



Острые отравления метадонном у детей: диагностика и лечение

М. А. УДАЛЬЦОВ¹, К. В. ПШЕНИСНОВ², Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ², В. А. КАЗИАХМЕДОВ^{1,2}

¹ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н. Ф. Филатова» КЗ Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, РФ

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ Отравления метадонном – одна из наиболее частых причин неблагоприятных исходов у детей.

Цель: изучить особенности течения и интенсивной терапии при отравлениях метадонном у детей.

Материал и методы. Обследовано 30 детей. Средний возраст 16 (15–17) лет. Длительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составила 3 (1,5–4,0) сут.

Результаты. Наиболее частыми клиническими проявлениями отравлений метадонном были кома (40%), острая дыхательная недостаточность (70%), снижение температуры тела (57%) и миоз (100%). Индекс оксигенации при поступлении составил 4,5 у. е. У 37% пациентов имел место выраженный лактат-ацидоз. Объем инфузии в 1-е сут составил 143 (124–165) % от расчетной потребности в жидкости. Искусственная вентиляция легких потребовалась 21 (70%) ребенку. Установлена отрицательная корреляция между длительностью лечения в ОРИТ, оценками по шкале ком Глазго ($R = -0,41; p < 0,05$), Глазго-Питтсбург ($R = -0,52; p < 0,05$) и концентрацией мочевины в крови в 1-е сут ($R = 0,44; p < 0,05$).

Заключение. Основными критериями, определяющими тяжесть состояния пациентов с острыми отравлениями метадонном, являются уровень угнетения сознания, наличие дыхательной и почечной недостаточности.

Ключевые слова: отравление, метадон, дети, кома, острый респираторный дистресс, исход

Для цитирования: Удальцов М. А., Пшениснов К. В., Александрович Ю. С., Казиахмедов В. А. Острые отравления метадонном у детей: диагностика и лечение // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 31-39. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-31-39

Acute methadone poisoning in children: diagnosis and treatment

M. A. UDALTSOV¹, K. V. PSHENISNOV², YU. S. ALEKSANDROVICH², V. A. KAZIAKHMEDOV^{1,2}

¹N. F. Filatov Children City Hospital no. 5, Saint-Petersburg Health Committee, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT Methadone poisoning is one of the most common causes of unfavorable outcomes in children.

The objective is to identify specific parameters of the course and intensive care for methadone poisoning in children.

Subjects and methods. 30 children were examined. The average age made 16 (15–17) years. The duration of treatment in ICU was 3 (1.5–4.0) days.

Results. The most frequent clinical manifestations of methadone poisoning included coma (40%), acute respiratory failure (70%), low body temperature (57%), and myosis (100%). By the admission, the oxygenation index was 4.5 r.u. 37% of patients had pronounced lactate acidosis. On day 1, the volemic support made 143 (124–165)% of the estimated fluid demand. 21 (70%) children needed artificial pulmonary ventilation. The negative correlation was established between treatment duration in ICU, Glasgow coma scale ($R = -0.41; p < 0.05$), Glasgow-Pittsburgh coma scale ($R = -0.52; p < 0.05$) and urea concentration in blood within the first 24 hours ($R = 0.44; p < 0.05$).

Conclusion. The main criteria determining the severity of the state of patients with acute methadone poisoning include the level of depression of consciousness, the presence of acute respiratory and renal failure.

Key words: poisoning, methadone, children, coma, acute respiratory distress, outcome

For citations: Udaltsov M.A., Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Kaziaxmedov V.A. Acute methadone poisoning in children: diagnosis and treatment. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 5, P. 31-39. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-31-39

Для корреспонденции:

Пшениснов Константин Викторович
E-mail: Psh_k@mail.ru

Correspondence:

Konstantin V. Pshenisnov
Email: Psh_k@mail.ru

В настоящее время во всем мире отмечается рост нелегального использования метадона как лекарственного и наркотического средства, в связи с чем растет число пациентов с тяжелыми отравлениями этим синтетическим опиоидом. Злоупотребление метадонном приводит к развитию толерантности, психической, а затем и физической зависимости, при которой первичное влечение к наркотику дополняется вторичным влечением, обусловленным абстинентными симптомами [9].

Отравления метадонном являются потенциально опасными для жизни и могут стать причиной развития критических состояний и летального исхода [10, 11]. По данным Американской ассо-

циации токсикологических центров, за период с января 2000 г. по декабрь 2008 г. зарегистрировано 30 000 случаев употребления метадона, при этом 2 186 пациентов были в возрасте до 6 лет и 20 из них скончались [5].

Марсельским центром отравлений в период с апреля 2008 г. по апрель 2014 г. зарегистрировано 87 случаев непреднамеренных отравлений метадонном у детей в возрасте от 0 до 18 лет с пятью летальными исходами [19].

По мнению С. Ю. Мохначева и Е. В. Ширяевой (2007), злоупотребление метадонном – одна из самых тяжелых форм опиоидной зависимости с быстрым развитием симптомов, которая с трудом поддается

лечению [8]. Один из наиболее опасных для жизни эффектов метадона – аритмогенные свойства, которые могут стать причиной тяжелых жизнеугрожающих нарушений ритма сердца с развитием транзиторной ишемии миокарда или синдрома Такоубо [13]. Кроме этого, нельзя не отметить и такие негативные отдаленные последствия отравлений метадонном, как тугоухость [4].

Метадон (6-диметиламино-4,4-дифенил-3-гептанон) является синтетическим заменителем опиоидных алкалоидов (синтетическим опиоидом), который в 1937 г. был синтезирован в Германии из диметиламин-2-хлорпропана и дифенилацетонитрила в качестве заменителя морфина и получил название «долофин» (dolor-от англ. «боль», fin-от франц. «утолять»). Впоследствии для его получения стали использовать дифенилбутансульфоокислоту.

Являясь относительно дешевым и простым соединением для промышленного синтеза, он стал применяться в качестве замены более дорогого морфина для лечения интенсивной боли. Уже в 1940-х годах он был запущен в массовое производство под торговым названием «Амидон», главным преимуществом которого, в отличие от морфина, была способность проявлять свое действие даже при пероральном применении [4, 5].

