

УДК 614.214+616-099:614.88

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-69-78>

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ МЕТАДОНОМ У ПАЦИЕНТОВ СТАЦИОНАРА СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

©¹С. А. Солонин, ^{1,2}М. В. Белова, ¹А. И. Баженов, ¹И. А. Тюрин, ¹М. М. Поцхверия, ¹М. А. Годков¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского», Москва, Россия²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

Метадон — сильнодействующий синтетический опиоид, используемый в ряде стран для заместительной терапии у лиц с опиоидной зависимостью, в том числе для предотвращения распространения ВИЧ-инфекции. В Российской Федерации оборот метадона запрещен. Несмотря на существующий запрет, в отделениях реанимационного и токсикологического профиля стационаров скорой медицинской помощи (ССМП) регулярно фиксируются случаи отравления последним. Нередко, помимо метадона, при лабораторном исследовании выявляются и другие психоактивные вещества (ПАВ). Лица, употребляющие ПАВ, являются чрезвычайно уязвимой для заражения и в то же время наиболее труднодоступной для обследования на ВИЧ-инфекцию группой населения. Часто особенности наркопатологии и ВИЧ-статус определяются лишь при госпитализации в ССМП. За период с 2015 по 2018 г. в токсикологическое отделение НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского госпитализировано 732 пациента с острым отравлением метадонем. В 76,8–83,9% случаев метадон определяли в комбинациях с другими ПАВ, преимущественно с опиатами/опиоидами, психостимуляторами, психодислептиками, а также психофармакологическими средствами (ПФС), в остальных случаях в исследуемых биосредах пациентов регистрировали только наличие метадона. В 19,2–33,3% случаев, помимо метадона, в том числе с другими ПАВ, в исследуемых биосредах (кровь и моча) также обнаруживали этанол в концентрации от 0,3 до 3,6‰. Выявляемость ВИЧ-инфекции у пациентов с острыми отравлениями метадонем варьировала от 15,7 до 31,8%, увеличившись за анализируемый период в 1,5 раза. Причины увеличения частоты обнаружения ВИЧ-инфекции могут быть связаны с изменением структуры принимаемых ПАВ и путей передачи вируса. Пациенты токсикологического отделения ССМП являются группой высокого риска распространения ВИЧ-инфекции и могут рассматриваться как фокусная группа, отражающая общие тенденции в потреблении ПАВ в г. Москве.

Ключевые слова: метадон, ВИЧ, стационар скорой медицинской помощи, острое отравление, психоактивные вещества

Контакт: Солонин Сергей Александрович, solonin@yahoo.com

ACUTE METHADONE POISONINGS IN PATIENTS IN AN EMERGENCY HOSPITAL

©¹S. A. Solonin, ^{1,2}M. V. Belova, ¹A. I. Bazhenov, ¹I. A. Tyurin, ¹M. M. Potkhveria, ¹M. A. Godkov¹Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Methadone is a potent synthetic opioid used in several countries both for substitution therapy in people with opioid dependence and to prevent HIV infection spreading. In Russia methadone trafficking is prohibited. Despite the current ban, cases of hospitalization with methadone poisoning are regularly recorded in an intensive care units and toxicological departments of emergency hospitals (TD EH). Frequently polydrug consumption detected in a laboratory study. People who use psychoactive substances (PS) are vulnerable to HIV-infection as well as hard-to-reach group for HIV testing. Often HIV-infection and drug abuse pathology are revealed only when drug users hospitalized to an emergency hospital after overdose with one or several PS. During the period 2015–2018 to the toxicological department of Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine hospitalized 732 patients with acute methadone poisoning. In 76,8–83,9% of cases, methadone was detected in combination with other PS, predominantly with opiates/opioids, psychostimulants, psychodysleptics, as well as pharmaceutical medicaments. In addition to methadone, we recorded the presence of ethanol in biological samples (blood and urine) in a concentration from 0,3 to 3,6‰ in 19,2–33,3% of cases. The prevalence of HIV infection in patients with acute methadone poisoning ranged from 15,7 to 31,8%, increasing by 1,5 times during the analyzed period. The reasons for the increase of prevalence HIV infection in hospitalized patients could be linked to a change in the structure of the taken PS and virus transmission pathways. Patients of TD EH are a high-risk group for the spread of HIV and can be considered as a focus group reflecting general trends in the consumption of drugs in Moscow.

Key words: methadone, HIV, emergency hospital, acute poisoning, psychoactive substances

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Солонин С.А., Белова М.В., Баженов А.И., Тюрин И.А., Пощверия М.М. Годков М.А. Острые отравления метадон у пациентов стационара скорой медицинской помощи // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 2. С. 69–78, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-69-78>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Solonin S.A., Belova M.V., Bazhenov A.I., Tyurin I.A., Potshveria M.M. Godkov M.A. Acute methadone poisonings in patients in an emergency hospital // *HIV infection and immunosuppression*. 2020. Vol. 12, No. 2. P. 71–78, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-69-78>.

Введение. Метадон — синтетический наркотический анальгетик из группы опиоидов, используемый в ряде стран для заместительной терапии у лиц с опиоидной зависимостью и, в том числе, для предотвращения распространения ВИЧ-инфекции [1]. По оценке Управления ООН по наркотикам и преступности (UNODC), в 2016 году в мире насчитывалось 34 млн человек, употребляющих опиоиды. Среди освидетельствованных инъекционных потребителей наркотиков около 13% являются носителями ВИЧ-инфекции [2].

В последние годы специалисты UNODC и Европейского центра мониторинга наркотиков и наркомании (EMCDDA) отмечают значительный рост отравлений синтетическими опиоидами — бупренорфином, фентанилом, метадоном. В некоторых странах они, как правило, являются лекарственными препаратами и используются для заместительной терапии. В России оборот метадона запрещен (включен в список I), а бупренорфина и фентанила — ограничен, они входят в список II «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации (Постановления правительства РФ № 681 от 1998 г.)».

Основная причина обращений за экстренной медицинской помощью лиц, употребляющих наркотические вещества, связана с передозировками [2–4]. Нередко совместно с опиоидами выявляются и другие психоактивные вещества (ПАВ) — барбитураты, амфетамин, синтетические каннабиноиды и др. [5, 6]. Данные EMCDDA свидетельствуют, что большинство пациентов, вступающих в программы опиоидной заместительной терапии, являются полинаркоманами [7]. Несмотря на активное вытеснение новыми ПАВ традиционных опиатов и запрет на оборот метадона в РФ, в отделениях реанимационного и токсикологического профиля стационаров скорой медицинской помощи (ССМП)

регулярно фиксируются случаи госпитализации пациентов с отравлением последним [8, 9].

