группа III (основная) | | | | |
|-----------------------------------|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | При поступлении (n = 27) | 1 сутки (n = 27) | 3 сутки (n = 27) | 4 сутки (n = 10) | 5 сутки (n = 10) |
| ЧДД (в мин) | 15 [14;16] | 35,3* [33,2;38,6] | 16,8*# [16,1;17,9] | 17,5*# [16,8;18,6] | 17,4* [15,8;19,7] | 17,4* [15,8;19,7] |
| SpO ₂ (%) | 98 [97;100] | 75,0*[72,5;78,9] | 94,9*[94,2;96,0] | 97,1*[96,5;97,9] | 97,1*[96,3;98,1] | 97,0*[96,4;97,8] |
| PaO ₂ (мм рт. ст.) | 90 [85;95] | 59,2* [54;59,8] | 86,7# [84,6;89,3] | - | - | - |
| FiO ₂ (усл. ед.) | 0,21 [0,21;0,21] | 0,60* [0,42;0,81] | 0,56* [0,50;0,64] | 0,32*# [0,26;0,38] | 0,21# [0,21;0,21] | 0,21 [0,21;0,21] |
| Глюкоза (ммоль/л) | 5,03 [4,57;5,46] | 6,84* [6,05;8,02] | 6,45* [5,97;7,18] | 6,10* [5,62;8,83] | 5,95* [5,47;8,68] | 5,66* [5,18;8,39] |
| Лактат (ммоль/л) | 1,10 [0,70;1,50] | 4,46* [3,56;5,16] | 1,99# [0,46;4,56] | - | - | - |
| ЛДГ (Ед/л) | 371,5 [302;425,8] | 2757* [1749;2911] | 2426* [2373; 2517] | 2147*# [2096;2217] | 2096*# [2044;2201] | 1789*# [1758;1836] |
| Креатинкиназа (Ед/л) | 98 [49,1;144] | 1083* [1056;1120] | 953,4* [927,4; 995,4] | 844,1*# [823,5;874,2] | 823,7*# [803,1;853,8] | 703,7*# [684,0;733,7] |
| PaCO ₂ (мм рт. ст.) | 40 [37,5;42,5] | 27,6* [23,7;31,4] | 39,8 [37,9;44,1] | - | - | - |
| pH (усл. ед.) | 7,40 [7,38;7,43] | 7,29 [7,27;7,32] | 7,38 [7,35;7,42] | - | - | - |
| BE (ммоль/л) | 0,5 [-0,75;1,75] | -4,34* [-5,04;- 3,44] | -1,82* [-2,52;- 1,62] | | | |

Примечание: * – различия достоверны в сравнении с нормальным показателем;

– различия достоверны в сравнении с группой сравнения (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни)

Таблица 14 – Изменение некоторых лабораторных данных крови и мочи у пациентов с отравлением психоактивными веществами тяжелой степени (Me [Q₁; Q₃])

| Исследуемые показатели | Группа V (контрольная) (Норма) n=25 | Группа IV (сравнения) | | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | При поступлении (n=25) | 3 сутки (n = 24) | 4 сутки (n = 24) | 5 сутки (n = 24) |
| Калий (ммоль/л) | 4,53* [4,02; 4,96] | 5,99* [5,48; 6,72] | 6,34* [5,83; 7,07] | 4,84* [4,59; 5,36] | 4,23* [3,78; 5,02] |
| Мочевина (ммоль/л) | 5,49* [4,0; 6,90] | 11,0* [7,01; 16,60] | 11,7* [7,71; 17,17] | 6,95* [6,11; 8,28] | 7,06* [6,22; 8,39] |
| Креатинин (мкмоль/л) | 93,7* [82,4; 104,3] | 156,6* [103,6; 239,6] | 165,5* [106,7; 241,9] | 119,7* [84,4; 154,4] | 106,3* [92,9; 123,7] |
| АСТ (Ед/л) | 19,6* [9,8; 28,8] | 188,9* [145,8; 257,3] | 296,9* [251; 368,6] | 202,8* [156,9; 274,5] | 202,6* [156,7; 274,3] |
| АЛТ (Ед/л) | 20,6* [10,3; 30,3] | 188,5* [133,2; 203,7] | 199,7* [142; 290,6] | 207,7* [142,8; 290,6] | 208,2* [143,3; 291,1] |
| ЩФ (Ед/л) | 76,4* [53,3; 98,2] | 739,3* [698,8; 804] | 805,9* [753; 889,2] | 830,2* [767,3; 903,5] | 828,7* [765,8; 902,0] |
| Лейкоциты (× 10 ⁹ /л) | 6,32* [5,16; 7,41] | 10,3* [9,6; 11,1] | 10,0* [9,3; 10,8] | 8,91* [8,0; 10,0] | 8,28* [7,30; 9,40] |
| ЛИИ (усл. ед.) | 0,95* [0,69; 1,22] | 2,95* [2,19; 3,70] | 2,84* [2,07; 3,62] | 2,72* [1,95; 3,5] | 2,58* [1,81; 3,36] |
| Белок в моче (г/л) | 0,058* [0,029; 0,089] | 0,639* [0,559; 0,689] | 0,635* [0,555; 0,685] | 0,679* [0,599; 0,729] | 0,405* [0,365; 0,445] |

| Исследуемые показатели | Группа V (контрольная) (Норма) n=25 | Группа III (основная) | | | |
|---|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | | При поступлении (n=27) | 3 сутки (n = 27) | 4 сутки (n = 10) | 5 сутки (n = 10) |
| Калий (ммоль/л) | 4,53 [4,02; 4,96] | 6,22* [5,71; 7,95] | 4,91# [4,66; 5,43] | 4,34 [4,09; 4,86] | 4,12 [3,87; 4,64] |
| Мочевина (ммоль/л) | 5,49 [4,0; 6,90] | 11,5* [7,89; 17] | 8,18*# [5,48; 12,2] | 6,73 [6,35; 7,22] | 6,25 [6,83; 7,70] |
| Креатинин (мкмоль/л) | 93,7 [82,4; 104,3] | 154,5* [102,5; 236,3] | 121,4*# [89,3; 170,1] | 99,9 [89,2; 116,2] | 101,0 [92,0; 114,8] |
| АСТ (Ед/л) | 19,6 [9,8; 28,8] | 185,1* [144,1; 247,1] | 153,4*# [115,9; 210,2] | 135,4*# [102,3; 186,6] | 134,8*# [101,7; 186,0] |
| АЛТ (Ед/л) | 20,6 [10,3; 30,3] | 194,9* [138,4; 280,5] | 161,6*# [124,1; 218,7] | 148,7*# [114,4; 200,5] | 142,3*# [108,0; 194,1] |
| ЩФ (Ед/л) | 76,4 [53,3; 98,2] | 755,8* [712,7; 821,1] | 455,0*# [401,9; 580,3] | 290,5*# [237,4; 415,5] | 278,0*# [235,4; 439,5] |
| Лейкоциты ($\times 10^9$ /л) | 6,32 [5,16; 7,41] | 10,4* [10,2; 11,1] | 10,6* [10,4; 11,3] | 8,37* [7,78; 9,18] | 7,78* [7,19; 8,59] |
| ЛИИ (усл. ед.) | 0,95 [0,69; 1,22] | 3,02* [2,74; 3,42] | 3,12* [2,68; 3,52] | 2,38* [1,65; 3,60] | 2,22* [1,49; 3,26] |
| Белок в моче (г/л) | 0,058 [0,029; 0,089] | 0,670* [0,590; 0,720] | 0,613* [0,533; 0,663] | 0,570* [0,490; 0,620] | 0,371* [0,341; 0,401] |
| Примечание: * – различия достоверны в сравнении с нормальным показателем; # – различия достоверны в сравнении с группой сравнения (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни) | | | | | |

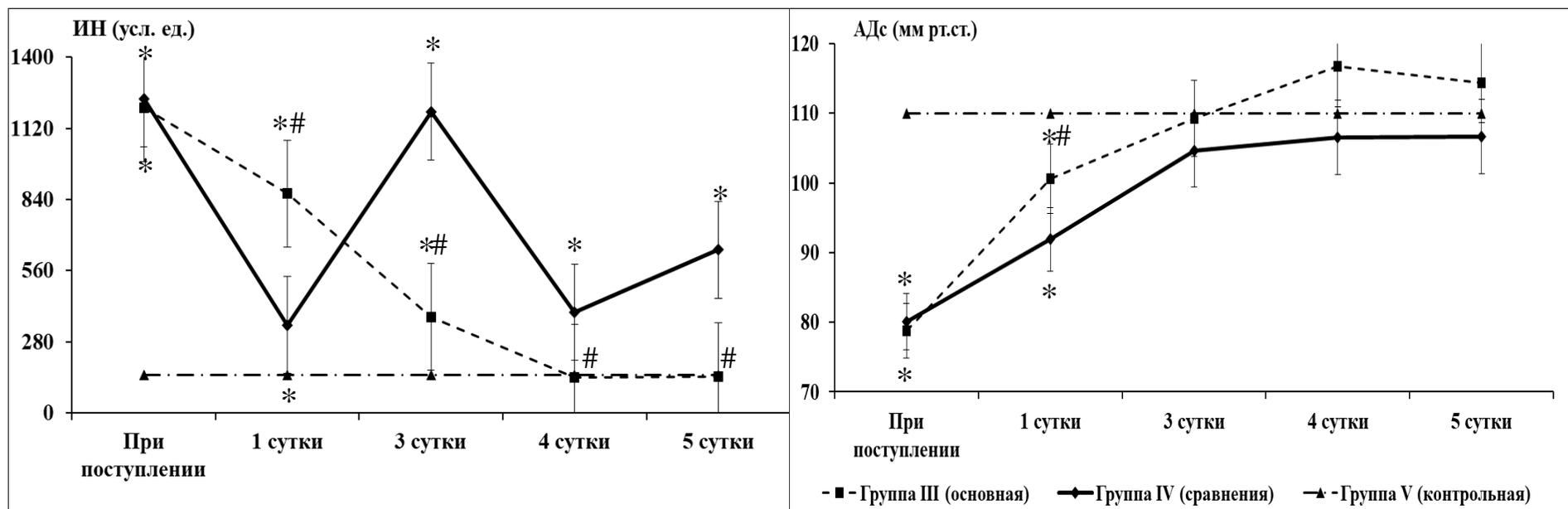


Рисунок 11 – Изменения ИН и показателей АДс у пациентов с отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* тяжелой степени

Примечание: * – различия достоверны в сравнении с нормальным показателем;

– различия достоверны в сравнении с группой сравнения (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни)

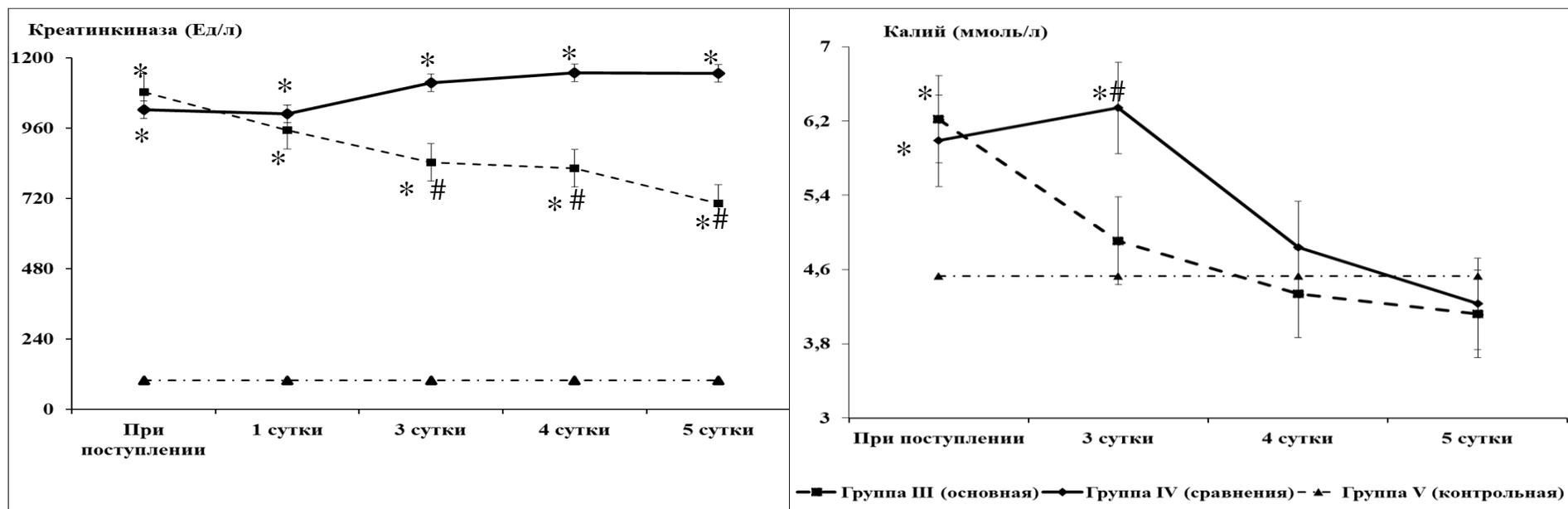


Рисунок 12 – Изменения показателей креатинкиназы и калия у пациентов с отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* тяжелой степени

Примечание: * – различия достоверны в сравнении с нормальным показателем;

– различия достоверны в сравнении с группой сравнения (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни)

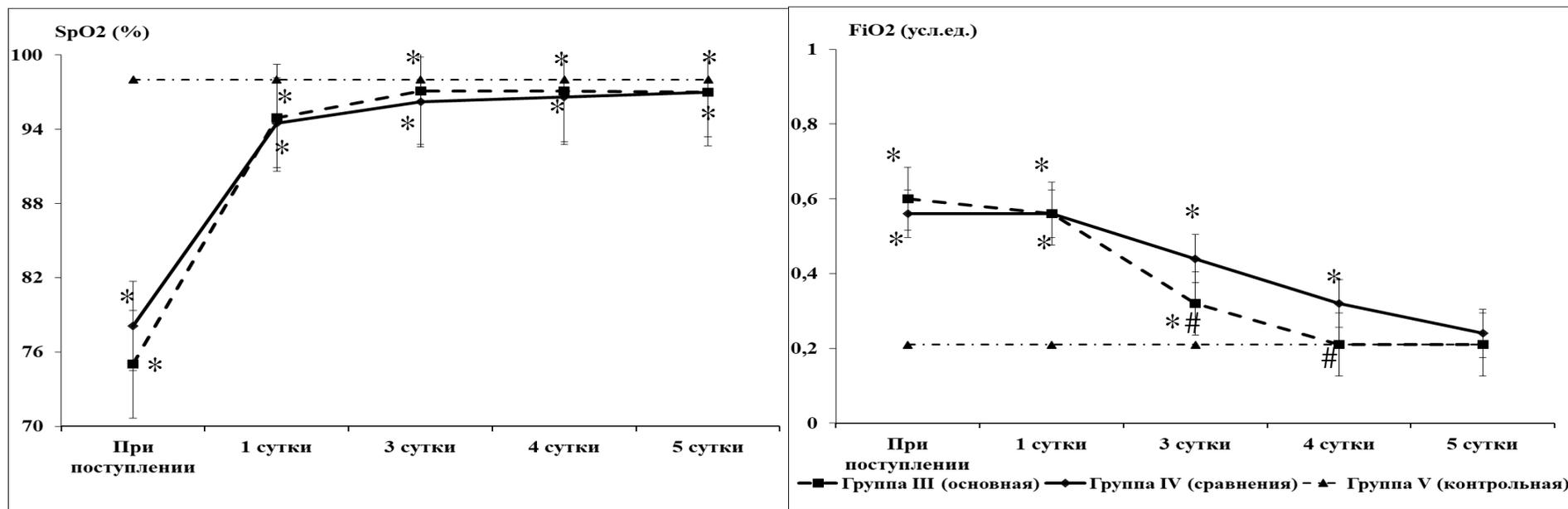


Рисунок 13 – Изменения показателей SpO₂ и FiO₂ у пациентов с отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* тяжелой степени