После Второй мировой войны технология синтеза метадона стала доступной для других стран, и с 1954 г. препарат стал известен под названием «Метадон», а в 1964 г. сотрудники Рокфеллеровского института медицинских исследований V. Dole и M. Nyswander предложили использовать его для заместительной терапии героиновой наркомании. Кроме этого, метадон широко применяется в лечебной практике для лечения хронической боли у онкологических пациентов. Существует ряд доказательств того, что метадон играет существенную роль в купировании нейропатической боли злокачественного происхождения [18].

Несмотря на достаточно широкое применение метадона в зарубежной клинической практике для купирования боли, опыт его применения у детей крайне ограничен, а работы, посвященные изучению особенностей течения отравлений метадонном в педиатрической практике, носят единичный и описательный характер, при этом в отечественной литературе они вообще отсутствуют, что и послужило основанием для настоящего исследования.

Цель: изучить особенности клинико-лабораторного статуса и мероприятий интенсивной терапии у детей с отравлениями метадонном тяжелой степени.

Материалы и методы

Обследовано 30 детей с острыми отравлениями метадонном тяжелой степени, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии Детской городской клинической больницы № 5 им. Н. Ф. Филатова в период с 2013 по 2018 г. Средний возраст детей составил 16 (15–17) лет.

Максимальное количество отравлений метадонном было у детей подросткового возраста – 27 (90%), однако в исследование также вошли данные о 3 (10%) детях младше 3 лет, минимальный возраст составил 2 месяца жизни. Чаще всего отравления отмечались у мальчиков (70% против 30%). В 80% случаев метадон употребляли перорально, в остальных случаях (20%) – интраназально. Точная доза и состав токсиканта (рацемическая смесь, R-метадон) неизвестны, поскольку он применялся без назначения врача. Во всех случаях, кроме одного (со слов пострадавших), токсикант употребляли впервые.

Отравления чистым метадонном диагностированы у 21 (70%) ребенка, отравление несколькими токсикантами – в 30% случаев. Из них в 6,7% случаев выявлен тетрагидроканнабиол, в 13,3% – амфетамин, в 6,7% – этанол и в 3,3% случаев – комбинация 3,4-метилендиоксиамфетамина, альфа-пирролидинопентиофенона и тетрагидроканнабинола.

Среднее время от момента отравления до поступления в стационар составило 3,5 (1,5–9) ч. Длительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) была равна 3 (1,5–4) сут, а в стационаре – 7,5 (5–10) сут. В 57% случаев длительность пребывания в ОРИТ не превышала 3 сут, а в стационаре – 10 (73%) сут.

Всем пациентам при поступлении проводили клинико-лабораторное обследование, включавшее оценку газового состава и кислотно-основного состояния крови, клинический и биохимический анализы крови, исследование коагулограммы, токсико-химическое исследование мочи на наличие метаболитов метадона, количественная оценка концентрации токсиканта не выполнялась.

В дальнейшем все анализы проводили ежедневно. По показаниям выполняли инструментальные исследования: компьютерную томографию головного мозга, нейросонографию, рентгенограмму органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ЭКГ-мониторинг. При подозрении на аспирационный синдром проводили фибробронхоскопию.

Для оценки степени угнетения сознания использовали шкалы Глазго, Глазго-Питтсбург и FOUR. Для оценки степени выраженности полиорганной недостаточности применяли шкалы PEMOD и PELOD [1].

Для верификации диагноза «острый респираторный дистресс-синдром» рассчитывали индекс оксигенации.

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», США). Учитывая, что данные не соответствовали закону о нормальном распределении, сравнение значений количественных признаков двух независимых выборок выполнено с помощью критерия Манна – Уитни. Сравнение значений качественных переменных проводили попарно с помощью точного критерия Фишера. Для анализа связи между переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена.

на. За критический уровень значимости принято значение $p < 0,05$. Данные анализа представлены в абсолютных значениях, процентах, в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей.

Результаты исследования

Средняя оценка по шкале Глазго при поступлении составила 11 (6–12) баллов, при этом у 12 (40%) пациентов она была менее 9 баллов, а у 3 (10%) – равна 3 баллам. На 3-и сут она составила 14 (13–15) баллов, при этом у 1 (3%) пациента она была равна 6 баллам, на 5–10-е сут – 15 баллов.

Оценка по шкале Глазго-Питтсбург при поступлении была равна 23 баллам (17–26), у 2 (20%) пациентов она была менее 14 баллов, на 3-и сут – 30 (27–32) баллов, на 5-е сут – 34 (32–35) балла, на 10-е сут – 35 баллов. Оценка уровня сознания по шкале FOUR при поступлении составила 10 (7–12) баллов. У 12 (40%) пациентов она была менее 8 баллов, что соответствовало коме. У 3 (20%) детей она была равна 2 баллам и у 1 (3%) составила 0 баллов. На 3-и сут средняя оценка была равна 15 (13–16) баллам, а на 5–10-е сут – 16 баллам.

Оценка по шкале REMOD при поступлении составила 2 (1–6) балла, на 3-и сут – 0 (0–1) баллов, на 5–10-е сут – 0 баллов. Вероятность смерти у 25 пациентов (83% случаев) составила $< 10\%$, у 4 пациентов (13% случаев) $< 20\%$, у 1 (3% случаев) – 22%. Оценка по шкале PELOD в 1-е сут была равна 2 (0–11), в последующем составила 0 баллов. Время от момента отравления до восстановления сознания составило 29 (20–56) ч. Следует отметить, что, несмотря на тяжесть отравления, среднее время восстановления сознания у большинства детей составило всего лишь 28 (20,5–67,5) ч при условии максимально раннего поступления в стационар и адекватной терапии на догоспитальном этапе.

Наиболее частыми клиническими проявлениями отравлений метадонотом тяжелой степени были угнетение сознания до уровня комы (40%), острая дыхательная недостаточность (70%), снижение температуры тела (57%) и миоз, который выявлен в 100% случаев (табл. 1).