Лица, употребляющие ПАВ, являются наиболее уязвимой для заражения и в то же время труднодоступной для обследования на ВИЧ-инфекцию группой населения. Часто особенности наркопатологии и ВИЧ-статус определяются лишь при госпитализации в ССМП.

Цель исследования: проанализировать особенности острых отравлений метадоном у пациентов стационара скорой медицинской помощи.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные историй болезни и результаты освидетельствования на ВИЧ-инфекцию пациентов с острыми отравлениями метадоном в отделении острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств (ОООСР) НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского (НИИ СП) за период с 2015 по 2018 гг. Химико-токсикологические исследования крови и мочи на наличие метадона и других ПАВ проводили с использованием методов иммунохроматографического анализа и газо-жидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием (ГХ/МС), этанола — газо-жидкостной хроматографии.

Пробоподготовка для анализа методом ГХ/МС. К 3 мл мочи или сыворотки крови добавляли 1 г хлорида натрия, 50 мкл 25% раствора аммиака, 50 мкл раствора дифениламина (внутренний стандарт в концентрации 100 мкг/мл) и 2,5 мл смеси этилацетат — диэтиловый эфир (1:1). Экстрагировали в течение 10 минут при перемешивании в шейкере, затем разделяли слои центрифугированием в течение 10 минут со скоростью 3500 об/мин. Органический слой переносили в стеклянные виалы, упаривали досуха под вакуумом и перерастворяли остаток в 100 мкл этилацетата. В хроматограф вводили 2 мкл полученного раствора.

Условия анализа методом ГХ/МС: газовый хроматограф Thermo TraceGC Ultra с масс-спектрометрическим детектором: DSQII. Колонка TR-5MS, длина 30 метров, внутренний диаметр 0,25 мм, толщина пленки неподвижной жидкой фазы 0,25 мм. Газ-носитель — гелий.

Температурная программа колонки: 50°С — 3 минуты, нагрев 100°С/мин до 100°С, 100°С — 1 минута, нагрев 15°С/мин до 280°С, 280°С — 20 минут. Температура инжектора 220°С. Детектирование по полному ионному току в диапазоне m/z 45–650, ионизация электронным ударом с энергией 70 eV. Идентификация выявленных наркотических и ПАВ осуществляли с использованием программного обеспечения AMDIS (NIST, США).

Лабораторную диагностику ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС) — p24/anti-HIV, HBsAg, anti-HCV — выполняли с применением иммуноферментного анализа (ИФА). Выявляемость ВИЧ-инфекции определяли как число выявленных позитивных по данной инфекции лиц, отнесенное к 100 обследованным пациентам. Освидетельствование на ВИЧ-инфекцию осуществляли с информированного согласия пациента или его законного представителя. Первично-положительные результаты ИФА подтверждали в референс-лаборатории Московского городского центра борьбы со СПИД.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программы Graph Pad Prism 8 (Graph Pad Software, США). Попарное сравнение распределения частот выявляемости ВИЧ-инфекции в группах осуществляли с использованием точного теста Фишера (Fisher's exact test, two-tailed P values). Различия оценивали как статистически значимые при вероятности 95% ($p < 0,05$) и выше.

Результаты и их обсуждение. За период с 2015 по 2018 г. в ООСР НИИ СП госпитализировано 732 пациента с острым отравлением метадон (в 2015 г. — 177, в 2016 г. — 166, в 2017 г. — 221, в 2018 г. — 168 человек), что составило от 25,0 до 45,5% от общего количества поступлений с отравлениями наркотиками.

В 76,8–83,9% случаев метадон определяли в комбинациях с другими ПАВ, преимущественно с опиатами/опиоидами, психостимуляторами, психодислептиками, а также психофармакологическими средствами (ПФС), в остальных случаях в исследуемых биосредах пациентов регистрировали только наличие метадона.

Ретроспективный анализ позволил установить изменения в структуре потребляемых ПАВ у пациентов, госпитализированных в НИИ СП с острым отравлением метадон, в динамике. Так, за четыре года удельный вес отравлений метадон (Т40.3) и метадон в сочетании с опиатами/опиоидами (Т40.3+Т40.0–40.2) сократился — с 23,2 до 16,1% и с 14,1 до 3,0% соответственно. Незначительно снизилась доля интоксикаций метадон в сочетании с психостимуляторами (Т40.5, Т43,6) и сложными смесями, включающими в себя различные комбинации наркотических и ПФС (более 3 веществ из разных фармакологических групп — Т42-Т45), — с 7,9 до 7,1% и с 28,8 до 28,0% соответственно. В то же время значительно возросла — с 26,0 до 45,8% — доля отравлений метадон в сочетании с ПФС (Т42-Т44) (рис. 1). В последнем случае основными представителями группы ПФС были различные морфиноподобные вещества (леворфанол, декстрометорфан), психотропные средства снотворно-седативного действия — барбитураты, бензодиазепины, составляющие до 35% причин отравлений в этой группе, а также три- и тетрациклические антидепрессанты.

Достаточно часто (в 45–50%) в сочетании с метадон выявляли и антигистаминные препараты (Т45), преимущественно дифенгидрамин (Димедрол), обладающий центральной холинолитической активностью и способный вызывать галлюцинации, и наркотический сон [10]. В настоящее время он часто встречается как добавка к «уличному» метадону, потенцирующая его действие, при этом более дешевая и доступная, чем метадон.

Необходимо отметить, что в 19,2–33,3% случаев, помимо моно- или комбинированных с другими ПАВ отравлений метадон, в исследуемых биосредах (кровь и моча) пациентов также обнаруживали этанол в концентрации от 0,3 до 3,6 промилле.

Учитывая крайне неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию по распространению ВИЧ-инфекции в РФ, особый интерес представляют данные о распространенности данной инфекции у пациентов с отравлениями метадон [11].