Примечание: * – различия достоверны в сравнении с нормальным показателем;

– различия достоверны в сравнении с группой сравнения (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни)

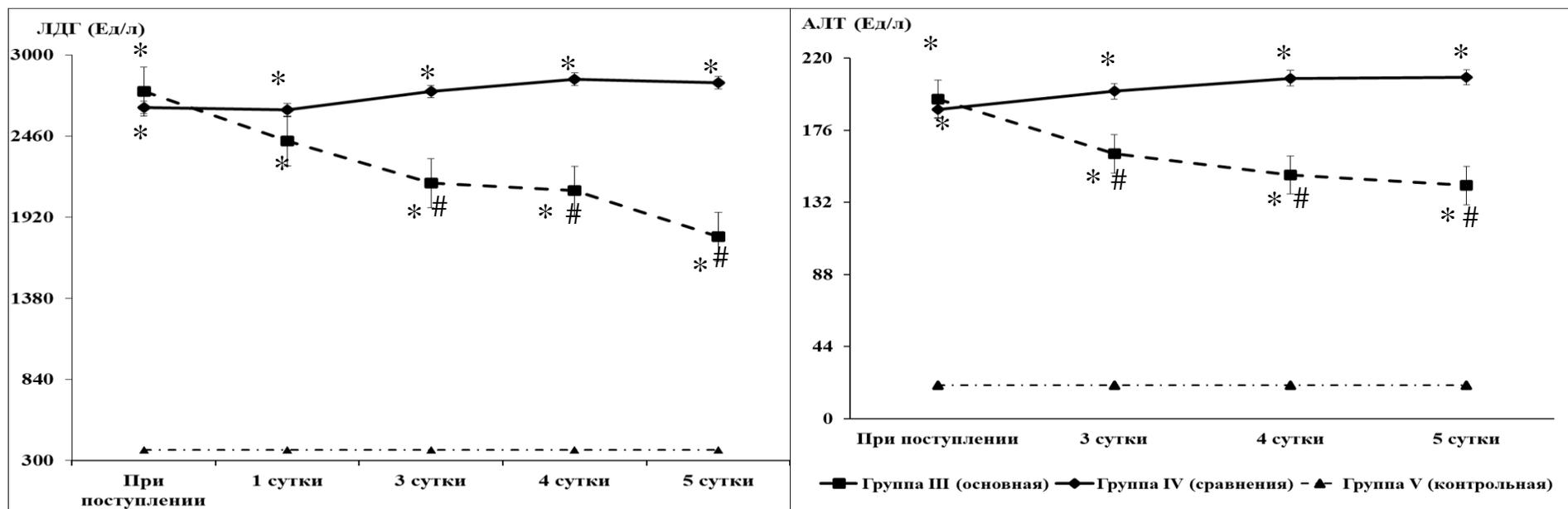


Рисунок 14 – Изменения показателей ЛДГ и АЛТ у пациентов с отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* тяжелой степени

Примечание: * – различия достоверны в сравнении с нормальным показателем;

– различия достоверны в сравнении с группой сравнения (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни)

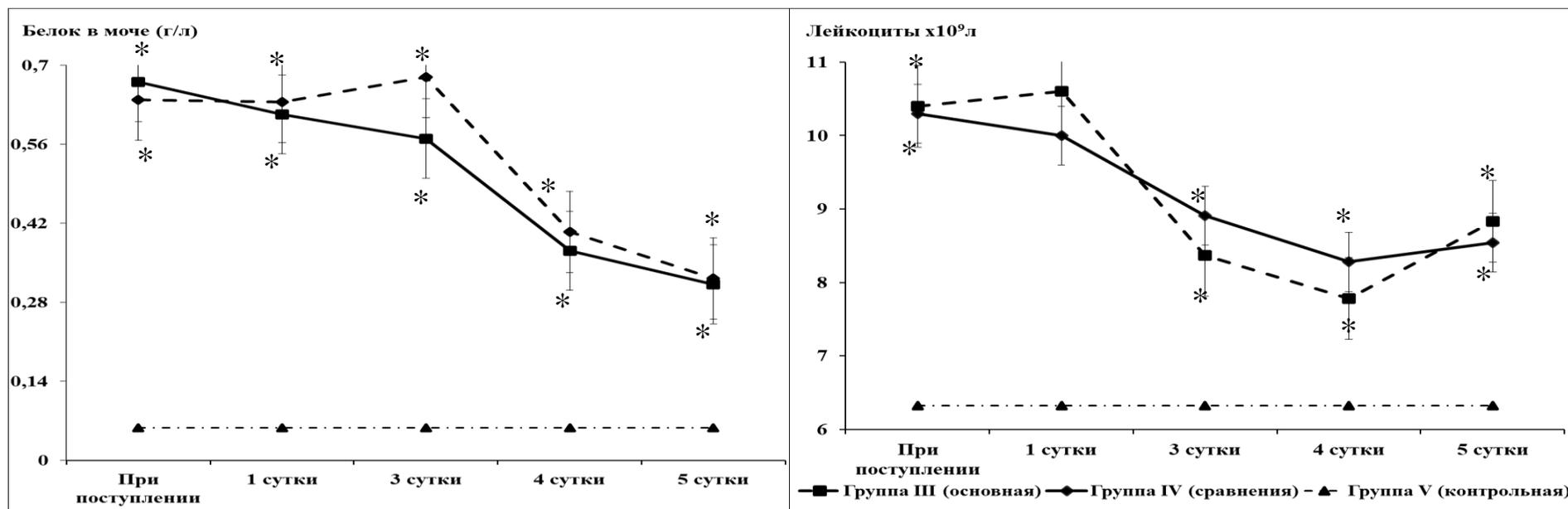


Рисунок 15 – Изменения показателей белка в анализе мочи и количества лейкоцитов в развернутом анализе крови у пациентов с отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* тяжелой степени

Примечание: * – различия достоверны в сравнении с нормальным показателем;

– различия достоверны в сравнении с группой сравнения (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни)

Сознание пациентов из группы сравнения на четвертые сутки было оглушено, гемодинамика нормализовалась. Показатели вегетативного статуса указывали на склонность к парасимпатической реакции. У большей части больных, включая семнадцать человек, наблюдался стабильный уровень повышенного лактата (2,73 [1,2; 5,3] ммоль/л) после того, как развитие гипоксемии было прекращено и нарушение дыхательного метаболизма и углеводного обмена было скорректировано. В артериальной крови был обнаружен субкомпенсированный метаболический ацидоз (рН – 7,34 [7,31; 7,38], PaCO₂ – 39,4 [37,5; 43,7] мм рт. ст., BE – -3,00 [-3,7; -2,5]). Функции печени, такие как ферментативная и детоксикационная, оставались нарушенными до момента выписки больных. Кроме того, протеинурия сохранялась.

У 27 пациентов (таблицы 11–15; рисунки 11–15) группы III (основная) так же, как и у пациентов группы сравнения, отмечалось развитие интоксикационного делирия. При этом у 18 из них было зафиксировано наличие двигательного возбуждения и десинхронизация с аппаратом, у 9 – эпилептиформные припадки, ЧСС превышала норму на 37,3%, АДс было ниже нормы на 28,3%, математический анализ ритма сердца свидетельствовал о том, что употребление психостимулятора альфа–пирролидинопентиофеноном и синтетического каннабиноида *MDMB–FUBINACA* привело к кризису системы адаптации. Снижение частоты сердечных сокращений менее 60 уд/мин у 4 пациентов и выраженная гипотония у 10 пациентов указывали на истощение симпатического звена нервной системы (АМо – 12,0 [8,9; 16,1]% и ИН 38,2 [28,7; 52,6] усл. ед.).

Выявлено, что у пациентов с тяжелыми формами острых отравлений наблюдается выраженная гипоксемия, а также повышение уровня лактата, ЛДГ и КФК. Они также испытывают метаболический ацидоз, который находится на уровне субкомпенсации.

Изучение биохимических показателей крови показало, что уровень АСТ, АЛТ и ЩФ у этих пациентов повышается более чем в 9 раз. Уровень мочевины увеличивается в 2 раза, а уровень креатинина выше, чем у нормальных

показателей, на 64,9%. Уровень калия также превышает норму на 37,3%. Уровень глюкозы показывает разнонаправленную реакцию. При тяжелом отравлении *MDMB-FUBINACA*, а также при смешивании альфа-пирролидинопентиофенона с *MDMB-FUBINACA* у 12 пациентов наблюдалась гипергликемия. У 11 из 15 пациентов, принимавших альфа-пирролидинопентиофенон, выявлена гипергликемия, а у 4 - гипогликемия. Сравнение вышеуказанных показателей между группами III и IV не выявило статистической разницы, что позволяет считать группы сопоставимыми.

Таблица 15 – Эффективность использования методики для подавления патологической психической активности при тяжелых формах острых отравлений психоактивными веществами (Me [Q₁; Q₃])

| | Группа IV (n = 25) | Группа III (n = 27) |
|---|-----------------------|--------------------------------|
| Время достижения целевой седации, час | 48 [32; 63] | 0,1 [0,09; 0,11] [#] |
| Продолжительность седации, час | 24 [16; 36] | 12 [11,98; 12,67] [#] |
| Время пробуждения, час | 24 [16; 36] | 0,36 [0,36; 0,38] [#] |
| [#] – $p \leq 0,05$ различия в сравнении с группой сравнения | | |

Ингаляционную седацию с помощью системы AnaConDa на аппарате SERVO-s (Maquet, Германия) проводили после перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

В результате, удалось достичь желаемой степени седации по RASS в пределах от -2 до -3 через 6,09 [5,8; 6,5] минут. Продолжительность ингаляционной седации составляла 12,25 [11,98; 12,67] часов. После прекращения подачи севофлюрана происходило пробуждение через 22,05 [21,66; 22,66] минуты, с ясным сознанием.

Подключение вазопрессорной поддержки Sol. Noradrenalini 0,32 мкг\кг\мин потребовалось только 10 пациентам. У остальных предлагаемая нами интенсивная терапия способствовала более быстрой стабилизации гемодинамики: АДс уже на

1 сутки было на 9,5% выше, чем в группе IV (сравнения), ЧСС снижалась на 1-3 сутки по сравнению с группой IV (сравнения) на 1 сутки на 21%, на 3 сутки – на 11%. Оба показателя нормализовались к 4-м суткам. Происходило это за счет улучшения функции вегетативной нервной системы, на что указывали показатели ритмограмм: на 1-е сутки АМо у пациентов данной группы на 77,2% и ИН в 2,5 раза были выше, чем в группе IV (сравнения). Это говорило о том, что удалось избежать снижения функции симпатического звена вегетативной нервной системы. На 3-и сутки значения АМо и ИН соответствовали эустрессу и были ниже, чем в группе IV (сравнения) на 35% и 68,1% соответственно и нормализовались на 4 сутки.

В ходе клинической картины заболевания можно было выявить быстрое восстановление сознания по окончании третьих суток, где оглушение по шкале Глазго составляло 14 баллов. Если говорить о психическом состоянии пациентов, то с конца первых суток оно характеризовалось как стабильное, состояния беспокойства также не обнаруживалось. У семнадцати человек уже в первые день терапии наблюдался положительный результат, в ходе которого переведены на самостоятельное дыхание (FiO_2 – 0,40 [0,35; 0,53]; PaO_2 – 80,3 [78; 83,8] мм рт. ст.). У оставшихся десяти больных в течении двух дней была необходимость в ИВЛ и вазопрессорной поддержке (Sol. Noradrenalin 0,32 мкг\кг\мин). На наш взгляд, дополнительное применение цитофлавина позволило стабилизировать уровень глюкозы в крови ($f_{набл} > f_{кр}$; нулевая гипотеза о равенстве групповых средних была отвергнута ($f_{набл} = 8,3$; $f_{кр} = 4,3$); появилась возможность нормализовать концентрацию лактата, компенсировать метаболический ацидоз в артериальной крови, в значительной степени оптимизировать гиперактивность ЛДГ и КФК. Рассматриваемые показатели с 3-х суток были меньше, чем в группе IV (сравнения) на 22,1-36,4%% и на 24,4-38,6%% соответственно.

Улучшение функции печени (показатели АСТ на 3-5 сутки были ниже, чем в группе IV (сравнения) на 48,3-33,5%%, АЛТ – на 19,1-31,7%%, ЩФ – на 43,5-66,5%% соответственно), что позволило более эффективно бороться с

гепаторенальным синдромом, вызванным рабдомиолизом. На фоне проведения форсированного диуреза и 1 сеанса гемодиализа (у 1 пациента) уже на 3-и сутки наблюдались более низкие показатели мочевины и креатинина, чем у пациентов группы IV (сравнения), на 30,1% и на 26,6% соответственно; на 4-е сутки они нормализовались. Предотвращение развития значительной воспалительной реакции было достигнуто путем улучшения метаболизма и коррективки гипоксии, согласно нашему исследовательскому мнению.

У 25 пациентов группы IV (сравнения) на фоне острого отравления психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* тяжелой степени (таблицы 16, 17; рисунок 16) койко-день составил 6 [6; 19]; 1 пациент погиб на 2 сутки пребывания в реанимационном блоке отделения острых отравлений. Шестнадцать пациентов перевели в отделение острых отравлений. Далее, на шестой день, в результате проведенной терапии, они выписаны домой. Стоит отметить, что во время выписки у троих человек всё ещё наблюдались грубые нарушения интеллектуально-мнестических функций. Им было рекомендовано обратиться к психиатру для продолжения лечения. Кроме того, у семи больных выявлена пневмония.