Следует отметить, что, хотя патогномичные симптомы при отравлении метадонотом отсутствуют, сочетание указанных признаков позволяет заподозрить острое отравление рассматриваемым токсикантом при комах неясного генеза и начать лечение, направленное на стабилизацию жизненно важных функций.

У 17 (57%) пациентов при поступлении отмечалось снижение температуры тела, средние показатели составили 36,5 (36,4–36,6) °C. Показатели SpO₂ при поступлении составили 94 (80–99) % на фоне проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Среднее значение индекса оксигенации при поступлении было равно 4,5, причем у 2 (6,7%) детей – 8 и 10, что свидетельствовало о наличии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) средней

Таблица 1. Клинические проявления отравления метадонотом тяжелой степени при поступлении в стационар

Table 1. Clinical manifestations of severe methadone poisoning by the admission to hospital

Клинические проявления	Количество	
	абс.	%
Сопор, кома	12	40
Миоз	30	100
Мышечная гипотония	12	40
Снижение температуры тела	17	57
Аспирация желудочным содержимым	5	17
Острая дыхательная недостаточность	21	70
Отек головного мозга	1	3
Нарушение сердечно-сосудистой деятельности	1	3

степени тяжести, у 1 (3,3%) пациента достигло 17, что является абсолютным критерием ОРДС тяжелой степени (рис. 1).

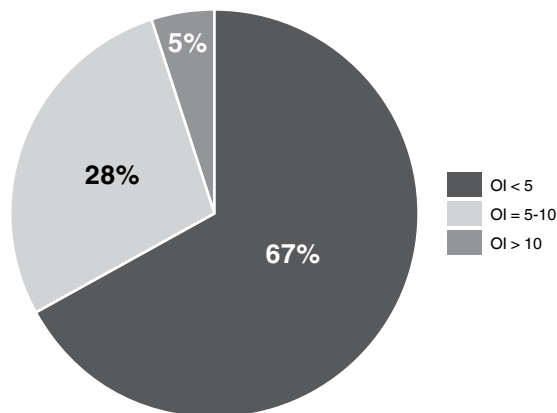


Рис. 1. Показатели индекса оксигенации при поступлении

Fig. 1. Oxygenation index by the admission

Показатели клинико-лабораторного статуса представлены в табл. 2.

Обращает на себя внимание, что более чем у 35% пациентов имел место выраженный лактацидоз, свидетельствующий о перенесенной гипоксии тяжелой степени (рис. 2).

Среднее число тромбоцитов составило $184 \times 10^9/\text{л}$ (152–238). Тенденция к тромбоцитопении отмечалась у 7 (23%) пациентов без проявления геморрагического синдрома с дальнейшим восстановлением без проведения терапии (рис. 3).

Кроме этого, при исследовании показателей коагулограммы отмечены уменьшение протромбинового индекса и увеличение международного нормализованного отношения. На фоне комплексной патогенетической терапии с применением гепатопротекторов выявлена нормализация показателей гемостаза.

Увеличение ферментативной активности трансаминаз отмечалось через 24–36 ч после поступле-

Таблица 2. Показатели клинико-лабораторного обследования

Table 2. Results of clinical and laboratory tests

Показатель	Поступление	3-и сут	5-е сут
Оценка по шкале ком Глазго, баллы	11 (6–12)	14 (13–15) ^a	15 (14–15) ^{6,а}
Оценка по шкале Глазго-Питтсбург, баллы	23 (17–26)	30 (27–32) ^a	34 (32–35) ^{6,а}
Оценка по шкале FOUR, баллы	10 (7–12)	15 (13–16) ^a	16 (15–16) ^{6,а}
Оценка по шкале PELOD, баллы	2 (0–11)	0 ^a	0 ^a
Оценка по шкале REMOD, баллы	2 (1–6)	0 (0–1) ^a	0
Температура тела, °C	36,5 (36,4–36,6)	36,9 (36,6–37,5) ^a	36,7 (36,6–37,2) ^a
SpO ₂ , %	92 (80–99)	99 (99–100) ^a	99 (96–100) ^a
СОЭ, мм/ч	5 (3–5)	7а (5–14)	20 (14–21) ^a
Количество тромбоцитов, × 10 ⁹ /л	272 (217–301)	176а (152–238)	200 (184–211)
pH	7,2 (7,1–7,3)	7,4а (7,38–7,45)	7,37в (7,36–7,44)
Концентрация лактата в крови, ммоль/л	3,1 (1,9–5,8)	1,3а (1,0–1,9)	1,4в (1,2–2,0)
SpO ₂ /FiO ₂	285 (250–333)	435а (330–476)	464в (457–476)
Концентрация глюкозы в крови, ммоль/л	8,9 (6,7–11,9)	5,8а (5,4–6,6)	5,8в (5,6–6,1)
Концентрация альбумина в крови, г/л	43 (41,5–47,0)	35,5а (34,2–37,5)	35,5 (32,4–38,0)
КФК	250 (146–411)	423а (335–1 041)	629 (571–1 887)
МНО	1,19 (1,13–1,35)	1,33 (1,13–1,47)	1,31 (1,18–1,38)
Протромбиновый индекс, %	82 (69–95)	68,5 (58–94)	79 (64–93)
Фибриноген, г/л	3,2 (2,8–4)	6а (3,9–8,0)	9,6 (8,8–11,0)
Концентрация билирубина в крови,	8,5 (5,4–14,9)	17,5а (13,0–34,7)	15,2 (12,6–26,4)
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	19,5 (13–28)	20,8 (14–54)	33,1 (20,0–49,8)
Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л	35 (27–61)	37,8 (25–69)	52,7 (33–85)

Примечание: ^a – различия статистически значимы по сравнению с 1-ми сут ($p < 0,05$); ⁶ – различия статистически значимы по сравнению с 3-ми сут ($p < 0,05$); ^в – различия статистически значимы по сравнению с 1-ми сут ($p < 0,05$)

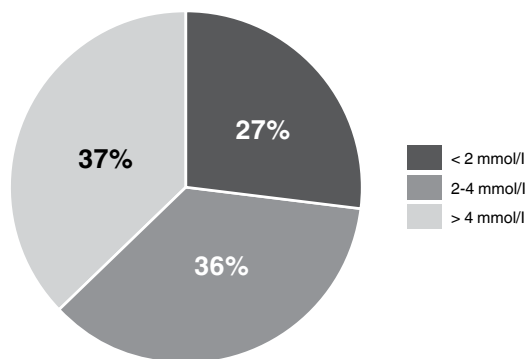


Рис. 2. Концентрация лактата при поступлении
Fig. 2. Lactate concentration by the admission

ния, при этом показатели в динамике постепенно увеличивались с максимальным пиком на 3-и сут, что было обусловлено токсическим поражением печени.