В разные годы наблюдений у пострадавших от передозировки метадон выявляемость лабораторных маркеров ВИЧ-инфекции у пациентов в ООСР НИИ СП варьировала от 15,7 до 31,8%, увеличившись за анализируемый период в 1,5 раза (рис. 2). При этом в подавляющем большинстве случаев (92,3%) ВИЧ-инфекция выявлялась в сочетании с лабораторными маркерами вирусных

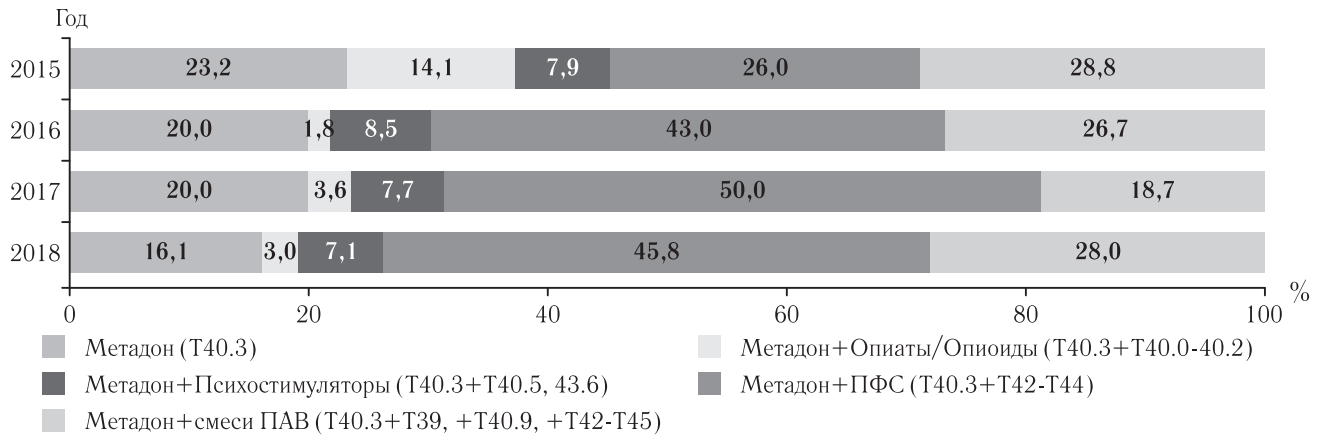


Рис. 1. Структура острых моно- и комбинированных отравлений метадонами у пациентов в отделении острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 2015–2018 гг.

Fig. 1. The structure of acute mono- and combined methadone poisoning in patients in the department of acute poisoning and somatopsychiatric disorders of the Research Institute of Emergency Medicine N. V. Sklifosovsky, 2015–2018

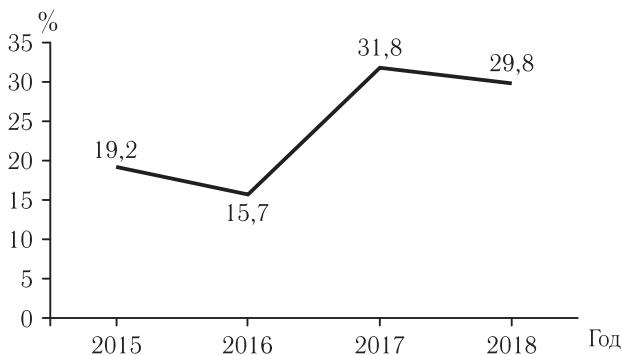


Рис. 2. Выявляемость ВИЧ-инфекции у пациентов с острыми отравлениями метадонами в Научно-исследовательском институте скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, 2015–2018 гг.

Fig. 2. Detection of HIV infection in patients with acute methadone poisoning at the Research Institute of Emergency Medicine N. V. Sklifosovsky, 2015–2018

гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС). Следует также обратить внимание, что в 45,5% случаев у госпитализированных граждан не диагностировано наличие лабораторных маркеров ни ВИЧ-инфекции, ни парентеральных вирусных гепатитов (рис. 3).

в целом были аналогичны: снижение доли отравлений метадонами, метадонами в сочетании с опиатами/опиоидами; рост комбинированных отравлений метадонами в сочетании с ПФС; изменение удельного веса отравлений метадонами в сочетании со сложными смесями ПАВ. Вместе с тем нами выявлены и различия — выраженный рост отравлений метадонами в комбинации с психостимуляторами у пациентов, не инфицированных гемоконтактными вирусными инфекциями (рис. 4, 5).

Отравления метадонами значительно чаще регистрировали у мужчин — в 82,2% случаев. Количество ВИЧ-инфицированных мужчин ($n=118$) в течение всего периода наблюдений превышало количество женщин ($n=62$) и имело статистически значимые различия ($p<0,0001$). Наиболее часто интоксикацию метадонами диагностировали в возрастной группе 30–39 лет — 54,1%. Среди данной когорты также отмечено и наибольшее количество пациентов с лабораторными маркерами ВИЧ-инфекции — 27,8%

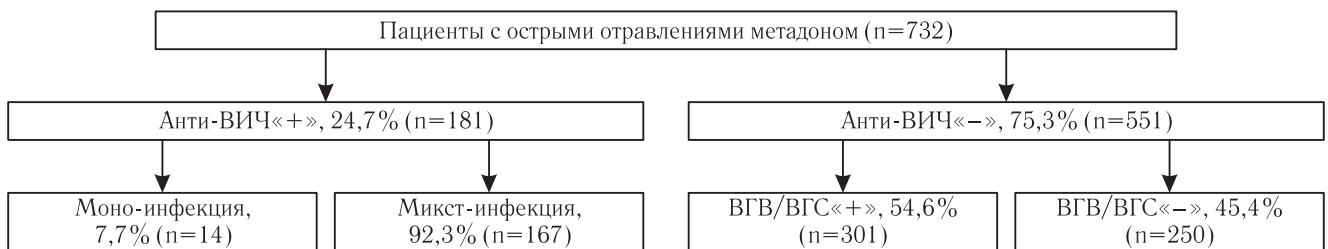


Рис. 3. Распространенность гемоконтактных вирусных инфекций у пациентов с острыми отравлениями метадонами

Fig. 3. The prevalence of bloodborne viral infections in patients with acute methadone poisoning

Динамика и спектр выявляемых ПАВ у ВИЧ-инфицированных и неинфицированных пациентов

от числа всех инфицированных. Более четверти пострадавших были моложе 30 лет.