Таблица 16 – Количество осложнений, летальность и длительность пребывания в стационаре при остром отравлении психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* (Me [Q₁; Q₃])

| | Группа II, IV (n = 100) | Группа I, III (n = 100) |
|--|----------------------------|----------------------------|
| Осложнения | 16 [0; 16] | 4 [0; 4] [#] |
| Длительность пребывания в ОРИТ, к/д | 3 [2; 5] | 2 [0,7; 2] |
| Длительность пребывания в стационаре, к/д | 6 [6; 19] | 3 [2; 6] [#] |
| Примечание: # – различия достоверны в сравнении с группой сравнения (при p ≤ 0,05; критерий Манна-Уитни) | | |

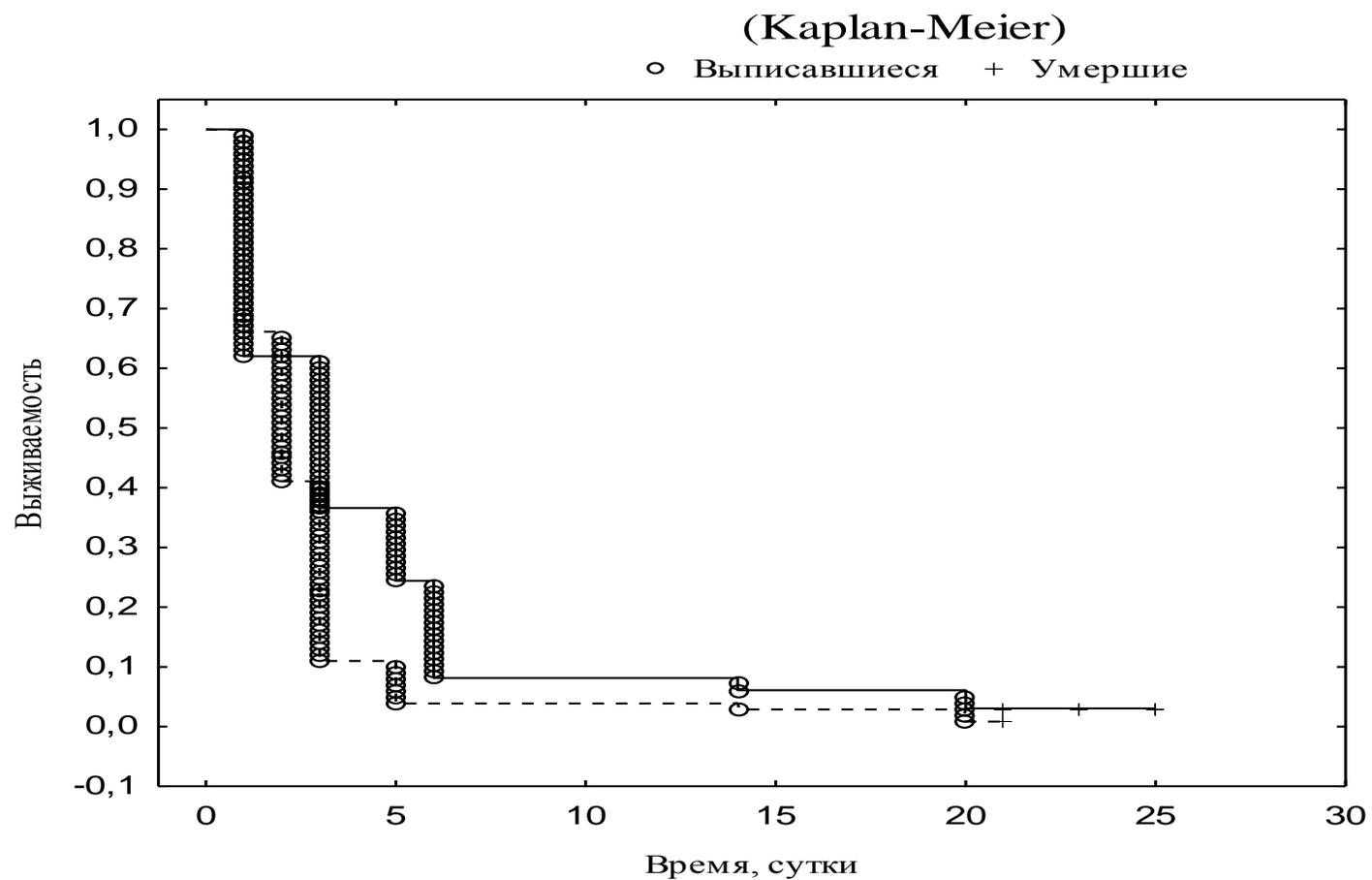


Рисунок 16 – Выживаемость у пациентов на фоне острого отравления психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* (кривая Каплана-Майера)

Примечание: ———— Группа сравнения - - - - - Основная группа

В ходе реализованных действий трёх пациентов спасти не удалось, у двух рабдомиолиз осложнился острой почечной недостаточностью, поэтому было проведено два сеанса гемодиализа.

Таблица 17 – Осложнения и летальность у пациентов с острым отравлением психостимулятором альфа–пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB–FUBINACA*

| Структура осложнений | Группа сравнения n = 100 | | Основная группа n = 100 | |
|--|--------------------------|-------------|-------------------------|-------------|
| | осложнения | летальность | осложнения | летальность |
| Отек мозга | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Пневмония | 10 | 3 | 3 | 1 |
| Рабдомиолиз | 2 | 0 | 1 | 0 |
| Нарушения интеллектуально-мнестических функций | 3 | 0 | 0 | 0 |
| ИТОГО | 16 | 4 | 4 | 1 |

В группе III (основная) (таблицы 16, 17; рисунок 16) у 27 пациентов на фоне острого отравления психостимулятором альфа–пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB–FUBINACA* тяжелой степени койко-день составил 3 [2; 6]. Осуществление подобной терапии способствовало тому, что шестнадцать больных основной группы смогли быть выписаны домой из отделения токсикологии уже на вторые или третьи сутки. Во время выписки не было выявлено грубых нарушений интеллектуально-мнестических функций. Из тех десяти пациентов, которым потребовалась более длительная терапия ИВЛ и вазопрессорная поддержка, семь человек были выписаны на пятый день, у трёх больных произошло осложнение течения болезни в виде пневмонии, один пациент погиб, у одного человека проходило лечение острой почечной недостаточности. Во время выписки также не было выявлено грубых нарушений интеллектуально-мнестических функций.

ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании изученных данных научной литературы и результатов собственных исследований можно заключить, что отравления психоактивными веществами в настоящее время занимают одно из ведущих мест в структуре острых отравлений и характеризуются высоким показателем развития тяжелых осложнений и летальности.

Новые химические соединения, которые появились за последние четверть века, представлены веществами амфетаминового ряда – 51% (из них фенэтиламинами – 23%, синтетическими катинонами – 18%, триптамиминами – 10%), синтетическими каннабиноидами – 23%, веществами растительного происхождения – 8%, пиперазинами – 5% [88, 124, 125, 127, 176].

По данным службы статистики Красноярского краевого наркологического диспансера, в рассматриваемом периоде структура употребляемых наркотических веществ менялась следующим образом: в 2012 г. опиоидные наркотические вещества составляли 94,4%, каннабиноиды – 1,04%, психостимуляторы – 1,22%, на случаи полинаркомании приходилось 3,30%. В 2013 г.: опиоиды – 70,4%, каннабиноиды – 3,10%, психостимуляторы – 10,95%, полинаркомания – 15,6%. В 2014 г. опиоиды – 14,5%, каннабиноиды – 9,73%, психостимуляторы – 32,1%, полинаркомания – 43,6% [37, 38].

За 2014-2019 годы на территории города Красноярска было госпитализировано 1972 человека с отравлением психоактивными веществами, что составило 18,5% от общего количества отравлений; из них погибло 43 пациента. Отравления психоактивными веществами на территории РФ являются медико-социальной проблемой, поскольку пострадавшие от данной категории веществ, как правило, - лица трудоспособного возраста [77. 78].

Острые отравления так называемыми дизайнерскими наркотиками протекают с разнонаправленными нарушениями сознания – от ажитации до комы. Возникновение летальных исходов связано с нарушениями метаболизма, которые

приводят к ишемии головного мозга или кардиотоксическому эффекту. Нынешние методы лечения острых отравлений психоактивными веществами включают медикаментозную и немедикаментозную детоксикацию. Однако, существует основной недостаток этих методов, состоящий в их ограниченном воздействии на отдельные звенья патогенеза: бензодиазепины вызывают седацию и миорелаксацию, барбитураты обладают снотворным действием, нейролептики блокируют дофаминовые рецепторы, витамины, применяемые в интенсивной терапии, являются коферментами цикла трикарбоновых кислот. Однако все вышперечисленные вещества не влияют на гипоксическое звено патогенеза. Использование нейролептиков и бензодиазепинов для купирования интоксикационного психоза нередко сопровождается толерантностью, кумуляцией вещества и его эффектов. Назначение анксиолитиков может спровоцировать длительное пробуждение, с проведением ИВЛ, развитие осложнений со стороны дыхательной системы, гемодинамики, т.е. может вести к утяжелению соматического состояния. Немедикаментозные методы детоксикации не в состоянии удалить психоактивные вещества из ЦНС, поэтому они не прерывают патогенез психоза. Все вышесказанное позволяет предположить, что для успешного лечения необходима стандартизация схемы и повышение эффективности лечения за счет включения в интенсивную терапию антиоксидантов, антигипоксантов и ингаляционных анестетиков. То есть разработка и внедрение стандартизированной схемы диагностики, а также включение указанных лекарственных препаратов в интенсивную терапию, представляют собой перспективные методы лечения данной категории больных. Поэтому представляет интерес использование у пациентов с острым отравлением психоактивными веществами препаратов на основе фумаровой и янтарной кислот, а для седации – изофлурана и севофлурана, обеспечивающих кардио- и церебропротекцию; в числе прочих положительных качеств эти препараты обладают и бронходилатирующим эффектом [79, 92].

Основываясь на вышеперечисленном, можно предположить, что совершенствование терапии острых отравлений психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* должно основываться на включении препаратов, подавляющих патологическую психическую активность (галогенизированные гидрокарбоны) и корректоров тканевого метаболизма [83, 97].

Острые отравления психоактивными веществами характеризуются, с одной стороны, психоневрологическими расстройствами: от легкого изменения сознания (эйфория, легкое возбуждение) до развития агрессии, двигательного возбуждения, клонических судорог и комы; а с другой стороны – даже легкая степень отравления сопровождается развитием метаболических нарушений, которые при более тяжелых отравлениях усугубляются к тому же развитием рабдомиолиза.

Именно употребление альфа-пирролидинопентиофенона и синтетического каннабиноида *MDMB-FUBINACA* приводили к развитию метаболических нарушений, которые требовали коррекции.

Применение шкалы *PSS* позволило провести более точную дифференциацию между группой пациентов с легкой степенью тяжести отравления и средней степени тяжести, так как до использования методики, упоминающейся выше, считалось, что пострадавшие от отравления психоактивными веществами легкой степени тяжести либо не обращаются за медицинской помощью, либо с развившимися нарушениями со стороны организма справляются бригады скорой помощи на месте, то есть в догоспитальном периоде. В современной медицине широко используется шкала *PSS* для целей тактики ведения пациентов на госпитальном этапе. Она отличается простотой использования и не требует от медицинских учреждений особых диагностических возможностей. Шкала *PSS* позволяет определить неотложную помощь, которую необходимо предоставить пациенту, и способствует построению эффективного плана лечения.

Развитие осложнений при острых отравлениях психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA*, сопровождающихся гипоксией, анаэробными процессами, рабдомиолизом и воспалительной реакцией, требует использования специфических препаратов в интенсивной терапии. Одним из перспективных вариантов может быть включение антигипоксантов и антиоксидантов в лечение данной категории пациентов. В эту группу препаратов можно включить этилметилгидроксиперидин сукцинат, который обладает соответствующей фармакологической активностью. Он способен снизить проявления гипоксии и воспалительной реакции, что может предотвратить возникновение осложнений и улучшить состояние пациентов. Таким образом, включение этилметилгидроксиперидина сукцината в лечение острых отравлений указанными веществами может иметь положительный эффект и снизить риск развития осложнений.

У пациентов группы сравнения с острым отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* легкой степени общепринятая терапия нормализовала сознание и купировала тахикардию, но не смогла за короткий период справиться с возникшими метаболическими нарушениями.

Развитие проблем, вызванных острым отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA*, средней степени тяжести, привело к неравновесию вегетативной нервной системы и активации анаэробных процессов, гепаторенальному синдрому и воспалительной реакции в организме. Стандартные методы лечения не смогли в короткие сроки корректировать возникшие у пациентов нарушения.

Дополнительное использование мексидола у пациентов основной группы с отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* легкой и средней степени

тяжести позволило уменьшить выраженность гиперсимпатикотонии, анаэробных процессов и способствовало оптимизации метаболических нарушений.

У пациентов с легкой степенью тяжести острым отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* сроки пребывания в стационаре были сокращены на 13 часов в сравнении с традиционными методиками лечения. Аналогично, пациентам со средней степенью тяжести эти методики позволили сократить сроки пребывания в стационаре на 48 часов. Эти результаты говорят о высокой эффективности применения разработанных методик и их значительном вкладе в обеспечение быстрого выздоровления пациентов.

Острые отравления психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* тяжелой степени вызывают грубые нарушения практически всех систем организма. Неврологические нарушения сопровождаются двигательным и психическим возбуждением, судорогами, эпилептическими приступами, развитием сильной гипертермии, ишемическими и геморрагическими поражениями с развитием отёка мозга. Токсическое поражение дыхательной системы характеризуется расстройствами регуляции дыхания и функций дыхательных мышц, аспирационно-обтурационными расстройствами, связанными с механической асфиксией и приводящими к развитию ателектазов легких и пневмоний.

В патогенезе пневмонии, которая служит одной из частых причин гибели пациентов в соматогенной стадии, имеют значение два основных фактора – длительное коматозное состояние, осложненное аспирационно-обтурационными расстройствами. Токсическое поражение сердечно-сосудистой системы вызывает, с одной стороны, нарушение механизмов регуляции кровообращения, вследствие чего развиваются циркуляторные нарушения (аритмии сердца, первичный токсикогенный коллапс, экзотоксический шок), с другой стороны, оказывает повреждающее воздействие на сам миокард (миокардит, инфаркт миокарда, внезапная смерть). Развитие рабдомиолиза, печеночной недостаточности,

синдрома длительного сдавления, почечной недостаточности, системной полиорганной недостаточности ведет к гибели пациента [188, 198].

Попытки лечения острых отравлений психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* тяжелой степени обнаружили несколько слабых сторон в результате проведения медикаментозной и немедикаментозной детоксикации. В основном, проблема состоит в том, что вышеуказанные методы могут оказывать влияние лишь на отдельное звено патогенеза. В свою очередь не происходит учёта многогранности причин происхождения острых отравлений психоактивными веществами. В настоящее время некоторые специалисты акцентируют внимание на высокой эффективности цитофлавина, как лекарственного препарата, при лечении пациентов с различными формами токсической и гипоксической энцефалопатии, вызванной острыми или хроническими интоксикациями барбитуратами и этанолом. Развитие и совершенствование методов лечения пациентов с острым отравлением психоактивными веществами имеет большое значение на данный момент и обуславливает привлечение антиоксидантов, антигипоксантов и ингаляционных анестетиков в состав терапевтической схемы. Это вызывает значительный интерес среди специалистов в данной области, что подтверждают результаты нескольких исследований [2, 38, 66, 72, 93].

У пациентов с острым отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* тяжелой степени общепринятая терапия с большим напряжением купировала интоксикационный делирий, судорожные приступы, кому, нарушение адаптации со стороны симпатического звена вегетативной нервной системы и артериальную гипотензию, однако не смогла оптимизировать нарушения газообмена и дыхательного метаболизма, которые сопровождалась к тому же гепаторенальным синдромом и воспалительной реакцией.

У пациентов на фоне острого отравления психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-*

FUBINACA тяжелой степени развивались следующие осложнения: пневмония, рабдомиолиз и нарушения интеллектуально-мнестических функций.

Фармакологическая коррекция нарушений метаболизма цитофлавином в сочетании с ингаляционной седацией севофлураном, влияя на различные звенья патогенеза острых тяжелых отравлений психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA*, позволила в короткие сроки справляться с интоксикационным психозом, стабилизировать гемодинамику, реакции вегетативной нервной системы, снизить количество пневмоний, избежать развития грубых нарушений интеллектуально-мнестических функций, что способствовало уменьшению продолжительности лечения на 2 койко-дня.