Мероприятия интенсивной терапии включали волемическую и респираторную поддержку, удаление токсиканта и симптоматическую терапию.

Объем волемической нагрузки в 1-е сут был равен 3 440 (3 120–3 960) мл, что составило 143 (124–165) % от расчетной потребности в жидкости. Суточный гидробаланс составил 86 (66–106) % от введенного объема, почасовой темп диуреза был

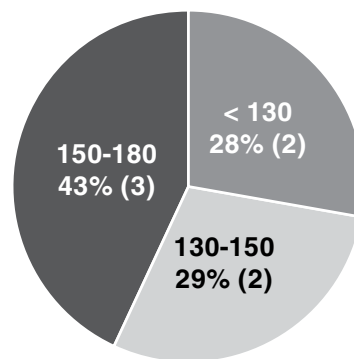


Рис. 3. Количество тромбоцитов при отравлениях метадонном тяжелой степени
Fig. 3. Thrombocyte levels in severe methadone poisoning

равен 2,1 (1,4–2,6) мл · кг⁻¹ · ч⁻¹. В последующие сутки жидкость вводили в объеме расчетной потребности. Проведение инфузионной терапии в режиме гипергидратации сразу после поступления в ОРИТ было направлено на улучшение системного кровотока и максимально быструю элиминацию метаболитов метадона из организма ребенка.

Гемодинамические нарушения при поступлении отмечены только у 1 пациента в виде развития асистолии, были проведены реанимационные мероприятия с восстановлением синусового

ритма, в последующем с благоприятным исходом без неврологических осложнений. Среднее артериальное давление при поступлении составило 84 (77–93) мм рт. ст. Инотропную и вазопрессорную поддержку не применяли.

Инвазивную ИВЛ проводили 21 (70%) ребенку. Средняя длительность ИВЛ составила 54 ч. В 93,3% случаев использовали синхронизированную перемежающуюся принудительную ИВЛ (SIMV). Фракция кислорода в кислородо-воздушной смеси не превышала 0,38 (0,3–0,4); $V_t = 7$ (6–8) мл/кг, PEEP = 5 (3–5) см H_2O , PIP = 14 (12–14) см H_2O . Экстубацию выполняли после восстановления адекватного самостоятельного дыхания. У 12 (40%) детей она была выполнена через 19,5 (13–22) ч, у 8 (26,7%) через 54 (52–60) ч и у 1 (3,3%) ребенка через 150 ч.

Осложненное течение острых отравлений метадонном тяжелой степени имело место у 21 (70%) пациента. Наиболее частыми осложнениями были аспирационный синдром и пневмония, которые диагностированы у 5 (23,8%) детей (табл. 3). Синдром позиционного сдавления был диагностирован всего лишь в одном случае.

Таблица 3. Осложнения при отравлениях метадонном тяжелой степени

Table 3. Complications in severe methadone poisoning

Осложнение	Количество	
	абс.	%
Аспирация желудочным содержимым	5	16
Пневмония	4	13
Пневмоторакс, пневмомедиастинум	1	3
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	2	7
Отек головного мозга	1	3
Токсические поражения печени	9	30
Острая почечная недостаточность	1	3
Синдром позиционного сдавления	1	3

У 27 (90%) детей исходы отравления были благоприятными, в 1 (3,3%) случае у ребенка развилась энцефалопатия смешанного генеза. Летальные исходы были лишь у 2 (6,7%) пациентов, при этом они были обусловлены прогрессированием острой сердечной и почечной недостаточности в соматогенную фазу отравления.

В большинстве случаев пациенты поступали в стационар в ближайшие 6 ч после отравления, однако в ряде случаев в более поздние сроки, что ассоциировалось с неблагоприятным исходом заболевания. В частности, установлена положительная корреляционная зависимость между временем экспозиции токсиканта и оценкой по шкале ком Глазго в 1-е сут ($R = 0,5; p < 0,05$).

Длительность терапии в ОРИТ определялась степенью поражения центральной нервной системы и почек, что подтверждалось наличием корреляционных зависимостей между сроками лечения в ОРИТ,

оценками по шкале ком Глазго ($R = -0,41; p < 0,05$), Глазго-Питтсбург ($R = -0,52; p < 0,05$) и концентрацией мочевины в крови ($R = 0,44; p < 0,05$). Графики рассеяния, демонстрирующие указанные корреляционные зависимости, представлены на рис. 4.