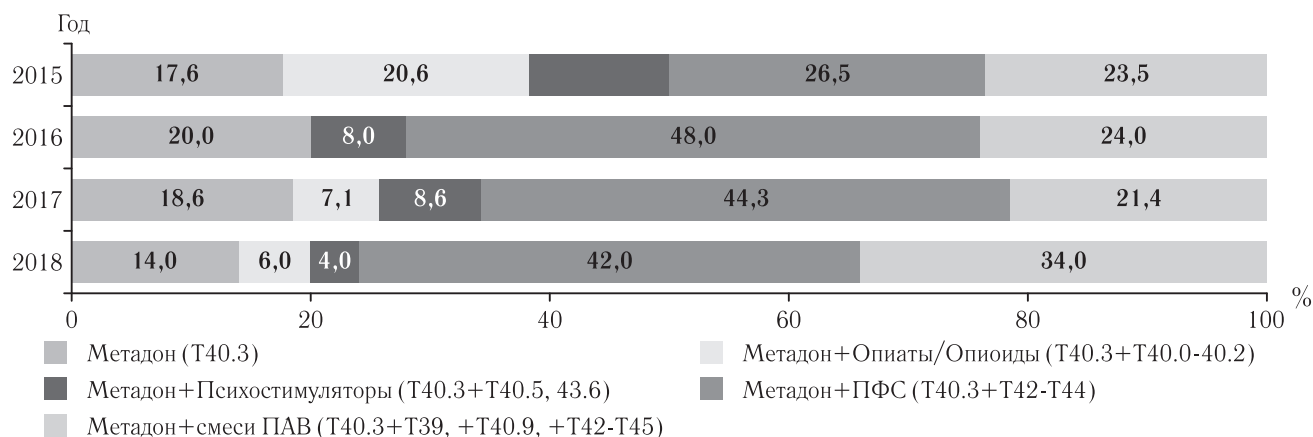


Рис. 4. Структура острых моно- и комбинированных отравлений метадона у ВИЧ-инфицированных пациентов в отделении острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, 2015–2018 гг.

Fig. 4. The structure of acute mono- and combined methadone poisoning in HIV-infected patients in the Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders of the Research Institute of Emergency Medicine N. V. Sklifosovsky, 2015–2018

Третьей по численности, но при этом наиболее пораженной ВИЧ-инфекцией группой, были пациенты в возрасте 40–49 лет (табл. 1).

мости, наблюдается резкий рост его нелегального использования и, как следствие, увеличение числа смертей, связанных с передозировками [12, 13].

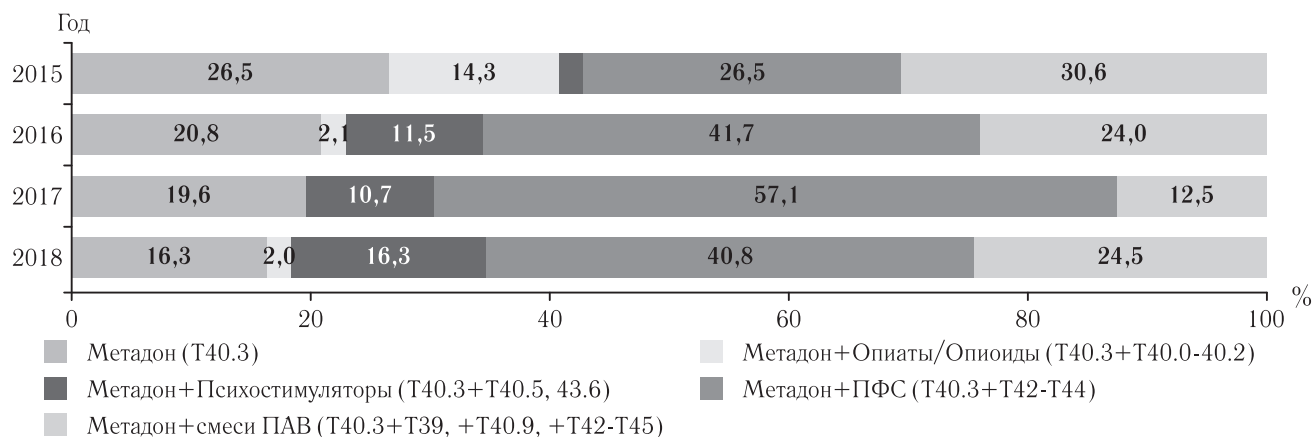


Рис. 5. Структура острых моно- и комбинированных отравлений метадона у пациентов в отделении острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, не инфицированных ВИЧ и вирусными гепатитами, 2015–2018 гг.

Fig. 5. The structure of acute mono- and combined methadone poisoning in patients in the Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders of the Research Institute of Emergency Medicine N. V. Sklifosovsky, not infected with HIV infection and viral hepatitis, 2015–2018

Необходимо обратить внимание, что выявляемость ВИЧ-инфекции у женщин с интоксикацией метадона во всех возрастных группах была от 2,1 до 2,9 раза выше, чем у мужчин (табл. 2). При этом особо пристального внимания заслуживает рост пораженности ВИЧ-инфекцией наркозависимых граждан в возрастных группах 30–39 лет, 40–49 лет и 50 лет и старше — с 19,6 до 36,1%, с 23,0 до 37,5% и с 0 до 20,0% соответственно (табл. 3).

Метадон — сильнодействующий синтетический опиод. В последние годы в странах, легализовавших данный препарат для лечения наркотической зависи-

Причины популярности метадона у наркозависимых могут быть связаны с изменениями конъюнктуры рынка нелегальных веществ и его широкой доступностью, благодаря развитым современным технологиям химического синтеза, а также пролонгированным действием по сравнению с героином (Т1/2 15–55 часов против 0,2–0,5 часа соответственно) [14, 15].

Данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о том, что передозировки метадона, по-прежнему, остаются одной из наиболее частых причин обращения за экстренной помощью [8, 16, 17]. Клиническая картина отравлений метадона

Таблица 1

Распределение пациентов с отравлениями метадонем по возрасту, полу и ВИЧ-статусу

Table 1

Distribution of patients with methadone poisoning by age, gender, and HIV status

Возраст	Кол-во, абс. (%)	ВИЧ «+», %	ВИЧ «-», %	p
Пол				p<0,0001
Мужской	602 (82,2)	118 (19,6)	484 (80,4)	
Женский	130 (17,8)	62 (47,7)	68 (52,3)	
Возраст				
18–29 лет	185 (25,3)	32 (17,3)	153 (82,7)	
30–39 лет	396 (54,1)	110 (27,8)	286 (72,2)	
40–49 лет	131 (17,9)	37 (28,2)	94 (71,8)	
50 лет и старше	20 (2,7)	1 (5,0)	19 (95,0)	
Всего	732 (100,0)	180 (24,6)	552 (75,4)	

ном подобна той, что наблюдается при отравлениях опиатами. Вместе с тем метадон из-за своих липофильных свойств и особенностей метаболизма также оказывает токсическое воздействие на органы дыхательной, центральной нервной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем [8].