В случае тяжелой формы острого отравления психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* было применено сочетанное использование способа подавления патологической психической активности и коррекции метаболических расстройств. Этот подход позволил добиться снижения количества возникающих осложнений с 16% в группе сравнения до 4% в основной группе.

Кроме того, использование данного метода привело к сокращению длительности пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с 3 [2; 5] до 2 [0,7; 2] дней, а также уменьшению периода нахождения в критическом состоянии. В итоге, была достигнута оптимизация сроков лечения. При проведении диагностики при выписке из ОРИТ не обнаружено грубых нарушений интеллектуально-мнестических функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время наблюдается увеличение количества пациентов с острым отравлением психоактивными веществами. Также отмечается значительный рост тяжелых форм отравления данными токсикантами, действие которых реализуется посредством дофаминергической и серотонинергической реакций, что клинически проявляется возбуждением, галлюцинациями, наклонностями к суицидальным действиям, аритмии, шоку, пневмонии. В конечном итоге это приводит к высокой инвалидизации и летальности. В связи с этим совершенствование лечения данной категории больных, направленное на коррекцию психопатологической симптоматики и метаболических расстройств, представляется перспективным.

Острые отравления психоактивными веществами характеризуются, с одной стороны, психоневрологическими расстройствами: от легкого изменения сознания (эйфория, легкое возбуждение) до развития агрессии, двигательного возбуждения, клонических судорог и комы; с другой стороны – даже легкая степень сопрягается с развитием метаболических нарушений, которые при более тяжелых отравлениях усугубляются развитием рабдомиолиза. При дисперсионном факторном анализе показателей глюкозы в связи с тем, что $f_{\text{набл}} > f_{\text{кр}}$, нулевая гипотеза о равенстве групповых средних была отвергнута – при острых отравлениях как психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном ($f_{\text{набл}} = 14,5$; $f_{\text{кр}} = 3,99$), так и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* ($f_{\text{набл}} = 17,8$; $f_{\text{кр}} = 3,99$). Это свидетельствует о том, что применение обоих токсикантов приводило к развитию метаболических нарушений, которые требовали коррекции.

Применение шкалы *PSS* позволило провести более точную дифференциацию между группой пациентов с легкой степенью тяжести отравления и средней степени тяжести, так как до использования вышеуказанной методики считалось, что пострадавшие от отравления психоактивными веществами легкой степени тяжести либо не обращаются за медицинской

помощью, либо с развившимися нарушениями со стороны организма справляются бригады скорой помощи на месте в догоспитальном периоде. Шкала *PSS* достаточно проста в применении, кроме того, нет необходимости наличия у медицинского учреждения большого количества диагностических возможностей. Тем не менее, вышеописанное исследование способствует выявлению стратегии ведения больных и определяет, в каком объеме нужна медицинская помощь на госпитальном уровне.

Острое отравление психостимулятором альфа–пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB–FUBINACA* легкой и средней степени тяжести характеризовалось выраженностью психических расстройств, нарушениями со стороны вегетативной нервной системы, о чем свидетельствовал интегральный показатель Индекса Напряжения по Баевскому.

У пациентов I группы дополнительное включение в схему интенсивной терапии этилметилгидроксипиридина сукцината позволило снизить степень метаболических расстройств, на что указывало снижение уровня лактата. Данные дисперсионного факторного анализа изменений показателей глюкозы подтвердили, что применение мексидола корригирует метаболические нарушения; нулевая гипотеза о равенстве групповых средних была отвергнута в связи с тем, что $f_{\text{набл}} > f_{\text{кр}}$ ($f_{\text{набл}} = 8,16$; $f_{\text{кр}} = 3,92$).

В свою очередь, коррекция метаболических расстройств приводила к существенному улучшению клинического течения, что проявлялось в сокращении периода психических и вегетативных расстройств к третьим суткам.

В группе сравнения у 37 больных на фоне острого отравления психостимулятором альфа–пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB–FUBINACA* средней степени тяжести общий койко-день составил 4 [3; 6]; из них у 9 купировать последствия удалось только к 5 [4,7; 5,2] суткам; у 3 пациентов впоследствии развилась пневмония, поэтому койко-день у них составил 21 [20; 23]. В основной группе койко-день составил 2 [2; 3]. Осложнений не было.

У 52 пациентов III-IV группы острое отравление психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* тяжелой степени привело к развитию интоксикационного делирия, при этом у всех пациентов отмечали проявления острой дыхательной недостаточности, требующей проведения ИВЛ. У 19 пациентов отмечали развитие коматозного состояния, у 15 – с развитием судорожного синдрома. Гипотония корригировалась вазопрессорной поддержкой.

На фоне стандартной терапии достигнуть целевой степени седации (приложение А, таблица 3) по RASS – -2-(-3) удалось к концу вторых суток. На основании результатов данного исследования, установлено, что при использовании комбинации ингаляционного анестетика севофлюрана и корректора тканевого метаболизма цитофлавина у 27 пациентов III группы (см. таблицу 6) добиться желаемого уровня седации по RASS -2-(-3) удалось в среднем за 6,09 [5,8; 6,5] минут. В дальнейшем, ингаляционная седация поддерживалась в течение 12,25 [11,98; 12,67] часов. После прекращения ингаляционной седации, пробуждение и восстановление ясности мышления наступало в среднем через 22,05 [21,66; 22,66] минуты.

Подключение вазопрессорной поддержки Sol. Noradrenalini 0,32 мкг\кг\мин было необходимо только десяти пациентам, в то время как в группе IV (сравнения) –18 пациентам.

У 17 пациентов предлагаемая нами интенсивная терапия способствовала более быстрой стабилизации гемодинамики: АДс уже на 1 сутки было на 9,5% выше, чем в группе IV (сравнения) и нормализовалась с 4 суток; 10 пациентам потребовалась вазопрессорная поддержка Sol. Noradrenalini 0,32 мкг\кг\мин, в течение двух суток; в группе IV (сравнения) вазопрессорная поддержка 18 пациентам требовалась до 3 суток, при этом один пациент умер.

Имеющаяся гемодинамика у пациентов III группы улучшалась путем восстановления функции вегетативной нервной системы. Доказательством этому служили показатели ритмограмм: в течение первых суток пациенты данной

группы имели индекс напряжения, превышающий в 2,5 раза значение индекса напряжения пациентов группы IV (в контрольной группе). Это свидетельствовало о сохранении функции симпатического звена вегетативной нервной системы. К третьим суткам значения индекса напряжения соответствовали нормальному уровню стресса и на 68% отличались от значений в группе IV (контрольной группе). Значения индекса напряжения нормализовались к четвертым суткам.

В клинической картине наблюдалось ускоренное восстановление сознания. Спустя первые сутки психическое состояние пациентов было стабильным, без признаков возбуждения.

Уже на первые сутки десяти больным была необходима ИВЛ на протяжении двух дней; семнадцать человек получилось перевести на самостоятельное дыхание (FiO_2 – 0,40 [0,35; 0,53], PaO_2 – 80,3 [78;83,8] мм рт. ст.).

При этом дополнительное использование цитофлавина позволило компенсировать метаболический ацидоз за счет снижения концентрации лактата, хотя в группе IV (сравнения) у большинства пациентов (17 пациентов), сохранялся повышенный уровень лактата (2,73 [1,2;5,3] ммоль/л).

Таким образом, предложенная методика позволила существенно снизить количество осложнений – с 16 до 4; из них пневмоний – с 10 до 3, нарушений интеллектуально-мнестических функций с 3 до 0; длительность пребывания в ОРИТ, как соответствующие длительности в критическом состоянии, с 3 до 2 суток, и, в конечном итоге, сократить сроки лечения с 6 до 4 суток.

Перспективы дальнейшей разработки темы. В целом, полученные результаты проведенного клинического исследования могут быть использованы для проведения дальнейших исследований с целью разработки методов диагностики и интенсивной терапии пациентов с острым отравлением в результате воздействия психоактивных веществ.

Есть намерение провести сравнительный анализ исследований и применение различных стратегий интенсивной терапии, в основе которых лежит подавление патологической психической активности и коррекция

метаболических расстройств у больных под воздействием других видов острых отравлений.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее информативной и объективной шкалой диагностики тяжести состояния пациентов с острыми отравлениями является шкала Poisoning Severity Score (PSS), которая может быть использована для оценки тяжести острого отравления, а также эффективности проводимого лечения при острых отравлениях психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA.

2. К основным диагностическим критериям степени тяжести острых отравлений психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA относят: при легкой степени тяжести – эйфория, легкое возбуждение, болезненность в мышцах, повышение показателя креатинкиназы, АСТ и АЛТ, минимальная протеинурия; при средней степени тяжести – галлюцинации, действия, направленные к суициду, взволнованность, спутанность сознания, повышение уровня креатинкиназы, болезненность в мышцах, умеренная почечно-печеночная дисфункция; при тяжелой степени – агрессивное поведение и двигательное возбуждение, гипоксия, нарушение сознания до комы, гипотония, клонические судороги, частое развитие судорожного синдрома, тризм жевательной мускулатуры, рабдомиолиз.

3. Коррекция метаболических расстройств путем применения этилметилгидроксипиридина сукцината при острых отравлениях легкой и средней степени тяжести способствуют более быстрому купированию вегетативных и психоневрологических нарушений, что приводит к существенному сокращению длительности стационарного лечения.

4. При сочетанном использовании метода подавления патологической психической активности и коррекции метаболических расстройств в комплексной терапии тяжелых острых отравлений психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA отмечается более быстрая положительная динамика изменений

клинико-биохимический показателей, газового состава и кислотно-основного состояния крови.

5. При тяжелых острых отравлениях психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA подавление патологической психической активности и коррекция метаболических расстройств приводит к существенному улучшению клинического течения химической травмы, которое проявляется в уменьшении частоты развития жизнеугрожающих осложнений с 16% до 4% и сокращению сроков лечения на 2 койко-дня.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В случае острых отравлений психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA легкой и средней степени тяжести в комплексной терапии рекомендуется двухкратное применение этилметилгидроксипиридина сукцината в первые сутки лечения. Первая доза 250 мг внутривенно вводится капельно при поступлении в течение первых четырех часов. Вторая доза 250 мг вводится через двенадцать часов после окончания введения первой дозы (рекомендуемая суточная доза препарата 500 мг).

2. При тяжелых острых отравлениях психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA рекомендуется ингаляционная седация севофлураном путем использования система AnaConDa на аппарате SERVO-s – Maquet. Для достижения необходимой степени седации применяется севофлуран в дозе 3-5 мл в час. При этом следует учитывать, что система AnaConDa может быть использована в течение суток. Помимо использования севофлюрана пациентам назначается внутривенное введение цитофлавина капельно в дозе 20 мг в разведении на 200 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 20 капель в минуту (0,8 мл/кг/ч) два раза в сутки в течение 3-4 дней.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – артериальное давление;
- АДс – систолическое артериальное давление;
- АЛТ – аланинаминотрансфераза;
- АСТ – аспартатаминотрансфераза;
- АТФ – аденозинтрифосфат;
- ГАМК – гамма-аминомасляная кислота;
- ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких;
- ИН – индекс напряжения;
- КФК – креатинфосфокиназа;
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа;
- ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации;
- МДА – малоновый диальдегид;
- ПОЛ – перекисное окисление липидов;
- $\Delta 9$ -ТГК – дельта-9-тетрагидроканнабинол;
- ЧДД – частота дыхательных движений;
- ЧСС – частота сердечных сокращений;
- 2АГ – 2-арахидонглицерин;
- CB1 – каннабиноидный рецептор 1;
- CB2 – каннабиноидный рецептор 2;
- F_iO_2 – фракция кислорода, поступающего в организм при вдохе;
- P_aCO_2 – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови;
- P_aO_2 – парциальное напряжение кислорода в крови;
- pH – водородный показатель кислотности;
- PSS – шкала оценки тяжести отравлений;
- SpO_2 – насыщение крови кислородом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева, Ю. А. Коррекция последствий окислительного стресса в условиях экспериментального дисбиоза с применением мексидола / Ю. А. Авдеева, П. В. Калуцкий, В. А. Королев, О. А. Медведева, Н. А. Веревкина, А. П. Калуцкий // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2017. – № 4. – С. 43–47.
2. Айзберг, О. Р. Новые психоактивные вещества / О. Р. Айзберг, И. Д. Шилейко, О. В. Лисковский // Медицинский журнал. – 2018. – № 4. – С. 4–9.
3. Анцыборов, А. В. Синтетические каннабиноиды: распространённость, механизмы формирования зависимости, психические нарушения, связанные с употреблением. Современное состояние проблемы / А. В. Анцыборов, В. В. Мрыхин // Интерактивная наука. – 2017. – № 4 (14). – С. 39–51.
4. Анцыборов, А. В. Синтетические катиноны «соли для ванн»: механизм действия, токсикологические аспекты, клиника, формирование зависимости / А. В. Анцыборов, В. В. Мрыхин // Интерактивная наука. – 2017. – № 5 (15). – С. 29–39.
5. Асадуллин, А. Р. Полиморфные варианты гена рецептора дофамина drd4 у лиц употребляющих и не употребляющих синтетические катиноны / А. Р. Асадуллин, В. Л. Юлдашев, И. В. Николаев, Э. А. Ахметова, С. А. Халиков // Неврологический вестник. Журнал им. В. М. Бехтерева. – 2017. – Т. 49, № 1. – С. 30–33.
6. Асадуллин, А. Р. Синтетические катиноны: эпидемиология, экспериментальная фармакология, токсикология, клинические аспекты / А. Р. Асадуллин, А. В. Анцыборов // Вопросы наркологии. – 2017. – № 8 (156). – С. 58–71.
7. Асадуллин, А. Р. Суициды и синтетические катиноны. Клинико-генетический анализ / А. Р. Асадуллин, Э. А. Ахметова, Г. М. Асадуллина, А. Р. Шарипов, М. Ф. Тимербулатова. // Тюменский медицинский журнал. – 2017. – Т.

19, № 2. – С. 12–15.

8. Асадуллин, А. Р. α -пирролидинофеноны: механизм действия, фармакологическая активность, метаболизм, способы употребления, токсичность / А. Р. Асадуллин, А. В. Анцыборов // Тюменский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 12–18.

9. Асадуллин, А. Р. Клиническо-генетические особенности суицидального поведения больных, зависимых от синтетических катинонов / А. Р. Асадуллин, Э. А. Ахметова, А. И. Насифуллин, У. Г. Бадретдинов, Б. Л. Урицкий // Суицидология. – 2018. – Т. 9, № 4 (33). – С. 61–73.

10. Афанасьев, В. В. Неотложная токсикология / В. В. Афанасьев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 384 с.

11. Баевский, Р. Н. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р. Н. Баевский, О. И. Кириллов, С. З. Клецкин. – М.: Наука, 1984. – 219 с.

12. Батурин, В. А. Влияние премедикации с включением мексидола на уровень кортизола и эндотелиальную дисфункцию при операционном стрессе / В. А. Батурин, В. В. Фишер, С. А. Сергеев, И. В. Яцук // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 99–100.

13. Батурин, В. А. Влияние премедикации с включением мексидола на уровень кортизола и количество β -адренорецепторов в послеоперационном периоде / В. А. Батурин, В. В. Фишер, С. А. Сергеев, И. В. Яцук // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 590–591.