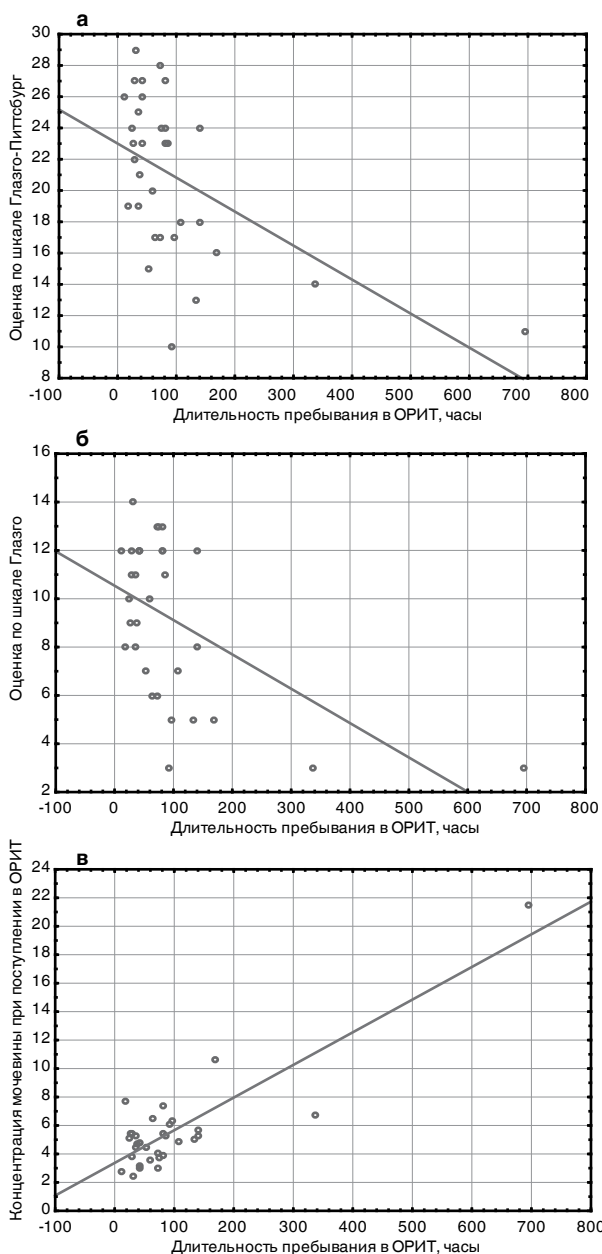


Рис. 4. Зависимость между длительностью терапии в ОРИТ и клинико-лабораторным статусом пациента

а) оценка по шкале Глазго-Питтсбург и длительность лечения в ОРИТ; б) оценка по шкале ком Глазго и длительность лечения в ОРИТ; в) концентрация мочевины при поступлении и длительность лечения в ОРИТ

Fig. 4. Correlation between duration of treatment in ICU and clinical laboratory status of the patient

а) Assessment as per Glasgow-Pittsburgh scale and duration of treatment in ICU; б) Assessment as per Glasgow coma scale and duration of treatment in ICU; в) Urea level by the admission and duration of treatment in ICU

Обсуждение результатов

Отравления ядовитыми средствами и лекарственными препаратами являются одной из наиболее серьезных проблем в интенсивной терапии у детей, поскольку рассматриваемые жизнеугрожающие состояния наиболее часто являются причиной угнетения сознания и развития синдрома полиорганной дисфункции как в токсикогенную, так и в соматическую фазу отравления [14, 23].

А. Hosseininasab et al. продемонстрировали, что одним из основных предрасполагающих факторов к отравлению метадон у детей является наличие в их окружении кого-либо из взрослых, страдающих наркотической зависимостью, при этом уровень образования родителей не имеет решающего значения [15]. Они установили, что наиболее часто отравления метадон у детей встречаются в возрасте $3,9 \pm 2,4$ года, при этом практически в 60% случаев отменяются у мальчиков. Авторы полагают, что чаще всего метадон попадает в организм ребенка случайно. Однако в нашем исследовании продемонстрировано, что чаще всего отравления метадон встречаются у подростков; при этом в 80% случаев его употребляют перорально вместе с другими депримирующими веществами с целью получения наркотического эффекта. Отравления у детей младше 3 лет крайне редки и чаще всего обусловлены его поступлением в организм ребенка на фоне грудного вскармливания или случайно. В частности, в нашей практике был случай отравления метадон ребенка двух месяцев, который получал грудное молоко от матери, страдающей наркоманией. Нередко отравления метадон являются и следствием длительной терапии с целью устранения длительно сохраняющейся интенсивной боли и лечения абстинентного синдрома у новорожденных, хотя в нашем отделении такие случаи отсутствовали [14, 20].

Особого внимания заслуживает диагностика и дифференциальная диагностика острых отравлений метадон у детей. К сожалению, в большинстве случаев имеющаяся клиничко-лабораторная симптоматика является неспецифичной и не позволяет с высокой долей вероятности говорить о наличии отравления именно этим токсическим веществом, поскольку патогномичные симптомы в данном случае отсутствуют [12, 16, 17, 22]. Наиболее частыми причинами поступления детей в стационар были внезапное угнетение сознания и расстройства дыхания, которые в отдельных случаях могут стать причиной остановки кровообращения. В нашем исследовании сердечно-легочную реанимацию на догоспитальном этапе проводили 2 пациентам. Следует отметить, что именно развитие синдрома полиорганной недостаточности в постреанимационном периоде является основным фактором, определяющим высокую вероятность неблагоприятного исхода [12, 16].

Нами установлено, что чаще всего при поступлении у детей с отравлениями метадон тяжелой степени отмечаются угнетение сознания до уровня

комы, острая дыхательная недостаточность, снижение температуры тела и миоз. Именно наличие указанных признаков позволяет заподозрить отравление метадон и начать целенаправленную патогенетическую и симптоматическую терапию. У 10% детей отмечались признаки ОРДС средней и тяжелой степени на фоне перенесенной смешанной гипоксии тяжелой степени, что подтверждается наличием выраженного лактат-ацидоза, который имел место более чем в 35% случаев. Одними из наиболее частых клинических проявлений при отравлении метадон являются тромбоцитопения, наличие гипокоагуляции тяжелой степени по данным коагулограммы и увеличение ферментативной активности печеночных ферментов в соматогенную фазу отравления, что является маркером перенесенной гипоксии и тяжелого поражения печени в структуре синдрома полиорганной дисфункции.