форсированный диурез, кишечный лаваж) и симптоматической терапии [8, 18].

В последние годы все чаще стали регистрироваться случаи комбинированных отравлений метадонем в сочетании с другими наркотическими или психофармакологическими препаратами — опиатами/

Таблица 2

Число и доля ВИЧ-инфицированных среди пациентов с острыми отравлениями метадонем

Table 2

Number and proportion of HIV-infected patients with acute methadone poisoning

Год	Мужчины, абс.	Женщины, абс.	Мужчины, ВИЧ+, абс.	Женщины, ВИЧ+, абс.	Доля инфицированных мужчин, %	Доля инфицированных женщин, %
2015	156	21	26	8	16,7	38,1
2016	138	28	17	10	12,3	35,7
2017	171	50	41	28	24,0	56,0
2018	137	31	34	16	24,8	51,6
Всего	602	130	118	62	19,6	47,7

Принципы оказания неотложной медицинской помощи в таком случае направлены на восстановление и поддержание функции внешнего дыхания, использование специфического антидота (налоксона), детоксикационной терапии (энтеросорбция,

опиоидами, бензодиазепинами, антидепрессантами и противоэпилептическими средствами [9, 19–22].

Совместный прием ПАВ, относящихся к разным фармакологическим группам, однонаправленного/разнонаправленного действия сопряжен

Таблица 3

Распространенность ВИЧ-инфекции у пациентов с острыми отравлениями метадонем в разных возрастных группах

Table 3

Prevalence of HIV infection in patients with acute methadone poisoning in different age groups

Год	18–29 лет			30–39 лет			40–49 лет			50 лет и старше		
	абс.	ВИЧ+	%	абс.	ВИЧ+	%	абс.	ВИЧ+	%	абс.	ВИЧ+	%
2015	51	9	17,6	97	19	19,6	26	6	23	3	0	0,0
2016	34	2	5,9	94	20	21,3	32	4	12,5	6	0	0,0
2017	52	14	26,9	122	40	32,8	41	15	36,6	6	0	0,0
2018	48	7	14,6	83	30	36,1	32	12	37,5	5	1	20,0
Всего	185	32	17,3	396	109	27,5	131	37	28,2	20	1	5,0

с высоким риском лекарственных взаимодействий и, зачастую, способствует потенцированию и повышению токсичности метадона [23].

В течение последних лет после появления в незаконном обороте в разных странах мира новых синтетических («дизайнерских») наркотиков широкое распространение получило их сочетанное употребление с опиоидами, психостимуляторами, препаратами снотворно-седативного действия и алкоголем. Клиническая картина таких комбинированных отравлений, как правило, отличается от передозировок одним веществом, что представляет для врачей определенные трудности, связанные с клинической и лабораторной диагностикой [24]. Чрезвычайно опасными являются и токсичные примеси самих синтетических наркотиков [25].

В частности, затруднения может вызвать клиническая симптоматика при совместном приеме метадона и наркотических веществ стимулирующего действия, например, амфетаминов, кокаина [26]. В этом случае угнетение дыхания, характерное для опиатов/опиоидов, как правило, сопровождается психомоторным возбуждением. Употребление ПФС (Тропирамида) и опиоидных наркотических веществ приводит к искажению характерного симптомокомплекса острого отравления опиатами/опиоидами — отсутствует миоз зрачка [27]. Совместный прием бензодиазепинов, барбитуратов, алкоголя и метадона, благодаря фармакодинамическим лекарственным взаимодействиям в виде синергизма, резко повышает токсичность последнего и вероятность летального исхода вследствие нарушения дыхательной и сердечной деятельности [28].

Употребление наркозависимыми гражданами метадона в сочетании с алкоголем, психостимуляторами амфетаминового ряда и/или ПФС (Т42.3, Т42.4, Т42.6–8; Т43.0–Т43.5), как правило, связано с тем, что его наркотический потенциал не вызывает привычного по силе и психологической составляющей эффекта, характерного для опиатов/опиоидов [29–32]. Потребители метадона нередко в рекреационных целях повышают дозу либо используют препараты стимулирующего действия или алкоголь для получения наркотического эффекта.

Часто в биосредах, кроме метадона, обнаруживали нестероидные противовоспалительные средства (анальгин, парацетамол, ибупрофен, напроксен, салицилаты) и прегабалин (Лирика) — средства, позволяющие получить эйфорию и частично снять болевые ощущения при абстинентном синдроме. По данным литературы, прегабалин часто используют

не только для купирования проявлений абстинентного синдрома, но и с целью усиления наркотического эффекта опиоидов, в основном героина, в связи с чем часто он принимается в токсических дозах [21].

Наличие примесей у пострадавших может быть также связано с употреблением «уличных» наркотиков, когда наркодилеры с целью получения большей прибыли разбавляют нелегальный метадон димедролом, амфетаминами, фентанилом и другими веществами, обладающими наркотическими эффектами [33, 34].

Употребление этанола у лиц с опиоидной зависимостью приводит к измененным формам опьянения, с дисфорией, часто сопровождается агрессивным поведением и приводит к повышенному травматизму.

Обнаружение метадона совместно со сложными смесями ПФС, увеличение доли отравлений такими комбинациями может свидетельствовать и об изменении доступности «классических» наркотических веществ, прежде всего, опиатов, благодаря активной работе правоохранительных органов. С другой стороны, изменение структуры отравлений может быть связано со снижением качества наркотических средств и их доступности. Появление «новых» синтетических ПАВ благодаря их дешевизне и доступности кардинально изменило структуру наркорынка [35].

При анализе особенностей интоксикаций метадон у пациентов с ВИЧ-инфекцией обращает на себя внимание схожесть с результатами, полученными у неинфицированных граждан, и в целом может отражать общую картину наркопотребления в мегаполисе.

