

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Колесниченко Лилия Раисовна

**Острые отравления клофелином у больных пожилого и старческого
возраста
(Клиника и интенсивная терапия токсикогенной фазы отравления)**

14. 01.20. - анестезиология и реаниматология
14.03.04. - токсикология

Диссертация на соискание ученой степени
Кандидата медицинских наук

Научный руководитель д.м.н., проф. Давыдова Н.С.
Научный руководитель д.м.н., проф. Сенцов В.Г.

Екатеринбург 2012 г.

Список сокращений

АД сист.	Систолическое артериальное давление
АД диаст.	Диастолическое артериальное давление
АМо	Амплитуда моды
АВ	Атриовентрикулярный (ая)
ВР	Вариационный размах
ВВФСУ	Время восстановления функции синусового узла
ВСАП	Время синоатриального проведения
ДВ	Дыхательные волны
(А-а)Do ₂	Альвеоло-артериальная разница по кислороду
(a-v)DO ₂	Артерио-венозная разница по кислороду
2,3 ДФГ	Содержание в эритроците 2,3 дифосфоглицерата
Do ₂	Системная доставка кислорода
Vo ₂	Системное потребление кислорода
РАO ₂	Содержание кислорода в альвеолярном воздухе.
PaO ₂	Парциальное давление кислорода в артериальной крови
PaCO ₂	Парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
PvO ₂	Парциальное давление кислорода в венозной крови
PvCO ₂	Парциальное давление углекислого газа в венозной крови
SaO ₂	Напряжение кислорода в артериальной крови
SvO ₂	Напряжение кислорода в венозной крови
SaO ₂	Сатурация гемоглобина кислородом
Q _s /Q _T	Легочной шунт
St-v	Стимул V
Vi	Скорость повышения внутрижелудочкового давления
W	Мощность
P50	Точка насыщения гемоглобина кислородом на 50%
ИНРС	Индекс напряжения регуляторных систем
КВВФСУ	Коррегированное время восстановления функции синусового узла
КОС	Кислотно-основное состояние
КЭК	Коэффициент экстракции кислорода
МВ	Медленные волны
САД	Среднее артериальное давление
СВ	Средние волны
СКО	Среднее квадратичное отклонение
ОМС	Общая мощность спектра
ОСВ	Объемная скорость выброса
R-R	Продолжительность сердечного цикла
ССС	Сердечно-сосудистая система
СИ	Сердечный индекс
СКО	Среднее квадратичное отклонение
УИ	Ударный индекс

УПС	Удельное периферическое сопротивление
ЦВД	Центральное венозное давление
ЦНС	Центральная нервная система
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЭКГ	Электрокардиография
ЭРП	Эффективный рефрактерный период

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 1. Острые отравления клофелином у пожилых и больных старческого возраста. (Литературный обзор)	11
1.1. Социально-демографические характеристики пожилых групп	11
1.2. Анатомо-физиологические особенности больных пожилого и старческого возраста.	13
1.3. Острые отравления клофелином у пожилых и больных старческого возраста	19
1.4. Физико – химические свойства клофелина.	20
1.5. Фармако- и токсикокинетика клофелина.	20
1.6. Нарушения гемодинамики и транспорта кислорода у больных с отравлением клофелином.	21
1.7. Лечение отравлений клофелином	23
Глава 2. Общая характеристика собственных наблюдений и методов исследования.	29
2.1. Сравнительная характеристика клинических проявлений отравлений клофелином больных среднего возраста и пациентов пожилого и старческого возраста.	29
2.2. Электрофизиологические и лабораторные методы исследования	38
2.2.1. Электрокардиографическое исследование.	38
2.2.2. Метод математического анализа сердечного ритма	38
2.2.3. Оценка показателей центральной и периферической гемодинамики.	39
2.2.4. Методы лабораторной диагностики	41
2.2.5. Алгоритм кислородного статуса	42
2.2.6. Показатели объемного транспорта кислорода	42
2.2.7. Методы статистической обработки.	42
Глава 3. Нарушения ритма и проводимости, состояния пейсмекерной и проводящей функции сердца при острых отравлениях клофелином у больных пожилого и старческого возраста.	44
3.1. Состояние экстракардиальной регуляции сердечного	