Аналогичные результаты получены и в других исследованиях, посвященных изучению клинических проявлений острых отравлений метадон у детей [12, 16, 17, 22]. Р. Kashani et al. продемонстрировали, что миоз отмечается более чем в 70% случаев, а нарушения дыхания, сопровождающиеся развитием выраженного цианоза, встречаются приблизительно в 30% случаев отравлений метадон [17]. S. Jabbehdari et al. среди наиболее частых клинических находок при отравлениях метадон у детей отмечали сонливость (75%), миоз (68%), рвоту (61%), частое поверхностное дыхание (57%) и апноэ (40%). По данным лабораторных и инструментальных исследований, в 69% случаев отмечался ацидоз и более чем в 55% – лейкоцитоз. Одним из наиболее значимых клинических проявлений было и увеличение интервала QT по данным электрокардиографии, которое встречалось в 23,8% случаев [16]. М. R. Sharif et al. (2015) в большинстве случаев выявляли при поступлении сонливость (91,4%), миоз (75,9%), рвоту (69,0%), неэффективное дыхание (62,1%), апноэ (53,4%), цианоз (43,1%), судороги (8,6%), атаксию (6,9%) и делирий (3,4%) [22].

Таким образом, угнетение сознания в сочетании с миозом и тяжелыми расстройствами дыхания являются наиболее частыми клиническими проявлениями тяжелых отравлений метадон, что необходимо учитывать при оказании помощи детям, поступающим в стационар по экстренным показаниям. Нельзя не отметить и то, что ранняя диагностика и адекватная патогенетическая терапия позволяют значительно улучшить исходы заболевания, что подтверждается работами других авторов [12, 16].

Мероприятия интенсивной терапии при отравлениях метадон тяжелой степени у детей должны обязательно включать респираторную и волемическую поддержку, удаление токсиканта и симптоматическое лечение [2, 7]. В нашем исследовании продемонстрировано, что инфузионная терапия в режиме гипергидратации (125–150% от расчетной потребности в жидкости) является эффективной и безопасной терапевтической стратегией, позволяющей устранить яв-

ления системной гипоперфузии и максимально быстро удалить метаболиты метадона из организма ребенка.

Применение инотропных и вазопрессорных препаратов при отравлениях метадоном у детей требуется крайне редко и, как правило, необходимо у пациентов с синдромом полиорганной дисфункции, перенесших сердечно-легочную реанимацию на догоспитальном этапе.

Проведение инвазивной ИВЛ является обязательным элементом лечения отравлений метадоном тяжелой степени, особенно если пациент перенес тяжелую гипоксию, находится в коме и у него есть проявления ОРДС средней или тяжелой степени. Однако следует помнить, что длительная неоправданная ИВЛ может стать причиной развития различных, в том числе и инфекционных осложнений, поэтому сразу после восстановления адекватного самостоятельного дыхания пациент должен быть экстубирован. При необходимости длительной ИВЛ следует использовать протективные режимы респираторной поддержки.

Рутинное применение налоксона в качестве антидота метадона при тяжелых отравлениях мы считаем неоправданным, поскольку он обладает кратковременным эффектом и сразу после его отмены возможно прогрессирование клинической симптоматики отравления. Учитывая, что метадон имеет длительный период полувыведения (около 55 ч при однократном приеме), требуется длительное назначение налоксона, однако его максимальный терапевтический эффект будет достигнут только после полной элиминации метаболитов метадона из организма ребенка [16]. Обсуждая эффективность и безопасность применения налоксона при отравлениях метадоном у детей, нельзя не отметить и результаты исследования S. H. R. Shakeri et al., где было показано, что после введения налоксона отмечаются такие побочные эффекты, как головная боль (45%), тошнота (20%), ажитация (20%), боли в животе (20%) и др. В 10% случаев отмечались панические атаки, обусловленные страхом близкой смерти [21]. О побочных эффектах налоксона и его низкой терапевтической эффективности, особенно при использовании на догоспитальном этапе, свидетельствуют работы отечественных авторов. В частности, Г. А. Ливанов и др. (2017) отметили, что при использовании метадона возможны такие побочные эффекты, как расстройства гемодинамики, гипотермия, увеличение потребности в кислороде и повторное угнетение дыхания в связи с коротким периодом полувыведения препарата. Кроме этого, после применения налоксона могут развиваться ОРДС, артериальная гипертензия и аритмии [6]. Поэтому мы полагаем, что применение налоксона, особенно на фоне тяжелой гипоксии, категорически противопоказано на догоспитальном этапе и может использоваться как адьювантная терапия в условиях специализированного ОРИТ, поскольку необходимо его длительное

введение, при этом максимальный терапевтический эффект отмечается только после практически полной элиминации токсиканта из организма.

Одними из наиболее частых осложнений острых отравлений метадоном у детей были аспирационный синдром и пневмония, которые отмечены в 23,8% случаев, что полностью сопоставимо и с результатами других исследователей [12]. Хотя в нашем исследовании синдром позиционного сдавления был диагностирован всего лишь в одном случае, во взрослой практике он встречается намного чаще [11].

В большинстве случаев исходы острых отравлений метадоном у детей при своевременной и адекватно оказанной помощи благоприятные, летальные исходы отмечаются лишь у пациентов с синдромом полиорганной недостаточности, перенесших реанимационные мероприятия на догоспитальном этапе и нуждающихся в длительной ИВЛ. Аналогичные результаты были получены и Н. Vazmatoun et al., которые продемонстрировали, что наличие судорог, цианоза, рвоты и выраженной артериальной гипотензии на ранних стадиях отравления сопряжено с необходимостью длительной ИВЛ и неблагоприятным исходом. Риск летального исхода наиболее высок при длительной гипоксии и смерти мозга, которые при отравлениях метадоном у детей встречаются достаточно редко [12].

Мы полагаем, что наиболее частой причиной остановки кровообращения на догоспитальном этапе являются не только респираторные нарушения, но и жизнеугрожающие нарушения ритма сердца на фоне угнетения сознания, которые приводят к необратимому повреждению миокарда и головного мозга, что подтверждается и данными других авторов [3, 13].

Максимально ранняя, адекватная, патогенетически обоснованная терапия позволяет значительно улучшить исход и минимизировать частоту осложнений и фатальных исходов отравлений метадоном у детей [9].

Выводы

1. Основными критериями, определяющими тяжесть состояния пациентов с острыми отравлениями метадоном тяжелой степени, являются уровень угнетения сознания и наличие острой дыхательной и почечной недостаточности, которые и определяют исход.