Следует отметить, что при оказании медицинской помощи пациентам с острыми отравлениями и ВИЧ-инфекцией необходимо учитывать не только наличие соматической патологии при интоксикациях, но и стадию развития инфекционного процесса ВИЧ-инфекции [36, 37].

Для ВИЧ-инфицированных наркозависимых граждан характерно более частое возникновение медицинских осложнений при острых отравлениях метадонем, в частности, бактериальных пневмоний, которые отличаются крайне тяжелым течением [38]. Употребление опиатов/опиоидов приводит к нарушениям в работе Т-лимфоцитов, подавлению функциональной активности НК-клеток и фагоцитов, а также увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α) и хемокинов (CCL2, CCL5 и CXCL10), способствуя поддержанию хронических воспалительных реак-

ций и росту вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов. Разнообразные иммуносупрессивные эффекты обнаружены также при употреблении барбитуратов и каннабиноидов [39].

Показано, что ВИЧ-инфицированные значительно чаще нуждаются в оказании экстренной и специализированной психиатрической помощи в условиях ССМП из-за расстройств и травм, связанных с приемом ПАВ, и повышенного процента суицидов [40, 41].

Особую проблему ВИЧ-инфицированные потребители ПАВ представляют для специалистов, занимающихся лечением и профилактикой распространения данной инфекции. В настоящее время показано, что современные антиретровирусные препараты активно воздействуют на ферменты семейства цитохрома P450, приводя к ускорению метаболизма опиоидов, тем самым сокращая время их наркотического и обезболивающего эффекта [42]. В результате среди данных контингентов отмечается крайне низкая приверженность к противовирусной терапии и, как следствие, быстрое формирование резистентных штаммов ВИЧ.

Вследствие крайне высокого процента диагностированной полизависимости (от 82,4 до 86,0%), разнообразия ПАВ с преимущественно энтеральным приемом и наличием эмпагогенного действия у некоторых из них значительно возрастает вероятность опасного полового поведения и передачи ВИЧ-инфекции среди потребителей метадона.

Заключение. Полученные нами результаты свидетельствуют о высоком уровне нелегального использования метадона в городе Москве. В настоящее время мы отмечаем тенденции, связанные с изменением структуры потребляемых наркотических веществ. На смену моноотравлениям метадонным и его комбинациям с опиатами/опиоидами все чаще приходят интоксикации несколькими ПАВ, преимущественно из аптечных рецептурных и безрецептурных препаратов. Совместный прием ПАВ из разных фармакологических групп может приводить к искажению клинической симптоматики и затруднять оперативную диагностику.

Анализ острых отравлений метадонном у пациентов стационара скорой медицинской помощи также позволил получить новые сведения об особенностях употребляемых ПАВ и их комбинациях у ВИЧ-инфицированных граждан и лиц, не инфицированных гемоконтактными вирусными инфекциями.

Высокая инфицированность ГВИ, в том числе и микст-формами, дает основания рассматривать пациентов, нуждающихся в оказании экстренной токсикологической помощи, как фокусные группы для изучения эпидемиологических особенностей распространения ВИЧ- и микст-инфекций в городе Москве. ВИЧ-инфицированные пациенты также могут рассматриваться как фокус-группа для изучения тенденций в структуре употребляемых наркотических веществ и ПАВ в мегаполисе.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention: position paper / World Health Organization, United Nations Office on Drugs and Crime, UNAIDS. WHO/UNODC/UNAIDS position paper / World Health Organization. Geneva: World Health Organization, 2004. URL: https://www.who.int/substance_abuse/publications/en/PositionPaper_English.pdf.
2. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2018 (United Nations publication, Sales No. E.18.XI.9) / United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). URL: https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_Booklet_1_EXSUM.pdf.
3. Lugoboni F., Zamboni L., Cibirin M., Tamburin S. Gruppo InterSERT di Collaborazione Scientifica (GICS). Intravenous misuse of methadone, buprenorphine and buprenorphine-naloxone in patients under opioid maintenance treatment: a cross-sectional multicentre study // *Europ Add Res.* 2019. Vol. 25 (1). P. 10–19. <https://doi.org/10.1159/000496112>.
4. Rudd R.A., Aleshire N., Zibbell J.E., Gladden R.M. Increases in drug and opioid overdose deaths United States, 2000–2014. *MMWR // Morb Wkly Rep.* 2016. Vol. 64 (50–51). P. 1378–1382. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6450a3>.
5. Bruno T., Pharr J.R. Retrospective case series analysis of characteristics and trends in unintentional pharmaceutical drug poisoning by methadone, opioid analgesics, antidepressants and benzodiazepines in Clark County, NV 2009–13 // *J. Public Health.* 2017. Vol. 39 (2). P. 304–311. <https://doi.org/10.1093/pubmed/idx052>.
6. Tedesco D., Asch S.M., Curtin C., Hah J., McDonald K.M., Fantini M.P., Hernandez-Boussard T. Opioid Abuse and Poisoning: Trends in Inpatient and Emergency Department Discharges // *Health Affairs (Project Hope).* 2017. Vol. 36 (10). P. 1748–1753. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2017.0260>.
7. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Polydrug use: patterns and responses; 2009. 29 p. URL: http://www.emcdda.europa.eu/publications/selected-issues/polydrug-use-patterns-and-responses_en.
8. Ливанов Г.А., Лоладзе А.Т., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Глушков С.И., Харитонов Т.В., Иванова А.А., Баранов Д.В., Антонова А.М. Острые отравления метадонном (дольфином) (обзор) // *Общая реаниматология.* 2017. № 13 (3). С. 48–63. [Livanov G.A., Loladze A.T., Batotsyrenov B.V., Lodyagin A.N., Glushkov S.I., Haritonov T.V., Ivanova A.A., Baranov D.V., Antonova A.M.