14. Белова, М. В. Окислительный стресс при острых отравлениях веществами прижигающего действия / М. В. Белова, К. К. Ильяшенко, Б. В. Давыдов, Ж. Ц. Нимаев, Т. П. Пинчук // Токсикологический вестник. – 2007. – № 6. – С. 33–36.

15. Беляев, А. Н. Влияние различных путей введения кровезаменителей и мексидола на показатели эндотоксемии при экспериментальной комбинированной травмы / А. Н. Беляев, С. А. Козлов // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2018. – Т.

5, № 2. – С. 4–15.

16. Березина, И. Ю. Динамика электроэнцефалографических и психофизиологических показателей при острых отравлениях нейротоксикантами на этапе реабилитации на фоне различных методов лечения / А. В. Бадалян, Л. И. Сумский, Ю. С. Гольдфарб // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 2. – С. 53–63.

17. Бердникова, Е. А. Патогенетически обоснованная седативная терапия тяжелого делирия при передозировке синтетических каннабиноидов / Е. А. Бердникова, А. Ж. Баялиева, Д. Ю. Устимов, В. А. Чернышов // Врач скорой помощи. – 2017. – № 4. – С. 59–67.

18. Бердникова, Е. А. Патогенетически обоснованная инфузионная терапия тяжелого делирия при передозировке синтетических каннабиноидов / Е. А. Бердникова, А. Ж. Баялиева, Д. Ю. Устимов, В. А. Чернышов // Врач скорой помощи. – 2017. – № 8. – С. 34–41.

19. Бойко, О. А. Спайсовая наркомания: причины распространения и меры противодействия / О. А. Бойко, С. Л. Панов // Вестник Омской юридической академии. – 2015. – № 4 (29). – С. 67–71.

20. Бояринцев, В. В. Сравнительная оценка современных методов лечения и реабилитации пациентов после перенесенного инсульта / В. В. Бояринцев, И. А. Денисенко // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 11. – С. 1–7.

21. Брюн, Е. А. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Острая интоксикация. Клинические рекомендации. Проект / Е. А. Брюн, Т. В. Агибалова, И. А. Бедина, О. Ж. Бузик, М. А. Винникова, Е. А. Кошкина, М. А. Михайлов, А. В. Надеждин, Е. Ю. Тетенова, С. И. Уткин // Наркология. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 3–32.

22. Бузанов, Д. В. Применение моликсана для раннего лечения алкогольной комы / Д. В. Бузанов, Н. В. Петрова, В. В. Афанасьев, А. Е. Антушевич, Е. Ю. Зеневич, Н. Г. Альхименков // Скорая медицинская помощь. – 2016. – № 4. – С. 70–75.

23. Бурцев, А. А. Некоторые актуальные проблемы мониторинга новых психоактивных веществ в Москве / А. А. Бурцев, Р. Р. Искандаров, А. В. Смирнов, А. В. Петухов, А. Ю. Ненастьева // Наркология. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 53–59.

24. Васильев, С. А. Острые отравления синтетическими наркотиками / С. А. Васильев, В. В. Шилов, П. А. Барабанов, В. Г. Сенцов, Б. Б. Яцинюк // Общая реаниматология. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 23–28.

25. Ветшева, М. С. Интегральные шкалы и их значение в снижении летальности у пациентов в критическом состоянии / М. С. Ветшева, О. Л. Подкорытова, О. Н. Котенко, О. И. Брацун, Н. Е. Воронова, И. Н. Назарова, Н. Я. Ткаченко // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 3, № 14. – С. 6–11.

26. Волчегорский, И. А. Антидепрессивное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в эксперименте / И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина, М. П. Малкин, Р. М. Файзуллин, К. Е. Пряхина, А. В. Калугина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 2. – С. 48–52.

27. Воронина, Т. А. Сравнительное исследование влияния мексидола и милдроната на физическую работоспособность в эксперименте / Т. А. Воронина, И. Г. Капица, Е. А. Иванова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 4. – С. 71–74.

28. Воронков, А. В. Влияние новых производных пиримидин-4-она на показатели ауторегуляции мозгового кровообращения и вазодилатирующую функцию эндотелия сосудов головного мозга крыс на фоне хронической гемической гипоксии / А. В. Воронков, А. С. Лысенко, А. Ф. Бандура // Анализ риска здоровью. – 2018. – № 1. – С. 98–103.

29. Годунова, А. Р. Влияние субмаксимальных доз препарата мексидол на процессы оксидантного стресса и воспаления в острейшем периоде ишемического инсульта / А. Р. Годунова, А. А. Рахимова, О. И. Леонтьева, И. Г. Талипова, Р. М. Яхин, Ш. Г. Мусин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 2. – С. 27–30.

30. Головкин, А. И. Отрезвляющие средства, изменяющие токсикокинетику этанола / А. И. Головкин, В. А. Башарин, Е. Ю. Бонитенко, М. Б. Иванов, Г. А. Софронов // Наркология. – 2012. – № 6. – С. 39–47.

31. Головкин, А. И. Токсикологическая характеристика дизайнерских наркотиков / А. И. Головкин, В. А. Барин, Е. Ю. Бонитенко, Э. П. Зацепин, М. Б. Иванов, А. В. Носов, Г. В. Шестова // Medline. ru. Российский биомедицинский журнал. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 26–57.

32. Гребенкина, Е. В. Оценка диагностической эффективности предварительного иммунохроматографического анализа при проведении химико-токсикологических исследований на синтетические катионы / Е. В. Гребенкина, С. А. Гаврюшов, С. Б. Лисовская, Д. А. Кордонский // Медицина. – 2018. – Т. 6, № 3 (23). – С. 140–152.

33. Гребенкина, Е. В. Разработка методик химико-токсикологического исследования синтетических производных катиона: автореф. дис. ... кандидата фармацевтических наук: 14.04.02 / Гребенкина Екатерина Викторовна. – М., 2019. – 22 с.

34. Громова, О. А. Изучение нейропротективного действия мексидола на клеточной модели глутаматного стресса / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Е. В. Стельмашук, О. П. Александрова, А. В. Пронин, И. В. Гоголева, Л. Г. Хаспеков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 12. – С. 71–77.

35. Давыдова, В. Р. Особенности токсического эффекта при употреблении синтетических каннабиноидов. современное состояние проблемы / В. Р. Давыдова, А. Ж. Баялиева, А. М. Антонов // Экстренная медицина. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 293–303.

36. Долгарева, С. А. Использование иммуномодуляторов, антиоксидантов и гепатопротекторов для коррекции нарушений в печени, эритроцитах и иммунной системе при хронической интоксикации этанолом / С. А. Долгарева, А. В. Сорокин, Н. А. Конопля, О. Н. Бушмина, Н.А. Быстрова, А. И. Овод //

Биомедицинская химия. – 2018. – Т. 64, № 4. – С. 360–367.

37. , Н. М. Особенности злоупотребления психоактивными веществами амфетаминового ряда (метилендиок-сипировалероном и пирролидиновалерофеноном) в Красноярском крае / Н. М. Дралюк, А. А. Сумароков // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2016. – № 3 (92). – С. 43–46.

38. Дралюк, Н. М. Некоторые характеристики злоупотребления синтетическими катинонами / Н. М. Дралюк // Наркология. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 54–57.

39. Егоров, А. Ю. Дизайнерские наркотики: новая проблема подростковой наркологии / А. Ю. Егоров // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2018. – Т. 18, № 2. – С. 83–91.

40. Ершук, А. А. Случаи обнаружения наркотических средств и психоактивных веществ при исследовании трупов по данным БСМЭ г. Ханты-Мансийска и района за 2013-2015 гг. / А. А. Ершук, А. В. Карапузиков, А. А. Алеев, Р. В. Скребов // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. – 2016. – № 1 (6). – С. 10–12.

41. Зобнин, Ю. В. Острые отравления синтетическими каннабиноидами («Спайсами») / Ю. В. Зобнин, Е. М. Стадлер // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т. 131, № 8. – С. 130–135.

42. Иванова, Л. А. Психотические расстройства у лиц, употребляющих синтетические каннабиноиды (спайсы) / Л. А. Иванова, Т. В. Терских, Т. В. Тарасенко, Л. В. Иванова // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2, № 2 (114). – С. 14–17.

43. Касьянова, Е. Е. Некоторые особенности негативного влияния каннабиноидов на физиологические и психические функции организма человека / Е. Е. Касьянова, О. И. Анфиногенова, В. А. Анфиногенов // Национальное здоровье. – 2019. – № 1. – С. 42–44.

44. Катаев, С. С. Идентификация метилендиоксипировалерона и его метаболитов в моче методом ГХ-МС / С. С. Катаев, Е. А. Крылова, Н. Б. Зеленина,

Л. Н. Кудрина // Проблемы экспертизы в медицине. – 2010. – Т. 10, № 3-4. – С. 32–35.

45. Кауров, Я. В. Курительные смеси: медицинские и социальные аспекты / Я. В. Кауров, А. В. Ларченко, А. Г. Артеменко, Г.И. Гнелицкий, С.А. Мудрова, А.В. Панков. // Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 162–164.

46. Кекелидзе, З. И. Дифференцированный подход к терапии острого психоза вследствие употребления синтетических каннабиноидов / З. И. Кекелидзе, Т. В. Клименко, А. А. Козлов, С. М. Шахова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 12. – С. 21–26.

47. Климашевич, А. В. Влияние антиоксидантов на репарацию тканей пищевода после экспериментального химического ожога уксусной кислотой / А. В. Климашевич, В. И. Никольский, А. В. Шабров // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 12. – С. 26–29.

48. Клименко, Т. В. Изучение клинических особенностей и патоморфоза психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением ПАВ: результаты комплексных исследований, проведенных в ННЦ наркологии в 2018 г. / Т. В. Клименко, С. А. Игумнов, Л. Н. Благов, С. Л. Кравченко, А. В. Шуплякова // Вопросы наркологии. – 2019. – № 2 (173). – С. 17–25.

49. Ковальчук, В. В. Реабилитация пациентов после инсульта / В. В. Ковальчук, А. О. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. – 2016. – Т. 116, № 12. – С. 59–64.

50. Колесниченко, П. Д. Фармакологический скрининг антигипоксических и цитопротекторных свойств / П. Д. Колесниченко, А. А. Петренко, Ю. Е. Бурда, С. В. Надеждин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 30–35.

51. Королёв, М. В. Нарушение когнитивной функции у пациенток после кесарева сечения / М. В. Королёв, Е. М. Шифман, А. М. Овезов, А. В. Куликов, С. А. Пряников // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т.

17, № 1. – С. 68–77.

52. Крылатов, А. В. Роль каннабиноидов в регуляции устойчивости сердца к действию ишемии-реперфузии / А. В. Крылатов, О. Е. Ваизова, А. П. Зима, М. В. Белоусов, С. В. Позднякова, П. Г. Мадонов // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2017. – Т. 103, № 11. – С. 1241–1259.

53. Куценко, С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко. – СПб. : Фолиант, 2004. – 715 с.

54. Ларченко, А. В. Синтетические катиноны и каннабиноиды - новые психоактивные вещества (обзор) / А. В. Ларченко, М. А. Суворов, В. И. Андрюхин, Я. В. Кауров, А. В. Суворов // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 185–197.

55. Лебедева, Е. А. Варианты купирования послеоперационного делирия у пожилых пациентов / Е. А. Лебедева, М. Л. Скобло, Л. З. Адлейба, В. В. Лохматова // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32, № 1-2. – С. 128–132.

56. Ливанов, Г. А. Метаболические нарушения у больных с острыми отравлениями этанолом на фоне хронического алкоголизма и пути их фармакологической коррекции / Г. А. Ливанов, А. Н. Лодягин, С. В. Лубсанова, А. Л. Коваленко, Б. В. Батоцыренов, О. А. Сергеев, А. Т. Лоладзе, А. Ю. Андрианов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 4-2. – С. 64–68.

57. Ливанов, Г. А. Благоприятный исход лечения укусов змей семейства аспидовых / Г. А. Ливанов, Б. В. Батоцыренов, А. Н. Лодягин, А. Ю. Андрианов, О. А. Кузнецов, Д. В. Баранов, И. В. Неженцева // Общая реаниматология. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 42–48.

58. Ливанов, Г. А. 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.

59. Лобанова, Е. Г. Роль эндоканнабиноидных рецепторов в регуляции иммунного ответа / Е. Г. Лобанова // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 189–194.

60. Макиев, Г. Г. Влияние мексидола на состояние про- и антиоксидантной систем при экспериментальном остром респираторном дистресс-синдроме / Г. Г. Макиев, А. Е. Гурина, Н. А. Габолаева // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2018. – Т. 21, № 8. – С. 52–57.

61. Малышко, Е. В. Особенности клинических признаков «дизайнерских» наркотиков при медицинском освидетельствовании на состояние опьянения / Е. В. Малышко, А. В. Мысливцева // Главный врач Юга России. – 2017. – № 1 (53). – С. 32–34.

62. Москалева, Е. В. Обнаружение α -пирролидиновалерофенона (α -PVP) и его метаболитов в объектах судебно-химического исследования / Е. В. Москалева, Н. Н. Ерощенко, А. Н. Кирюшин, Д. А. Кардонский, А. А. Еганов // Судебно-медицинская экспертиза. – 2017. – Т. 60, № 1. – С. 19–22.

63. Мрыхин, В. В. Дизайнерские наркотики: краткая история, попытка систематизации на примере «спайсов» и «солей» / В. В. Мрыхин, А. В. Анцыборов // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2017. – Т. 49, № 1. – С. 97–100.

64. Назаретьян, В. В. Эффективность сочетанного применения антиоксиданта и глутамина при абдоминальном сепсисе / В. В. Назаретьян, В. Н. Лукач, А. В. Куликов // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 52–60.

65. Намеднева, Е. А. К вопросу оптимизации психофармакологической коррекции психического состояния пострадавших в чрезвычайных ситуациях / Е. А. Намеднева, В. Д. Гладких // Медицина катастроф: обучение, наука и практика: сборник материалов научно-практической конференции. – М., 2015. – С. 61–66.

66. Нафиков, А. Р. Эпидемиологические и клинико-социальные особенности больных с синдромом зависимости от синтетических катинонов / А. Р. Нафиков, И. А. Уваров, А. А. Черенков, А. С. Иванов // Проблемы злоупотребления лекарственными препаратами и новыми психоактивными веществами: материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (23-25 мая 2018 года). Пермь, 2018. – С. 68–72.

67. Неймарк, М. И. Влияние цитофлавина на выраженность метаболического ацидоза у пациентов с острым повреждением головного мозга, осложнившимся развитием стресс-индуцированной гипергликемии / М. И. Неймарк, И. А. Захарченко, Р. Б. Абдрашитов, А. Л. Коваленко, В. А. Заплутанов, В. В. Валеев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 7. – С. 28–31.

68. О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации: Федеральный закон Российской Федерации № 7-ФЗ от 03.02.15 // Российская газета. – 06.02.2015. – № 24.

69. О наркотических средствах и психических веществах : Федеральный закон № 3-ФЗ от 08.01.1998 // Собрание законодательства РФ. – 1998. – № 2. – ст. 219.

70. Об утверждении Стандартов (моделей протоколов) диагностики и лечения наркологических больных: Приказ Минздрава РФ № 140 от 28.04.1998 // КонсультантПлюс. – URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=321602#09944861721878779> (дата обращения: 29.09.19).