2. Лечение тяжелых форм острых отравлений метадоном должно включать следующий комплекс мер: респираторную поддержку, элиминацию токсиканта, инфузионную терапию в режиме гипергидратации в 1-е сут (при отсутствии признаков отека головного мозга и легких) с последующим переходом на расчетную потребность и использование препаратов, уменьшающих тяжесть метаболических расстройств, связанных с развитием гипоксии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Александрович Ю. С., Гордеев В. И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. - 3-е изд., испр. и доп. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. - 320 с.
2. Александрович Ю. С., Пшениснов К. В., Гордеев В. И. Интенсивная терапия критических состояний у детей. - СПб.: Н-Л, 2014. - 976 с.
3. Александрович Ю. С., Пшениснов К. В., Успенский Ю. П. и др. Синдром Такоцубо: клиника, диагностика, лечение, прогноз // Дневник казанской медицинской школы. - 2019. - III (XX). - С. 44-49.
4. Колесников А. Н., Кучеренко Е. А., Титова А. Н. и др. Описание клинических случаев проявления тугоухости, как нового симптома отравления метадонном // Донецк: Университетская Клиника. - 2017. - Т. 1, № 3. - С. 102-106.
5. Ливанов Г. А., Лоладзе А. Т., Батоцыренов Б. В. и др. Острые отравления метадонном (дольфином) (обзор) // Общая реаниматология. - 2017. - Т. 13, № 3. - С. 48-63.
6. Ливанов Г. А., Лоладзе А. Т., Лодягин А. Н. и др. Сравнительная оценка влияния налоксона и метаболического антигипоксанта цитофлавина на клиническое течение и динамику показателей кислородотранспортных систем у больных с острыми тяжелыми отравлениями метадонном // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2017. - Т. 80, № 6. - С. 30-33.
7. Лужников Е. А., Суходолова Г. Н. Педиатрическая клиническая токсикология. - Ростов-на-Дону: Феникс, 2013. - 253 с.
8. Мохначев С. Ю., Ширяева Е. В. Зависимость от метадона // Наркология. - 2007. - № 4. - С. 50-56.
9. Сиволап Ю. П., Савченков В. А. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость. - М.: Медицина, 2005. - 304 с.
10. Удальцов М. А., Пшениснов К. В., Александрович Ю. С. и др. Острое отравление метадонном у ребенка грудного возраста // Педиатр. - 2020. - Т. 11, № 2. - С. 93-99.
11. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека. - М.: Медицина, 2003. - Т. 1. - 1048 с.
12. Bazmamoun H., Fayyazi A., Khajeh A. et al. A Study of methadone-poisoned children referred to Hamadan's Besat Hospital // Iran. J. Child Neurol. - 2014. - Vol. 8, № 2. - P. 34-37.
13. Dehghani K., Shojaie M., Pourdavood A. H. et al. Stress cardiomyopathy (Takotsubo syndrome) following accidental methadone poisoning; report of two pediatric cases // Arch. Acad. Emerg. Med. - 2019. - Vol. 7, № 1. - P. e22.
14. George M., Kitzmiller J.P., Ewald M.B. et al. Methadone toxicity and possible induction and enhanced elimination in a premature neonate // J. Med. Toxicol. - 2012. - Vol. 8, № 4. - P. 432-435.
15. Hosseininasab A., Vahidi A., Bagheri-Charouk F. Predisposing factors for methadone poisoning in children hospitalized at Kerman Afzalipour Hospital, Iran // Addict Health. - 2016. - Vol. 8, № 1. - P. 61-66.
16. Jabbehdari S., Farnaghi F., Shariatmadari S. F. et al. Accidental children poisoning with methadone: an Iranian pediatric sectional study // Iran. J. Child Neurol. - 2013. - Vol. 7, № 4. - P. 32-34.
17. Kashani P., Safari S., Hatamabadi H. et al. Characteristics of methadone intoxicated children presenting to emergency department; a cross sectional study // Emerg. (Tehran). - 2017. - Vol. 5, № 1. - P. e80.
18. Mercadante S., Casuccio A., Fulfaro F. et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study // J. Clin. Oncol. - 2001. - Vol. 19, № 11. - P. 2898-2904.
19. Picot C., Glaizal M., Courne M. A. et al. Child poisonings with methadone in France: A 6-year prospective national survey since the availability of capsules in 2008 // Clin. Toxicol. (Phila). - 2015. - Vol. 53, № 8. - P. 819-822.
20. Ray W.A., Chung C.P., Murray K.T. et al. Out-of-hospital mortality among patients receiving methadone for noncancer pain // JAMA Intern. Med. - 2015. - Vol. 175, № 3. - P. 420-427.
21. Shakeri S.H.R., Hassanian-Moghaddam H., Zamani N. Safety of naloxone in opioid-naïve methadone intoxicated patients; a case series study // Arch. Acad. Emerg. Med. - 2020. - Vol. 8, № 1. - P. e16.
22. Sharif M.R., Nouri S. Clinical signs and symptoms and laboratory findings of methadone poisoning in children // Iran. J. Pediatr. - 2015. - Vol. 25, № 1. - P. e176.
23. Tiong S.C., Chieng J.S.L., Khoo H.W. et al. Methadone-induced toxic encephalopathy in pediatric patients: two case reports // J. Radiol. Case Rep. - 2019. - Vol. 13, № 5. - P. 1-9.
1. Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I. *Otsenochnye i prognosticheskie shkaly v meditsine kriticheskikh sostoyaniy*. [Assessment and prognostic scales in critical medicine]. 3rd ed., suppl. and amend., St. Petersburg, ELBI-SPb Publ., 2015, 320 p.
2. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Gordeev V.I. *Intensivnaya terapiya kriticheskikh sostoyaniy u detey*. [Intensive care of critical states in children]. St. Petersburg, N-L Publ., 2014, 976 p.
3. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Uspenskiy Yu.P. et al. Takotsubo syndrome: clinical features, diagnosis, treatment, prognosis. *Dnevnik Kazanskoj Meditsinskoj Shkoly*, 2019, III (XX), pp. 44-49. (In Russ.)
4. Kolesnikov A.N., Kucherenko E.A., Titova A.N. et al. Description of clinical cases of hearing loss as a new symptom of poisoning with methadone. *Donetsk, Universitetskaya Klinika*, 2017, vol. 1, no. 3, pp. 102-106. (In Russ.)