- Batotsyrenov B.V., Lodyagin A.N., Glushkov S.I., Kharitonova T.V., Ivanova A.A., Baranov D.V., Antonova A.M. Acute Poisoning with Methadone (Dolphin) (Review). *General Reanimatology*, 2017, No. 13 (3), pp. 48–63 (In Russ.]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-3-48-63>.
9. Пощверия М.М., Белова М.В., Солонин С.А., Годков М.А. Структура острых химических отравлений у пациентов с ВИЧ-инфекцией в стационаре скорой медицинской помощи // *Наркология*. 2018. № 17 (1). С. 3–13. [Pochverija M.M., Belova M.V., Solonin S.A., Godkov M.A. The structure of acute chemical poisoning in patients with HIV infection in the emergency hospital. *Narcology*, 2018, No. 17 (1), pp. 3–13 (In Russ.]. <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2018.01.3-13>.
 10. Halpert A.G., Olmstead M.C., Beninger R.J. Mechanisms and abuse liability of the anti-histamine dimenhydrinate // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2002. Vol. 26 (1). С. 61–67. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(01\)00038-0](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(01)00038-0).
 11. HIV/AIDS surveillance in Europe 2018–2017 data. URL: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2018-2017-data>.
 12. Lev R., Petro S., Lee A., Lee O., Lucas J., Castillo E.M., Egnatios J., Vilke G.M. Methadone related deaths compared to all prescription related deaths // *Forensic Science International*. 2015. Vol. 257. P. 347–352. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2015.09.021>.
 13. Vignali C., Stramesi C., Morini L., Pozzi F., Groppi A. Methadone-related deaths. A ten-year overview // *Forensic Science International*. 2015. Vol. 257 P. 172–176. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2015.08.017>.
 14. Rook E.J., Huitema A.D., van den Brink W., van Ree J.M., Beijnen J.H. Population pharmacokinetics of heroin and its major metabolites // *Clinical Pharmacokinetics*. 2006. Vol. 45 (4). P. 401–417. <https://doi.org/10.2165/00003088-200645040-00005>.
 15. Buster M.C., van Brussel G.H., van den Brink W. An increase in overdose mortality during the first 2 weeks after entering or re-entering methadone treatment in Amsterdam // *Addiction (Abingdon, England)*. 2002. Vol. 97 (8). P. 993–1001. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00179.x>.
 16. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2019), European Drug Report 2019: Trends and Developments, Publications Office of the European Union, Luxembourg. URL: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/6b2ec5f1-8b2c-11e9-9369-01aa75ed71a1>.
 17. Музуров К.В., Халимов Ю.Ш., Башарин В.А., Фомичев А.В., Кузьмич В.Г., Ветряков О.В., Бекмухаметов А.Ф., Дронов К.В. Динамика структуры острых отравлений по данным отделения реанимации и интенсивной терапии клиники военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова за период 2000–2015 гг. // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016. № 3 (55). С. 23–25. [Muzurov K.V., Khalimov Yu.Sh., Basharin V.A., Fomichev A.V., Kuzmich V.G., Vetryakov O.V., Bektukhmetov A.F., Dronov K.V. Dynamics of the structure of acute poisonings according to the data of intensive care unit in the Department of the military-field therapy of Military medical Academy named after S.M.Kirov during the period 2000–2015. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2016, No. 3 (55), pp. 23–25 (In Russ.].
 18. Маткевич В.А., Лужников Е.А., Рожков П.Г., Белова М.В. Сочетанное применение энтеросорбции и кишечного лаважа при острых пероральных отравлениях психофармакологическими средствами // *Токсикологический вестник*. 2011. № 2. С. 24–26. [Matkevich V.A., Luzhnikov Ye. A., Rozhkov P.G., Belova M.V. Joint use of enterosorption and intestine lavage at acute peroral poisonings by psychopharmacological means. *Toksikologičeskij vestnik [Toxicological Review]*, 2011, No. 2, pp. 24–26 (In Russ.].
 19. Walton G., Dong H., Milloy M.J., DeBeck K., Kerr T., Wood E., Hayashi K. Increasing availability of benzodiazepines among people who inject drugs in a Canadian setting // *Substance Abuse*. 2018. Vol. 39 (1). P. 69–76. <https://doi.org/10.1080/08897077.2017.1356798>
 20. Leece P., Cavacuiti C., Macdonald E.M., Gomes T., Kahan M., Srivastava A., Steele L., Luo J., Mamdani M.M., Juurlink D.N. Predictors of Opioid-Related Death During Methadone Therapy // *J Abuse Treat*. 2015. No. 57. P. 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2015.04.008>
 21. Sason A, Adelson M, Schreiber S, Peles E. Pregabalin misuse in methadone maintenance treatment patients in Israel: Prevalence and risk factors // *Drug Alcohol Depend*. 2018. No. 189. P. 8–11. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.04.025>
 22. Launonen E., Wallace I., Kotovirta E., Alho H., Simojoki K. Factors associated with non-adherence and misuse of opioid maintenance treatment medications and intoxicating drugs among Finnish maintenance treatment patients // *Drug Alcohol Depend*. 2016. No 162. P. 227–235. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.03.017>.
 23. Petrushevska T., Jakovski Z., Poposka V., Stefanovska V.V. Drug-related deaths between 2002 and 2013 with accent to methadone and benzodiazepines // *J. Forensic. Leg. Med*. 2015. No. 31. P. 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2014.12.013>.
 24. Vroegop M.P., Franssen E.J., van der Voort P.H., van den Berg T.N., Langeweg R.J., Kramers C. The emergency care of cocaine intoxications // *Neth. J. Med*. 2009. No. 67 (4). P. 122–126.
 25. Guirguis A., Corkery J.M., Stair J.L., Kirton S.B., Zloh M., Schifano F. Intended and unintended use of cathinone mixtures // *Hum. Psychopharmacol*. 2017. No. 3. e2598. <https://doi.org/10.1002/hup.2598>.
 26. McCance-Katz E.F., Sullivan L.E., Nallani S. Drug Interactions of Clinical Importance among the Opioids, Methadone and Buprenorphine, and Other Frequently Prescribed Medications: A Review // *Am. J. Addic*. 2010. No 19 (1). P. 4–16. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2009.00005.x>.
 27. Bersani F.S., Corazza O., Simonato P., Mylokosta A., Levari E., Lovaste R., Schifano F. Drops of madness? Recreational misuse of tropicamide collyrium; early warning alerts from Russia and Italy // *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2013. Vol. 35 (5). P. 571–573. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2013.04.013>.
 28. Saad M.H., Savonen C.L., Rumschlag M., Todi S.V., Schmidt C.J., Bannon M.J. Opioid Deaths: Trends, Biomarkers, and Potential Drug Interactions Revealed by Decision Tree Analyses // *Front Neurosci*. 2018. Vol. 12. P. 728. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00728>.