71. Овезов, А. М. Интраоперационная церебропротекция при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста / А. М. Овезов, М. В. Пантелеева, А. В. Луговой // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. – Т. 117, № 10. – С. 28–33.

72. Овчинников, А. А. Особенности мотивации у больных с интоксикационным психозом на фоне употребления синтетических

наркотических средств / А. А. Овчинников, Р. Н. Матафонов, А. Н. Султанова, Т. Ю. Сычева // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 6. – С. 45.

73. Острые отравления лекарственными средствами группы T43.0-T43.9 (антидепрессантами, нейролептиками, психостимулирующими и нормотимическими препаратами) : пособие для врачей / А. Н. Лодягин, Г. А. Ливанов, И. А. Шикалова, Г. В. Шестова, Б. В. Батоцыренов, С. И. Глушков, В. Е. Савелло, А. М. Антонова, Т. А. Шумакова; ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ. – СПб.: ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», 2018. – 71 с.

74. Остапенко, Ю. Н. Острые отравления психоактивными веществами из группы каннабимиметиков. Клиническая картина, диагностика, лечение / Ю. Н. Остапенко, М. В. Белова, А. Е. Клюев, И. А. Тюрин, Т. А. Стрельникова // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 176-186.

75. Острые отравления новыми синтетическими наркотиками психостимулирующего действия: информационное письмо для врачей / К.М. Брусин, О.В. Забродин, Т.Х. Уразаев, Д.Я. Ойхер, О.В. Новикова, А.В. Кирницкий, В.А. Ентус, И.Л. Чайковская. – Екатеринбург: [б. и.], 2011. – 18 с.

76. Перфилова, Е. В. Нейропсихологические исследования нарушений высших психических функций у больных с разными видами наркотической зависимости / Е. В. Перфилова // Мир науки, культуры, образования. – 2018. – № 5 (72). – С. 357–359.

77. Пичугина, Ю. А. Анализ современной ситуации употребления психоактивных веществ / Ю. А. Пичугина, М. А. Березовская, Т. В. Коробицина // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. – Т. 97, № 1. – С. 40–47.

78. Попова, Е. А. Применение мексидола у больных с острым

отравлением психодислептиками / Е. А. Попова, Е. А. Рахманова, А. А. Любченко, Т.Г. Шиврина, М. А. Большакова, Р.М. Рахманов, А. А. Попов, А. И. Филяков// Скорая медицинская помощь Красноярск: 100 лет на круглосуточной службе: материалы XIII региональной научно-практической конференции 25-26 мая 2018 года. – Красноярск, 2018. – 56 с.

79. Потиевская, В. И. Седация у пациентов отделений интенсивной терапии/ В. И. Потиевская, И. Е. Гридчик, А. И. Грицан, А. А. Еременко, И. Б. Заболотских, И. А. Козлов, К.М. Лебединский, А. Л. Левит, В. А. Мазурок, И. В. Молчанов, Э. М. Николаенко, А. М. Овечкин // Анестезиология и реаниматология. 2018. Т. 63. № 2. С. 165-175.

80. Психиатрия: национальное руководство / гл. ред. Ю. А. Александровский, Н. Г. Незнанов. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1002 с.

81. Салтыкова, О. В. Синтетические каннабиноиды – популярные современные психоактивные вещества, их классификация / О. В. Салтыкова, Г. М. Родионова, О. Ю. Щепочкина, А. А. Теняков, М. В. Белова, З.В. Чумакова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 3 (20). – С. 195–196.

82. Сафаров, З. Ф. Сравнение результатов разных интегральных оценочных систем для оценки степени тяжести критических состояний у детей / З. Ф. Сафаров, К. Г. Абдуллаев, Ш. Ш. Шоикрамов, А. А. Алимов // Проблемы современной науки и образования. – 2018. – № 7 (127). – С. 90–97.

83. Серёгин, В. И. Применение мексидола в интенсивной терапии острого тяжелого ишемического инсульта / В. И. Серёгин, Т. В. Дронова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 3-2. – С. 85–98.

84. Сиденкова, А. П. Особенности проявления тревоги у пациентов старших возрастных групп с разными типами умеренного когнитивного расстройства / А. П. Сиденкова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 11. – С. 45–50.

85. Синевич, А. А. Анализ продуктивной симптоматики по шкале позитивных симптомов PANSS, у лиц мужского пола с зависимостью от курительных смесей из Республики Беларусь / А. А. Синевич, А. В. Копытов // Военная медицина. – 2016. – № 3. – С. 64–70.

86. Спасенников, Б. А. Мексидол: 30-летний опыт экспериментального и клинического изучения / Б. А. Спасенников, М. Г. Спасенникова // NovaInfo. Ru. – 2016. – Т. 2, № 52. – С. 258–270.

87. Судаков, С. К. Физиология и фармакология положительного подкрепления / С. К. Судаков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 166, № 12. – С. 664–669.

88. Сумароков, А. А. Катиноны (происхождение, особенности злоупотребления и клинические аспекты) / А. А. Сумароков, Н. М. Дралюк // Наркология. – 2016. – Т. 15, № 9 (177). – С. 79–83.

89. Трегубова, И. А. Влияние антиоксидантных веществ на пространственную ориентацию и память в тесте Морриса / И. А. Трегубова, В. А. Косолапов, А. А. Спасов, В. А. Анисимова // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – Т. 22, № 4. – С. 34–38.

90. Трофимова, С. А. Влияние лекарственных препаратов, используемых при лечении больных с последствиями ишемического инсульта, на процессы свободнорадикального окисления в модельных системах / С. А. Трофимова, Е. Е. Дубинина, О. А. Балунов, Н. В. Леонова // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. – Т. 24, № 4. – С. 34–37.

91. Федеральные клинические рекомендации. Отравления психотропными средствами, не классифицированные в других рубриках / под ред. Ю. Н. Остапенко. – М., 2013. – 38 с.

92. Федеральные клинические рекомендации. Седация пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии / Гридчик, А. И. Грицан, А. А. Еременко, И. Б. Заболотских, И. А. Козлов, К.М. Лебединский, А. Л. Левит, В. А. Мазурок, И. В. Молчанов, Э. М. Николаенко, А. М. Овечкин – М., 2018. – 35 с.

93. Харин, В. В. Эндоморфные психозы у пациентов с зависимостью от каннабиноидов - междисциплинарная проблема наркологии и психиатрии / В. В. Харин, Д. Л. Шаповалов, Э. Ю. Сушков, А. В. Акименко // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – Т. 20, № 2. – С. 227–233.

94. Хороненко, В. Э. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия при проведении гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии у больных раком желудка (Обзор литературы и собственный клинический опыт) / В. Э. Хороненко, М. М. Шеметова, О. В. Дрожжина, В. М. Хомяков, Д. Д. Соболев // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 50–54.

95. Шахмарданова, С. А. Препараты янтарной и fumarовой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний / С. А. Шахмарданова, О. Н. Гулевская, Я. А. Хананашвили, А. В. Зеленская, Д. А. Нефедов, П. А. Галенко-Ярошевский // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. – № 3. – С. 16–30.

96. Шилов, В. В. Фармакологическая коррекция эффективности плазмафереза с помощью инфузионного антигипоксанта цитофлавина при острых отравлениях азалептином / В. В. Шилов, В. А. Лукин, А. Ю. Андрианов // Токсикологический вестник. – 2016. – № 3 (138). – С. 28–37.

97. Щепанкевич, Л. А. Роль антиоксидантов в профилактике и лечении пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений / Л. А. Щепанкевич, М. М. Танащян, Ю. А. Николаев, В. Я. Поляков, М. А. Первунинская, К. В. Антонова // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 11, № 4. – С. 31–35.

98. Щулькин, А. В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола / А. В. Щулькин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. – 2018. – Т. 118, № 12-2. – С. 87–93.

99. Юлдашев, В. Л. Особенности распространенности и потребления синтетических дизайнерских наркотических средств на территории Республики

Башкортостан / В. Л. Юлдашев, Е. Х. Галеева, А. Р. Асадуллин, Э. А. Ахметова, И. В. Николаев, М. В. Илларионов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2016. – № 3 (92). – С. 69–74.

100. Ярцева, Е. В. Распространенность неблагоприятного детского опыта у реабилитантов с расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ / Е. В. Ярцева, Т. Б. Гречаная, Г. А. Корчагина, Р. Н. Исаев // Вопросы наркологии. – 2018. – № 7 (167). – С. 31–45.

101. Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use – multiple states, 2012 / Centers for Disease Control and Prevention // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. – 2013. – Vol. 62, № 6. – P. 93–98.

102. Advisory Council on the Misuse of Drugs. Consideration of the cathinones. 2010.-50p.

103. Al-Motarreb, A. Khat chewing, cardiovascular diseases and other internal medical problems: the current situation and directions for future research / A. Al-Motarreb, M. Al-Habori, K. J. Broadley // J. Ethnopharmacol. – 2010. – Vol. 132, № 3. – P. 540–548.

104. Atwood, B. K. JWH018, a common constituent of «Spice» herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB 1 receptor agonist / B. K. Atwood, J. Huffman, A. Straiker [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2010. – Vol. 160, № 3. – P. 585–593.

105. Baron, M. An analysis of legal highs-do they contain what it says on the tin? / M. Baron, M. Elie, L. Elie // Drug Test. Anal. – 2011. – Vol. 3, № 9. – P. 576–581.

106. Baumann, M. H. The designer methcathinone analogs, mephedrone and methylene, are substrates for monoamine transporters in brain tissue / M. H. Baumann, M. A. Ayestas, J. S. Partilla [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2012. – Vol. 37, № 5. – P. 1192–1203.

107. Baumann, M. H. Powerful cocaine-like actions of 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV), a principal constituent of psychoactive ‘bath salts’ products / M. H. Baumann, J. S. Partilla, K. R. Lehner [et al.] //

Neuropsychopharmacology. – 2013. – 38:552-62.

108. Belton, P. Cardiac infection and sepsis in 3 intravenous bath salts drug users / P. Belton, T. Sharngoe, F. M. Maguire [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 56, № 11. – P. e102–e104.

109. Bhanushali, G. K. AKI associated with synthetic cannabinoids: a case series / G. K. Bhanushali, G. Jain, H. Fatima [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. 523–526.

110. Borek, H. A. Hyperthermia and multiorgan failure after abuse of «bath salts» containing 3,4-methylenedioxypyrovalerone / H. A. Borek, C. P. Holstege // Ann. Emerg. Med. – 2012. – Vol. 60, № 1. – P. 103–105.

111. eds. Brent, J. Critical Care Toxicology. Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient / eds. J. Brent, K. Burkhart, P. Dargan, Hatten B. [et al.]. – Elsevier Mosby, 2017. – 1690 p.

112. Brewer, T. L. A review of clinical manifestations in adolescent and young adults after use of synthetic cannabinoids / T. L. Brewer, M. Collins // J. Spec. Pediatr. Nurs. – 2014. – Vol. 19, № 2. – P. 119–126.

113. Brunt, T. M. Instability of the ecstasy market and a new kid on the block: mephedrone. / T. M. Brunt, A. Poortman, R. J. Niesink [et al.] // J. Psychopharmacol. – 2011. – Vol. 25, № 11. – P. 1543–1547.

114. Carhart-Harris, R. L. A web-based survey on mephedrone / R. L. Carhart-Harris, L. A. King, D. J. Nutt // Drug Alcohol Depend. – 2011. – Vol. 118, № 1. – P. 19–22.

115. Carroll, F. I. Designer drugs: a medicinal chemistry perspective / F. I. Carroll, A. H. Lewin, S. W. Mascarella [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2011. – Vol. 1248, № 1. – P. 18–38.

116. Coppola, M. Synthetic cathinones: chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as «bath salts» or «plant food» / M. Coppola, R. Mondola // Toxicol. Lett. – 2012. – Vol. 211, № 2. – P. 144–149.

117. Coppola, M. 5-Iodo-2-aminoindan (5-IAI): chemistry, pharmacology, and toxicology of a research chemical producing MDMA-like effects / M. Coppola, R. Mondola // *Toxicol. Lett.* – 2013. – Vol. 218, № 1. – P. 24–29.

118. Corazza, O. Designer drugs on the internet: a phenomenon out-of-control? the emergence of hallucinogenic drug Bromo-Dragonfly / O. Corazza, F. Schifano, M. Farre [et al.] // *Curr. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 6, № 2. – P. 125–129.

119. Corazza, O. Designer Drugs on the Internet: A Phenomenon Out-of-Control? The Emergence of Hallucinogenic Drug Bromo-Dragonfly / O. Corazza, F. Schifano, M. Farre [et al.] // *Curr. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 6, № 2. – P. 125–129.

120. Corkery, J. M. MDAI (5,6-methylenedioxy-2-aminoindane; 6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f][1,3]benzodioxol-6-amine; «sparkle»; «mindy») toxicity: a brief overview and update / J. M. Corkery, S. Elliott, F. Schifano [et al.] // *Hum. Psychopharmacol.* – 2013. – Vol. 28, № 4. – P. 345–355.

121. Crippa, J. A. Therapeutical use of the cannabinoids in psychiatry / J. A. Crippa, A. W. Zuardi, J. E. Hallak // *Rev. Bras. Psiquiatr.* – 2010. – Vol. 32, Suppl. 1. – P. S56–S66.

122. Dargan, P. I. Mephedrone use and associated adverse effects in school and college/university students before the UK legislation change / P. I. Dargan, S. Albert, D. M. Wood // *QJM.* – 2010. – Vol. 103, № 11. – P. 875–879.

123. Dargan, P. Technical report on mephedrone / P. Dargan, D. Wood // EMCDDA. Risk assessments. Report on the risk assessment of mephedrone in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances / European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. – Luxembourg, 2011. – P. 49–102.

124. De Boer, D. Piperazine-like compounds: a new group of designer drugs-of-abuse on the European market / D. De Boer, I. J. Bosman, E. Hidvégi [et al.] // *Forensic. Sci. Int.* – 2001. – Vol. 121, № 1–2. – P. 47–56.

125. Dean, B. V. 2C or not 2C: phenethylamine designer drug review / B. V. Dean, S. J. Stellpflug, A. M. Burnett [et al.] // *J. Med. Toxicol.* – 2013. – Vol. 9, № 2. –

P. 172–178.

126. Dickson, A. J. Multiple-drug toxicity caused by the coadministration of 4-methylmethcathinone (mephedrone) and heroin / A. J. Dickson, S. P. Vorce, B. Levine [et al.] // *J. Anal. Toxicol.* – 2010. – Vol. 34, № 3. – P. 162–168.

127. Elliott, S. Current awareness of piperazines: pharmacology and toxicology / S. Elliott // *Drug Test. Anal.* – 2011. – Vol. 3, № 7–8. – P. 430–438.

128. Emergency department visits after use of a drug sold as «bath salts». Michigan, November 13, 2010–March 31, 2011 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2011. – Vol. 60, № 19. – P. 624–627.

129. Escobar-Chávez, J. J. Targeting nicotine addiction: the possibility of a therapeutic vaccine / J. J. Escobar-Chávez, C. L. Domínguez-Delgado, I. M. Rodríguez-Cruz // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2011. – Vol. 5. – P. 211–224.

130. Europäischer Drogenbericht. Trends und Entwicklungen / Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht. Luxemburg: Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union, 2013. – 80 s.

131. Fattore, L. Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs / L. Fattore, W. Fratta // *Front Behav. Neurosci.* – 2011. – Vol. 5. – P. 60.