5. Livanov G.A., Loladze A.T., Batotsyrenov B.V. et al. Acute poisoning with methadone (dolphin) (review). *Obschaya Reanimatologiya*, 2017, vol. 13, no. 3, pp. 48-63. (In Russ.)
6. Livanov G.A., Loladze A.T., Lodyagin A.N. et al. Comparative assessment of the effects of naloxone and antihypoxant cytoflavine on the clinical course and dynamics of oxygen transport indices in patients with heavy acute methadone intoxication. *Ekspperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2017, vol. 80, no. 6, pp. 30-33. (In Russ.)
7. Luzhnikov E.A., Sukhodolova G.N. *Pediatricheskaya klinicheskaya toksikologiya*. [Pediatric clinical toxicology]. Rostov-on-Don, Feniks Publ., 2013, 253 p.
8. Mokhnachev S.Yu., Shiryayeva E.V. Methadone dependence. *Narkologiya*, 2007, no. 4, pp. 50-56. (In Russ.)
9. Sivolap Yu.P., Savchenkov V.A. *Zloupotrebleniye opioidami i opioidnaya zavisimost*. [Opioid abuse and opioid dependence]. Moscow, Meditsina Publ., 2005, 304 p.
10. Udaltsov M.A., Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S. et al. Acute poisoning with methadone in the infant. *Pediatr*, 2020, vol. 11, no. 2, pp. 93-99. (In Russ.)
11. Ellenhorn M. J. *Meditsinskaya toksikologiya: diagnostika i lecheniye otravleniy u cheloveka*. (Russ. ed.: Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning). Moscow, Meditsina Publ., 2003, vol. 1, 1048 p.
12. Bazmamoun H., Fayyazi A., Khajeh A. et al. A Study of methadone-poisoned children referred to Hamadan's Besat Hospital. *Iran. J. Child Neurol.*, 2014, vol. 8, no. 2, pp. 34-37.
13. Dehghani K., Shojaie M., Pourdavood A.H. et al. Stress cardiomyopathy (Takotsubo syndrome) following accidental methadone poisoning; report of two pediatric cases. *Arch. Acad. Emerg. Med.*, 2019, vol. 7, no. 1, pp. e22.
14. George M., Kitzmiller J.P., Ewald M.B. et al. Methadone toxicity and possible induction and enhanced elimination in a premature neonate. *J. Med. Toxicol.*, 2012, vol. 8, no. 4, pp. 432-435.
15. Hosseininasab A., Vahidi A., Bagheri-Charouk F. Predisposing factors for methadone poisoning in children hospitalized at Kerman Afzalipour Hospital, Iran. *Addict Health*, 2016, vol. 8, no. 1, pp. 61-66.
16. Jabbehdari S., Farnaghi F., Shariatmadari S.F. et al. Accidental children poisoning with methadone: an Iranian pediatric sectional study. *Iran. J. Child Neurol.*, 2013, vol. 7, no. 4, pp. 32-34.
17. Kashani P., Safari S., Hatamabadi H. et al. Characteristics of methadone intoxicated children presenting to emergency department; a cross sectional study. *Emerg. (Tehran)*, 2017, vol. 5, no. 1, pp. e80.
18. Mercadante S., Casuccio A., Fulfaro F. et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J. Clin. Oncol.*, 2001, vol. 19, no. 11, pp. 2898-2904.
19. Picot C., Glaizal M., Courne M.A. et al. Child poisonings with methadone in France: A 6-year prospective national survey since the availability of capsules in 2008. *Clin. Toxicol. (Phila)*, 2015, vol. 53, no. 8, pp. 819-822.
20. Ray W.A., Chung C.P., Murray K.T. et al. Out-of-hospital mortality among patients receiving methadone for noncancer pain. *JAMA Intern. Med.*, 2015, vol. 175, no. 3, pp. 420-427.
21. Shakeri S.H.R., Hassanian-Moghaddam H., Zamani N. Safety of naloxone in opioid-naïve methadone intoxicated patients; a case series study. *Arch. Acad. Emerg. Med.*, 2020, vol. 8, no. 1, pp. e16.
22. Sharif M.R., Nouri S. Clinical signs and symptoms and laboratory findings of methadone poisoning in children. *Iran. J. Pediatr.*, 2015, vol. 25, no. 1, pp. e176.
23. Tiong S.C., Chieng J.S.L., Khoo H.W. et al. Methadone-induced toxic encephalopathy in pediatric patients: two case reports. *J. Radiol. Case Rep.*, 2019, vol. 13, no. 5, pp. 1-9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5
им. Н. Ф. Филатова» КЗ Санкт-Петербурга,
192289, Санкт-Петербург, Бухарестская ул., д. 134.

Удальцов Максим Андреевич

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии и реаниматологии.

Казиахмедов Виталий Анварович

кандидат медицинских наук,
заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

Пшениснов Константин Викторович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии
факультета послевузовского и дополнительного
профессионального образования.

Александрович Юрий Станиславович

доктор медицинских наук, профессор, проректор
по послевузовскому, дополнительному профессиональному
образованию и региональному развитию здравоохранения,
заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии
и неотложной педиатрии факультета послевузовского
и дополнительного профессионального образования.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

N. F. Filatov Children City Hospital no. 5,
Saint-Petersburg Health Committee,
134, Bukharetskaya St., St. Petersburg, 192289.

Maksim A. Udaltsov

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department.

Vitaliy A. Kaziakhmedov

Candidate of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.

St. Petersburg State Pediatric Medical University,
2, Litovskaya St.,
St. Petersburg, 194100.

Konstantin V. Pshenisnov

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics
Department within Post-Graduate and Continuing Professional
Development Faculty.

Yury S. Aleksandrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pro-Rector for Post-Graduate and Continuing Professional
Education and Regional Public Health Development,
Head of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency
Pediatrics Department within Post-Graduate and Continuing
Professional Development Faculty.