29. Houborg E. Methadone, a contested substance: Danish methadone policy in the 1970s // *Int. J. Drug. Policy*. 2013. Vol. 24 (6). e73–80. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2013.08.008>.
30. Klimas J., Wood E., Nguyen P., Dong H., Milloy M.J., Kerr T., Hayashi K. The impact of enrolment in methadone maintenance therapy on initiation of heavy drinking among people who use heroin // *Eur Add Res*. 2016. Vol. 22 (4) P. 210–214. <https://doi.org/10.1159/000444513>.
31. Martin-Lazaro J.A., Hayde-West J., Chatzimichael S., Kirwin S. Dangerous Triad: Sertraline, Mirtazapine and Methadone // *Clin. Med. Rev. Case Rep*. 2017. Vol. 4 (1s2). P. 54. doi: 10.23937/2378–3656/1410154.
32. Jones J.D., Mogali S., Comer S.D. Polydrug abuse: A review of opioid and benzodiazepine combination use // *Drug Alcohol Depend*. 2012. Vol. 125 (1) P. 8–18. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.07.004>.
33. National Institute on Drug Abuse. Drug facts. What is fentanyl? URL: <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/fentanyl>.
34. Arfken C.L., Suchanek J., Greenwald M.K. Characterizing fentanyl use in methadone-maintained clients // *J. Subs Abuse Treat*. 2017. Vol. 75. P. 7–21. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2017.01.004>.
35. Global Synthetic Drugs Assessment-2017. URL: <https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/global-synthetic-drugs-assessment-2017.html>.
36. Пиголкин Ю.И., Должанский О.В., Голубева А.В. Судебно-медицинская диагностика хронической наркотической интоксикации по морфологическим данным // *Судебно-медицинская экспертиза*. 2012. № 55(1) С. 34–37. [Pigolkin Yu.I., Dolzhanski O.V., Golubeva A.V. Forensic medical diagnostics of chronic narcotic intoxication based on the morphological findings. *Forensic Medical Expertise*, 2012, No. 55 (1), pp. 34–37. (In Russ.)].
37. Каримов И.Р., Киселева Л.М., Буланьков Ю.И. Гнойно-воспалительные и септические поражения у ВИЧ-инфицированных наркозависимых лиц как факторы и показатели прогрессии ВИЧ-инфекции // *Современные проблемы науки и образования*. 2012. № 6. С. 224–230. [Karimov I.R., Kiseleva L.M., Bulankov Yu.I. Pyoinflammatory and septic lesions in HIV-infected drug users as factors and indicators of progress HIV-infection. *Modern problems of science and education*, 2012, No. 6, pp. 224–230 (In Russ.)].
38. Taheri F., Yaraghi A., Sabzghabae A.M., Moudi M., Eizadi-Mood N., Gheshlaghi F., Farajzadegan Z. Methadone toxicity in a poisoning referral center // *J Res Pharm Pract*. 2013. Vol. 2 (3). P. 130–134. <https://doi.org/10.4103/2279-042x.122387>
39. Eisenstein T.K., Kaminsky D.E., Rahil R.T., Thomas R.J. Drugs of Abuse and the Immune System // *Neuroimmune Pharmacology* / eds. H.E.Gendelman, T. Ikezu. Boston, MA: Springer US, 2008. P. 531–543.
40. Catalan J., Harding R., Sibley E., Clucas C., Croome N., Sherr L. HIV infection and mental health: suicidal behaviour-systematic review // *Psychology, Health & Medicine*. 2011. Vol. 16 (5). P. 588–611. <https://doi.org/10.1080/13548506.2011.582125>
41. Синенченко А.Г., Софронов А.Г., Зиновьев С.В., Добровольская А.Е., Прокопович Г.А., Тявокина Е.Ю. Анализ оказания психиатрической помощи пациентам в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте скорой помощи имени И. И. Джanelидзе // *Скорая медицинская помощь*. 2017. № 18 (1). С. 20–25. [Sinchenchenko A.G., Sofronov A.G., Zinoviev S.V., Dobrovolskaya A.E., Prokopovich G.A., Tavokina E.Y. Analysis of psychiatric care of patients in the St. Petersburg I. I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine. *Emergency medical care*, 2017, No. 18 (1), pp. 20–25 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2017-18-1-20-25>.
42. Meemken L., Hanhoff N., Tseng A., Christensen S., Gillessen A. Drug-drug interactions with antiviral agents in people who inject drugs requiring substitution therapy // *Ann. Pharmacoth*. 2015. Vol. 49 (7). P. 796–807. <https://doi.org/10.1177/1060028015581848>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 19.11.2019 г.

Сведения об авторах:

Солонин Сергей Александрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; 129090, Москва, Большая Сухареvская пл., д. 3; e-mail: solonin@yahoo.com; тел.: +7 (495) 620-12-49; <https://orcid.org/0000-0002-4379-6243>; SPIN-код: 8960–6610;

Белова Мария Владимировна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отделения лечения острых отравлений и сомато-психиатрических расстройств государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; 129090, Москва, Большая Сухареvская пл., д. 3; профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П.Арзамасцева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: maniaabel@gmail.com; тел.: +7 (495) 621-96-46; <https://orcid.org/0000-0002-0861-5945>, SPIN-код: 6197–3906;

Баженов Алексей Иванович — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией клинической иммунологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; 129090, Москва, Большая Сухареvская пл. д. 3; e-mail: albazhenov@yandex.ru; тел.: +7 (495) 625-75-79; <https://orcid.org/0000-0002-1926-145>, SPIN-код: 8092–6821;

Тюрин Игорь Александрович — заведующий химико-токсикологической лабораторией государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; 129090, Москва, Большая Сухареvская пл., д. 3; e-mail: tyurinia@sklif.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4071-1099>;

Потхверия Михаил Михайлович — кандидат медицинских наук, руководитель отделения лечения острых отравлений и сомато-психиатрических расстройств государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; 129090, Москва, Большая Сухареvская пл., д. 3; potskhveriyamm@sklif.mos.ru; тел.: +7 (495) 628-54-96; <https://orcid.org/0000-0003-0117-8663>, SPIN-код: 6418–5480;

Годков Михаил Андреевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом лабораторной диагностики государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; 129090, Москва, Большая Сухареvская пл., д. 3; e-mail: mgodkov@yandex.ru, тел.: +7 (495) 628-91-56; <https://orcid.org/0000-0001-9612-6705>.