132. Fernández-Ruiz, J. Prospects for cannabinoid therapies in basal ganglia disorders / J. Fernández-Ruiz, M. Moreno-Martet, C. Rodríguez-Cueto [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 163, № 7. – P. 1365–1378.

133. Forrester, M. B. Synthetic cathinone exposures reported to Texas poison centers / M. B. Forrester // *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* – 2012. – Vol. 38, № 6. – P. 609–615.

134. Freeman, T. P. Cognitive and subjective effects of mephedrone and factors influencing use of a «new legal high» / T. P. Freeman, C. J. Morgan, J. Vaughn-Jones [et al.] // *Addiction.* – 2012. – Vol. 107, № 4. – P. 792–800.

135. Fröhlich, S. Acute liver failure following recreational use of psychotropic «head shop» compounds / S. Fröhlich, E. Lambe, J. O’Dea // *Ir. J. Med. Sci.* – 2010. –

Vol. 180, № 1. – P. 263–264.

136. Graziani, M. Khat chewing from the pharmacological point of view: an update / M. Graziani, M. S. Milella, P. Nencini [et al.] // *Subst. Use Misuse*. – 2008. – Vol. 43, № 6. – P. 762–783.

137. Griffiths, P. How globalization and market innovation challenge how we think about and respond to drug use: «Spice» a case study / P. Griffiths, R. Sedefov, A. Gallegos [et al.] // *Addiction*. – 2010. – Vol. 105, № 6. – P. 951–953.

138. Glennon, R. A. Methcathinone: a new and potent amphetamine-like agent / R. A. Glennon, M. Yousif, N. Naiman [et al.] // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1987. – Vol. 26, № 3. – P. 547–551.

139. Gunderson, E. W. «Spice» and «K2» herbal highs: a case series and systematic review of the clinical effects and biopsychosocial implications of synthetic cannabinoid use in humans / E. W. Gunderson, H. M. Haughey, N. Ait-Daoud [et al.] // *Am. J. Addict.* – 2012. – Vol. 21, № 4. – P. 320–326.

140. Gunderson, E. W. Intranasal substituted cathinone «bath salts» psychosis potentially exacerbated by diphenhydramine / E. W. Gunderson, M. G. Kirkpatrick, L. M. Willing [et al.] // *J. Addict. Med.* – 2013. – Vol. 7, № 3. – P. 163–168.

141. Gunderson, E. W. Substituted cathinone products: a new trend in «bath salts» and other designer stimulant drug use / E. W. Gunderson, M. G. Kirkpatrick, L. M. Willing [et al.] // *J. Addict. Med.* – 2013. – Vol. 7, № 3. – P. 153–162.

142. Gunderson, E. W. A survey of synthetic cannabinoid consumption by current cannabis users / E. W. Gunderson, H. M. Haughey, N. Ait-Daoud [et al.] // *Subst. Abus.* – 2014. – Vol. 35, № 2. – P. 184–189.

143. Harris, C. R. Synthetic cannabinoid intoxication: a case series and review / C. R. Harris, A. Brown // *J. Emerg. Med.* – 2013. – Vol. 44, № 2. – P. 360–366.

144. Hermanns-Clausen, M. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings / M. Hermanns-Clausen, S. Kneisel, B. Szabo [et al.] // *Addiction*. – 2012. – Vol. 108, № 3. – P. 534–544.

145. Hill, S. L. Severe clinical toxicity associated with analytically confirmed

recreational use of 25I-NBOMe: case series / S. L. Hill, T. Doris, S. Gurung [et al.] // Clin. Toxicol. (Phila). – 2013. – Vol. 51, № 6. – P. 487–492.

146. Hillebrand, J. Legal highs on the internet / J. Hillebrand, D. Olszewski, R. Sedefov // Subst. Use Misuse. – 2010. – Vol. 45, № 3. – P. 330–340.

147. Hopkins, C. Y. A case of cannabinoid hyperemesis syndrome caused by synthetic cannabinoids / C. Y. Hopkins, B. L. Gilchrist // J. Emerg. Med. – 2013. – Vol. 45, № 4. – P. 544–546.

148. James, D. Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the UK National Poisons Information Service / D. James, R. D. Adams, R. Spears [et al.] // Emerg. Med. J. – 2010. – Vol. 28, № 8. – P. 686–689.

149. Johnson, L. A. Current «legal highs» / L. A. Johnson, R. L. Johnson, R. B. Portier // J. Emerg. Med. – 2013. – Vol. 44, № 6. – P. 1108–1015.

150. Johnston, L. D. Monitoring The Future National Survey Results on Drug Use, 1975-2013 Vol. 2. College Students and Adults Ages 19–55 / L. D. Johnston, P. M. O'Malley, J. G. Bachman [et al.]. – Michigan : Institute for Social Research The University of Michigan Ann Arbor, 2014. – 453 p.

151. Karila, L. GHB and synthetic cathinones: clinical effects and potential consequences / L. Karila, M. Reynaud // Drug Test. Anal. – 2010. – Vol. 3, № 9. – P. 552–559.

152. Kazory, A. Synthetic marijuana and acute kidney injury: an unforeseen association / A. Kazory, R. Aiyer // Clin. Kidney J. – 2013. – Vol. 6, № 3. – P. 330–333.

153. Kelly, J. P. Cathinone derivatives: a review of their chemistry, pharmacology and toxicology / J. P. Kelly // Drug Test. Anal. – 2011. – Vol. 3, № 7–8. – P. 439–453.

154. Kneisel, S. Analysis of 30 synthetic cannabinoids in oral fluid using liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry / S. Kneisel, V. Auwärter, J. Kempf // Drug Test. Anal. – 2013. – Vol. 5, № 8. – P. 657–669.

155. Kriikku, P. New designer drug of abuse: 3,4-methylenedioxypropylvalerone

(MDPV). Findings from apprehended drivers in Finland / P. Kriikku, L. Wilhelm, O. Schwarz [et al.] // *Forensic. Sci. Int.* – 2011. – Vol. 210, № 1–3. – P. 195–200.

156. Lawn, W. The NBOMe hallucinogenic drug series: patterns of use, characteristics of users and self-reported effects in a large international sample / W. Lawn, M. Barratt, M. Williams [et al.] // *J. Psychopharmacol.* – 2014. – Vol. 28, № 8. – P. 780–788.

157. Lipari, R. N. Trends in Adolescent Substance Use and Perception of Risk from Substance Use. The CBHSQ Report: January 3, 2013 / R. N. Lipari ; Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK385059/pdf/Bookshelf_NBK385059.pdf (date of access: 29.09.19).

158. Loeffler, G. «Bath salt» – induced agitated paranoia: a case series / G. Loeffler, A. Penn, B. Ledden // *J. Stud. Alcohol Drugs.* – 2012. – Vol. 73, № 4. – P. 706.

159. Loeffler, G. Spice, bath salts, and the U.S. military: the emergence of synthetic cannabinoid receptor agonists and cathinones in the U.S. Armed Forces / G. Loeffler, D. Hurst, A. Penn [et al.] // *Mil. Med.* – 2012. – Vol. 177, № 9. – P. 1041–1048.

160. Maskell, P. D. Mephedrone (4-methylmethcathinone)-related deaths / P. D. Maskell, G. De Paoli, C. Seneviratne [et al.] // *J. Anal. Toxicol.* – 2011. – Vol. 35, № 3. – P. 188–191.

161. Mas-Morey, P. Clinical toxicology and management of intoxications with synthetic cathinones («bath salts») / P. Mas-Morey, M. H. Visser, L. Winkelmolen [et al.] // *J. Pharm. Pract.* – 2013. – Vol. 26, № 4. – P. 353–357.

162. Maxwell, J. C. Psychoactive substances – some new, some old: a scan of the situation in the U.S. / J. C. Maxwell // *Drug Alcohol Depend.* – 2014. – Vol. 134. – P. 71–77.

163. Meyer, M. R. Beta-keto amphetamines: studies on the metabolism of the

designer drug mephedrone and toxicological detection of mephedrone, butylone, and methylone in urine using gas chromatography-mass spectrometry / M. R. Meyer, J. Wilhelm, F. T. Peters [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2010. – Vol. 397, № 3. – P. 1225–1233.

164. Musshoff, F. Driving under the influence of synthetic cannabinoids («Spice»): a case series / F. Musshoff, B. Madea, G. Kernbach-Wighton [et al.] // *Int. J. Legal Med.* – 2013. – Vol. 128, № 1. – P. 59–64.

165. Müller, H. The synthetic cannabinoid Spice as a trigger for an acute exacerbation of cannabis induced recurrent psychotic episodes / H. Müller, W. Sperling, M. Köhrmann [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2010. – Vol. 118, № 1–3. – P. 309–310.

166. Newcombe, R. Mephedrone: the use of mephedrone (M-cat, meow) in Middlesbrough / R. Newcombe. – Manchester, UK: Lifeline Publications, 2009. – P.23-26.

167. Nicholson, P. J. Headshop heartache: acute mephedrone ‘meow’ myocarditis / P. J. Nicholson, M. J. Quinn, J. D. Dodd // *Heart.* – 2010. – Vol. 96, № 24. – P. 2051–2052.

168. Nobis, F. «Legal-High» – Produkte – wirklich illegal? / F. Nobis // *Neue zeitschrift für strafrecht.* – 2012. – № 8. – P. 422–425.

169. Pathological findings in 2 cases of fatal 25I-NBOMe toxicity / J. P. Walterscheid, G. T. Phillips, A. E. Lopez [et al.] // *Am. J. Forensic. Med. Pathol.* – 2014. – Vol. 35, № 1. – P. 20–25.

170. Penders, T. M. Excited delirium following use of synthetic cathinones (bath salts) / T. M. Penders, R. E. Gestring, D. A. Vilensky // *Gen. Hosp. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 34, № 6. – P. 647–650.

171. Poklis, J. L. Postmortem detection of 25I-NBOMe [2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine] in fluids and tissues determined by high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry from a traumatic death / J. L. Poklis, K. G. Devers, E. F. Arbefeville [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2014. – Vol. 234. – P. e14–e20.

172. Prilutskaya, M. The craving symptom profile of «bath salts» use disorder: a clinical case / M. Prilutskaya, F. S. Bersani // *Наука и здравоохранение*. – 2016. – № 3. – С. 135–140.

173. Psychoyos, D. Marijuana, Spice ‘herbal high’, and early neural development: implications for rescheduling and legalization / D. Psychoyos, K. Y. Vinod // *Drug Test. Anal.* – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 27–45.

174. Randall, M. D. The complexities of the cardiovascular actions of cannabinoids / M. D. Randall, D. A. Kendall, S. O’Sullivan // *Br. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 142, № 1. – P. 20–26.

175. Regan, L. Mephedrone toxicity in a Scottish emergency department / L. Regan, M. Mitchelson, C. Macdonald // *Emerg. Med. J.* – 2010. – Vol. 28, № 12. – P. 1055–1058.

176. Rose, S. R. A case of 25I-NBOMe (25-I) intoxication: a new potent 5-HT_{2A} agonist designer drug / S. R. Rose, J. L. Poklis, A. Poklis // *Clin. Toxicol. (Phila)*. – 2013. – Vol. 51, № 3. – P. 174–177.

177. Rosenbaum, C. D. Here today, gone tomorrow...and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones (bath salts), kratom, *Salvia divinorum*, methoxetamine, and piperazines / C. D. Rosenbaum, S. P. Carreiro, K. M. Babu // *J. Med. Toxicol.* – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. 15–32.

178. Ross, E. A. «Bath Salts» intoxication / E. A. Ross, M. Watson, B. Goldberger // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, № 10. – P. 967–968.

179. Sainsbury, P. D. Aminoindanes - the next wave of «legal highs»? / P. D. Sainsbury, A. T. Kicman, R. P. Archer [et al.] // *Drug Test. Anal.* – 2011. – Vol. 3, № 7–8. – P. 479–482.

180. Sammler, E. M. A harmless high? / E. M. Sammler, P. L. Foley, G. D. Lauder [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376, № 9742. – P. 742.

181. Sánchez, A. J. Neuroprotective agents: cannabinoids / A. J. Sánchez, A. García-Merino // *Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 142, № 1. – P. 57–67.

182. Schifano, F. Mephedrone (4-methylmethcathinone; «meow meow»):

chemical, pharmacological and clinical issues / F. Schifano, A. Albanese, S. Fergus [et al.] // *Psychopharmacology*. – 2010. – Vol. 214, № 3. – P. 593–602.

183. Schifano, F. Suspected and confirmed fatalities associated with mephedrone (4-methylmethcathinone, «meow meow») in the United Kingdom / F. Schifano, J. Corkery, A. H. Ghodse // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. 710–714.

184. Seely, K. A. Marijuana-based drugs: innovative therapeutics or designer drugs of abuse? / K. A. Seely, P. L. Prather, L. P. James [et al.] // *Mol. Interv.* – 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 36–51.

185. Shimizu, E. Combined intoxication with methylone and 5-MeO-MIPT / E. Shimizu, H. Watanabe, T. Kojima [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 31, № 1. – P. 288–291.

186. Simmler, L. D. Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro / L. D. Simmler, T. A. Buser, M. Donzelli [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 168, № 2. – P. 458–470.

187. Simolka, K. Analysis of synthetic cannabinoids in «spice-like» herbal highs: snapshot of the German market in summer 2011 / K. Simolka, R. Lindigkeit, H.-M. Schiebel [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2012. – Vol. 404, № 1. – P. 157–171.

188. Spiller, H. A. Clinical experience with and analytical confirmation of «bath salts» and «legal highs» (synthetic cathinones) in the United States / H. A. Spiller, M. L. Ryan, R. G. Weston [et al.] // *Clin. Toxicol. (Phila)*. – 2011. – Vol. 49, № 6. – P. 499–505.

189. Stellpflug, S. J. 2-(4-iodo-2,5dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl] ethanamine (25I-NBOMe): clinical case with unique confirmatory testing / S. J. Stellpflug, S. E. Kealey, C. B. Hegarty [et al.] // *J. Med. Toxicol.* – 2014. – Vol. 10, # 1. – P. 45–50.

190. The challenge of new psychoactive substances / UNODC. United Nations Office on Drugs and Crime. – Vienna, 2013. – 122 p.

191. Thompson, I. Randomised double-blind, placebo-controlled trial of the

effects of the «party pills» BZP/TFMPP alone and in combination with alcohol / I. Thompson, G. Williams, B. Caldwell [et al.] // *J. Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 24, № 9. – P. 1299–1308.

192. Torrance, H. The detection of mephedrone (4-methylmethcathinone) in 4 fatalities in Scotland / H. Torrance, G. Cooper // *Forensic. Sci. Int.* – 2010. – Vol. 202, № 1–3. – P. e62–e63.

193. Vandrey, R. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids) / R. Vandrey, K. E. Dunn, J. A. Fry [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2012. – Vol. 120, № 1–3. – P. 238–241.

194. Walker, D. Spicing up the military: use and effects of synthetic cannabis in substance abusing army personnel / D. Walker, C. Neighbors, T. Walton [et al.] // *Addict. Behav.* – 2014. – Vol. 39, № 7. – P. 1139–1144.

195. Weaver, M. F. Оценка и оказание помощи / M. F. Weaver, J. F. Hopper, E. W. Gunderson // *Вопросы наркологии.* – 2016. – № 1. – С. 76–96.

196. Wiegand, T. J. The toxicology investigators consortium case registry – the 2011 experience / T. J. Wiegand, P. M. Wax, T. Schwartz [et al.] // *J. Med. Toxicol.* – 2012. – Vol. 8, № 4. – P. 360–377.

197. Winstock, A. Two fatal intoxications with the new designer drug methedrone (4-methoxymethcathinone) / A. Winstock, G. Thelander, I. Nystrom [et al.] // *J. Anal. Toxicol.* – 2010. – Vol. 34, № 9. – P. 594–598.

198. Winstock, A. Mephedrone: still available and twice the price / A. Winstock, L. Mitcheson, J. Marsden // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376, № 9752. – P. 1537.

199. Winstock, A. Mephedrone, new kid for the chop? / A. Winstock, L. Mitcheson, P. Deluca [et al.] // *Addiction.* – 2011. – Vol. 106, № 11. – P. 154–161.

200. Winstock, A. Mephedrone: use, subjective effects and health risks / A. Winstock, L. Mitcheson, J. Ramsey [et al.] // *Addiction.* – 2011. – Vol. 106, № 11. – P. 1991–1996.

201. Winstock, A. R. Synthetic cannabis: a comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample / A. R. Winstock, M. J.

Barratt // *Drug Alcohol Depend.* – 2013. – Vol. 131, № 1–2. – P. 106–111.

202. Woo, T. M. «How high do they look?»: identification and treatment of common ingestions in adolescents / T. M. Woo, J. R. Hanley // *J. Pediatr. Health Care.* – 2013. – Vol. 27, № 2. – P. 135–144.

203. Wood, D. M. Case series of individuals with analytically confirmed acute mephedrone toxicity / D. M. Wood, S. Davies, S. L. Greene [et al.] // *Clin. Toxicol. (Phila).* – 2010. – Vol. 48, № 9. – P. 924–927.

204. Wood, D. M. Recreational use of mephedrone (4-methylmethcathinone, 4-MMC) with associated sympathomimetic toxicity / D. M. Wood, S. Davies, M. Puchnarewicz [et al.] // *J. Med. Toxicol.* – 2010. – Vol. 6, № 3. – P. 327–330.

205. Wood, K. E. Exposure to bath salts and synthetic tetrahydrocannabinol from 2009 to 2012 in the United States / K. E. Wood // *J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 163, № 1. – P. 213–216.

206. World drug report 2012 / United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). – New York, 2012. – 112 p.

207. World drug report 2012 / United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). – New York, 2013. – 151 p.

208. Young, A. C. Cardiotoxicity associated with the synthetic cannabinoid, K9, with laboratory confirmation / A. C. Young, E. Schwarz, G. Medina [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* – 2012. – Vol. 30, № 7. – P. 1320.e5–1320.e7.

209. Zawilska, J. B. Designer cathinones – an emerging class of novel recreational drugs / J. B. Zawilska, J. Wojcieszak // *Forensic. Sci. Int.* – 2013. – Vol. 231, № 1–3. – P. 42–53.

210. Zimmermann, U. S. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of «spice gold» / U. S. Zimmermann, P. R. Winkelmann, M. Pilhatsch [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2009. – Vol. 106, № 27. – P. 464–467.

**ПРИЛОЖЕНИЕ А. Методы диагностики и интенсивной терапии пациентов с острым отравлением
психоактивными веществами**

Таблица 1 – Шкала оценки тяжести состояния пациентов с острыми отравлениями (ЕАРССТ/ІРСS «Poisoning Severity Score»)

| Орган | Отсутствует 0 Симптомов Нет | Легкое 1 Симптомы слабые, быстро и спонтанно проходящие | Среднее 2 Выраженные или стойкие симптомы | Тяжелое 3 Тяжелые или угрожающие жизни симптомы |
|--------------------------------|--------------------------------------|---|--|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1. Мышечная система | - | Болезненность при дотрагивании или давлении. Слабая боль. Креатинфосфокиназа (КФК) 250–1500 МЕ/л. | Острый некроз скелетных мышц КФК= 1500–10 000 МЕ/л. Боль, ригидность, судороги фасцикуляция. | Острая боль, крайняя ригидность обширные судороги и фасцикуляция. Повышение внутреннего давления. Острый некроз скелетных мышц с осложнениями КФК>10000 МЕ/л. |
| 2. Местное воздействие на кожу | - | Ожоги первой степени. Раздражение. Покраснение или ожоги второй степени < 10 % поверхности тела. | Ожоги второй степени 10-50% поверхности тела (у детей: 10-30%) или ожоги третьей степени <2% поверхности тела. | Ожоги второй степени > 50% поверхности тела (у детей: >30%) или ожоги третьей степени >2% поверхности тела. |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------------------------------------|---|---|--|---|
| 3. Местное воздействие на глаза | - | Слезотечение слабый отек век. Раздражение. Краснота. | Сильное раздражение эрозия роговицы Мелкие (точечные) изъязвления роговицы | Изъязвление (неточечное) роговицы, прободение. Необратимое повреждение. |
| 4. Местные эффекты укусов и ужалений | - | Зуд. Местное опухание. Слабая боль. | Умеренная боль. Регионарное опухание всей конечности. | Очень сильная боль. Критическая локализация опухания, угрожающая дыхательным путям. Обширное опухание всей конечности и значительной части прилежащих областей. |
| 5. Сердечно-сосудистая система | - | Отдельные экстрасистолы. Слабая, быстро проходящая гипо/гипертензия. | Синусовая тахикардия (ЧСС 140-180). Синусовая брадикардия (частота сердечных сокращений [ЧСС] = 50-60). Частые экстрасистолы, фибрилляция/трепетание предсердий, предсердно-желудочковая блокада I-II степени удлинение интервалов QRS и QTc аномалии реполяризации. | Гипертензивный криз. Тяжелая синусовая брадикардия (ЧСС <40). Инфаркт миокарда. Тяжелая синусовая тахикардия (ЧСС = >180). Шок. Угрожающие жизни желудочковые аритмии предсердно-желудочковая блокада III степени асистолия. |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------------------------|---|--|--|---|
| 6. Метаболический баланс | - | Кратковременная гипертермия. Слабые нарушения кислотно-основного равновесия (HCO_3^- 15-20 или 30-40 ммоль/л рН 7.25-7.32 или 7.50-7.59). Слабая гипогликемия (50–70 мг/100 мл или 2.8–3.9 ммоль/л). Слабые нарушения электролитного и жидкостного баланса (K^+ 3.0–3.4 или 5.2–5.9 ммоль/л). | Ишемия миокарда. Гипо/гипертензия. Более длительная гипертермия. Нарушения баланса электролитов и жидкостей (K^+ 2.5– 2.9 или 6.0–6.9 ммоль/л). Нарушения кислотно-щелочного равновесия (HCO_3^- 10-14 или >40 ммоль/л. рН = 7.15-7.24 или 7.60-7.69). Гипогликемия (30–50 мг/ 100 мл или 1.7–2.8 ммоль/л). | Опасная гипо/гипертермия. Тяжелые нарушения баланса электролитов и жидкостей (K^+ <2.5 или >7.0 ммоль/л). Тяжелые нарушения кислотно-основного равновесия (HCO_3^- <10 ммоль/л рН <7.15 или >7.7). Тяжелая гипогликемия (<30 мг/100 мл или 1.7 ммоль/л). |
| 7. Печень | - | Минимальный подъем уровня сывороточных ферментов (аспартатаминотрансфераза [АСТ]. Аланинаминотрансфераза [АЛТ] = 2-5 норм) | Подъем уровня сывороточных ферментов (АСТ. АЛТ = 5–50 норм) но без диагностируемых биохимических (аммоний, факторы | Подъем уровня сывороточных ферментов (> 50 норм) или клинические признаки печеночной недостаточности или биохимические (аммоний, факторы свертывания). |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------|---|---|--|--|
| 8. Почки | - | Минимальная протеинурия/гематурия | свертывания) или клинических признаков дисфункции печени Массивная протеинурия/гематурия Дисфункция почек (олигурия полиурия. сывороточный креатинин - 200–500 мкмоль/л) | Почечная недостаточность (например анурия сывороточный креатинин > 500 мкмоль/л) |
| 9. Кровь | - | Слабый гемолиз Слабая метгемоглобинемия (metHb 10–30%) | Тромбоцитопения. Гемолиз. Лейкопения. Метгемоглобинемия (metHb 30–50 %). Анемия. Нарушения свертывания без кровотечений. | Тяжелая метгемоглобинемия (metHb - 50%). Тяжелые анемия, лейкопения, тромбоцитопения. Нарушения свертывания с кровотечением. Массивный гемолиз. |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------------------------------|---|---|---|---|
| 10. Желудочно-кишечный тракт | - | Раздражение. Ожоги первой степени. Рвота. Минимальное изъязвление в полости рта. Понос. Боль. Эндоскопия эритема. Отек. | Дисфагия. Боль. Ожоги первой степени критической локализации или второй и третьей степени на ограниченных участках. Понос. Сильная или упорная рвота. Эндоскопия чрезслизистые язвенные поражения. | Эндоскопия трансмуральные язвы. Массивное кровотечение прободение. Тяжелая дисфагия. Опоясывающие повреждения прободения. Более обширные ожоги второй и третьей степени. |
| 11. Дыхательная система | - | Слабая одышка. Раздражение. Слабый бронхоспазм. Рентгенограмма грудной клетки anomальная, со слабыми симптомами или без них. Кашель. Слабый бронхоспазм. | Рентгенограмма грудной клетки anomальная с умеренной симптоматикой. Бронхоспазм. Упорный кашель. Стридор. Гипоксемия, требующая оксигенотерапии. Одышка. | Рентгенограмма грудной клетки anomальная с тяжелыми симптомами. Выраженная дыхательная недостаточность (из-за тяжелого бронхоспазма, обструкции дыхательных путей, отека легких, респираторного дистресс-синдрома взрослых, пневмонита пневмонии пневмоторакса). |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---------------------|---|---|--|---|
| 12. Нервная система | - | <p>Беспокойство. Парестезия. Сонливость, головокружение, шум в ушах. Слабые экстрапирамидные симптомы. Атаксия. Слабые расстройства зрения и слуха. Холинергические/антихолинергические симптомы.</p> | <p>Выраженные экстрапирамидные симптомы. Обморок с адекватной реакцией на боль. Нечастые генерализованные или парциальные эпилептические припадки. Существуют холинергические/антихолинергические симптомы. Спутанность сознания возбуждение галлюцинации, делирий. Расстройства зрения и слуха. Местный паралич не затрагивающий жизненно важных функций. Короткое апноэ брадипноэ.</p> | <p>Крайнее возбуждение. Глубокая кома с неадекватной или отсутствующей реакцией на боль. Частые генерализованные припадки, эпилептический статус, опистотонус. Угнетение и недостаточность дыхания. Слепота, глухота. Генерализованный паралич затрагивающий жизненно важные функции.</p> |

Таблица 2 – Шкала комы Глазго

| Признак | Описание теста | Баллы |
|--|---|-------|
| 1. Открывание глаз: | | |
| Спонтанное | | 4 |
| На речь | | 3 |
| На боль | Надавливание на точку выхода надглазничного нерва или ноготь | 2 |
| Отсутствует | | 1 |
| 2. Вербальная реакция | | |
| Спутанность | Речь сохранна (говорит предложениями, но дезориентирован в месте и времени) | 4 |
| Ориентирован | Может назвать больницу, где он находится, день, месяц, год | 5 |
| Бессвязные | Отвечает отдельными словами, а не предложениями | 3 |
| Нечленораздельные звуки | | 2 |
| Отсутствует | | 1 |
| 3. Двигательная реакция | | |
| Выполняет инструкции | Может поднять и удерживать руки или ноги | 6 |
| Локализует боль | Тянется к месту нанесения болевого раздражения, пытается оттолкнуть руку врача (например, при давлении на точку выхода надглазничного нерва поднимает руку выше подбородка) | 5 |
| Отдергивает руку | Надавливание на ногтевое ложе вызывает отдергивание руки | 4 |
| Сгибательная реакция | Надавливание на ногтевое ложе вызывает сгибание руки в локте, иногда сопровождающееся сжатием кисти в кулак | 3 |
| Разгибательная реакция | Надавливание на ногтевое ложе вызывает разгибание руки в локте, обычно сопровождающееся сжатием кисти | 2 |
| Отсутствует | Не реагирует на адекватные болевые стимулы | 1 |
| Суммарный балл | | 3-15 |
| Примечание: соответствие между уровнем сознания и оценкой по шкале комы Глазго – ясное сознание 15; оглушение 13-14; сопор 9-12; кома 3-8. | | |

Таблица 3 – Шкала Ричмонда

| Баллы | Термин | Описание |
|-------|------------------------|---|
| +4 | Агрессивен | Больной агрессивен, воинственен, представляет непосредственную опасность для медицинского персонала |
| +3 | Крайне возбужден | Тянет или удаляет трубки и катетеры или имеет агрессивное поведение по отношению к медицинскому персоналу |
| +2 | Возбужден | Частые нецеленаправленные движения и/или десинхронизация с аппаратом ИВЛ |
| +1 | Беспокоен | Взволнован, но движения не энергичные и не агрессивные |
| 0 | | Бодрствует, спокоен, внимателен |
| -1 | Сонлив | Потеря внимательности, но при вербальном контакте не закрывает глаза дольше 10 секунд |
| -2 | Легкая седация | При вербальном контакте закрывает глаза меньше, чем через 10 секунд |
| -3 | Умеренная седация | Любое движение (но не зрительный контакт), в ответ на голос |
| -4 | Глубокая седация | Никакой реакции на голос, но есть какие-либо движения на физическую стимуляцию |
| -5 | Отсутствие пробуждения | Никакой реакции на голос и физическую стимуляцию |

Таблица 4 – Схема интенсивной терапии пациентов с острым отравлением психоактивными веществами в группе сравнения

| Тяжесть отравления | Госпитальный период |
|--------------------|---|
| 1 | 2 |
| Легкая степень | <ul style="list-style-type: none"> – Промывание желудка, энтеросорбенты (при пероральном приеме психоактивных веществ) – Sol. Diazepamі 0,03 мг/кг/сут или – Sol. Haloperidoli 0,14 мг/кг/сут, (по показаниям) – Форсированный диурез (в отдельных случаях) – Кристаллоиды 36 мл/кг/сут |
| Средняя степень | <ul style="list-style-type: none"> – Промывание желудка, энтеросорбенты (при пероральном приеме психоактивных веществ) – Sol. Haloperidoli 0,28 мг/кг/сут, (по показаниям) – Sol. Diazepamі 0,05 мг/кг/сут или – Глюкоза 6 мл/кг/сут – Коррекция электролитного баланса – Кислородотерапия (ингаляция) – Витаминотерапия – Кристаллоиды 30 мл/кг/сут – Форсированный диурез (в отдельных случаях) |
| Тяжелая степень | <ul style="list-style-type: none"> – Промывание желудка, энтеросорбенты (при пероральном приеме психоактивных веществ) – Sol. Thiopentali natrii 14,3 мг/кг/сут – Sol. Diazepamі 0,07 мг/кг/сут – Sol. Haloperidoli 0,71 мг/кг/сут – Глюкоза 6 мл/кг/сут – Кислородотерапия (ингаляция/вентиляция) – Вазопрессорная поддержка: Sol. Noradrenalini 0,32 мкг\кг\мин в/в – Коллоиды $18,0 \pm 0,07$ мл/кг/сут; – Кристаллоиды 30 мл/кг/сут |