	ритма при отравлениях клофелином	44
3.2.	Изменения электрокардиограммы у больных отравлением клофелином	47
3.3.	Функциональное состояние синоатриальной зоны проводимости и атриовентрикулярной проводимости.	53
Глава 4. Показатели центральной гемодинамики и транспорта кислорода у больных с отравлением клофелином пожилого и старческого возраста.		57
4.1.	Нарушения показателей центральной гемодинамики и транспорта кислорода у больных с компенсированным вариантом течения отравления	57
4.1.1.	Нарушения показателей центральной гемодинамики и транспорта кислорода у больных с компенсированным вариантом течения отравления подгруппы А	57
4.1.2.	Нарушения показателей центральной гемодинамики транспорта кислорода у больных с компенсированным вариантом течения отравления подгруппа Б.	62
4.2..	Нарушения показателей центральной гемодинамики и транспорта кислорода у больных с декомпенсированным вариантом течения	66
Глава 5. Интенсивная терапия нарушений центральной гемодинамики и транспорта кислорода у больных с отравлением клофелином		74
5.1.	Интенсивная терапия нарушения центральной гемодинамики и транспорта кислорода у больных с компенсированным вариантом течения отравления	75
5.1.1	Динамика изменений гемодинамики и транспорта кислорода больных группы А при лечении атропином	75
5.1.2.	Динамика изменений гемодинамики и транспорта кислорода у больных подгруппы А при лечении добутрексом	77
5.1.3.	Динамика изменений гемодинамики и транспорта кислорода больных подгруппы Б при лечении атропином	80
5.2.	Интенсивная терапия нарушения центральной гемодинамики и транспорта кислорода у больных с декомпенсированным вариантом течения отравления	82

5.2.1.	Динамика изменений гемодинамики и транспорта кислорода больных подгруппы 1 при лечении дофамином	83
5.2.2.	Динамика изменений гемодинамики и транспорта кислорода больных подгруппы 2 при лечении добутрексом+норадреналином	85
	Заключение	91
	Выводы	103
	Практические рекомендации	105
	Указатель литературы	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В настоящее время медикаментозные отравления по данным Российских токсикологических центров составляют свыше 40-45% в общей структуре химической травмы [6, 8, 12, 51, 52, 69]. Особое внимание обращает увеличение числа отравлений кардиотоксическими ядами [12, 51, 49, 122, 106].

В последние годы на проблему возникновения у лиц пожилого и старческого возраста острых отравлений, передозировок и побочных эффектов от лекарственных препаратов обращают внимание целый ряд авторов [96, 115, 116, 120].

Особое место в группе медикаментозных отравлений занимают отравления кардиотоксическими ядами [6, 7, 44, 49, 48, 50, 71, 75, 96, 100, 104].

Varallo F.S. et al. (2011) при анализе неотложной госпитализации по поводу передозировок в палату интенсивной терапии назвал «потенциально нежелательными медикаментами» амиодарон, amitриптилин, клонидин, пропранол, дигоксин, нифедипин [125].

По данным Свердловского областного центра лечения острых отравлений в период с 2001 по 2010 года пролечено 380 больных с отравлением клофелином. Больные с отравлением клофелином в структуре медикаментозных отравлений за этот период составили 5,3 %. В последнее десятилетие с одной стороны отмечается уменьшение числа больных с отравлением клофелином вообще, а с другой - увеличивается процент отравившихся пожилого и старческого возраста. Если в 2001 году в структуре отравления клофелином лица пожилого и старческого возраста составляли 25%, то в 2010 году их количество увеличилось до 52%.

В странах Европейского Союза среди причин смерти людей в возрасте старше 65 лет отравления вышли на первое место [117]. По данным Zannoni M. et al. (2012) с острыми отравлениями связано 1,04% госпитализаций больных в возрасте 65-99 лет, причем авторы не зарегистрировали летальных исходов [127], Yang C.C. (2010) также считает проблему отравлений у пожилых людей преувеличенной [126]. По данным других авторов отравления у пожилых людей протекают более тяжело [112].

В специализированных токсикологических отделениях Свердловской области, среди группы ядов обладающих кардиотоксическим эффектом, у больных пожилого и старческого возраста наиболее часто встречаются отравления клофелином. Характерной чертой острых отравлений клофелином являются различные нарушения ритма и проводимости, расстройства центральной и периферической гемодинамики, которые описаны у пациентов детского и среднего возраста [4, 15, 18, 71, 75, 76, 93, 108].

Если нарушения транспорта кислорода при острых отравлениях психотропными препаратами, прижигающими жидкостями, фосфорорганическими соединениями в клинической токсикологии изучены достаточно хорошо [31, 30, 32, 41, 42, 43], то при отравлении клофелином имеется небольшое число работ, посвященных этой проблеме [56, 62].

Таким образом, изучить особенность клинической картины отравления клофелином у пациентов пожилого и старческого возраста, разработать и предложить терапию выявленных нарушений и является нашей задачей.

Цель. Разработать дифференцированные программы интенсивной терапии больных пожилого и старческого возраста с острым отравлением клофелином в токсикогенную фазу химической болезни.

Поставленная цель определила следующие задачи:

1. Провести сравнительную характеристику клиники отравления клофелином у больных среднего возраста и пациентов пожилого и старческого возраста в токсикогенный период химической болезни.

2. Изучить нарушения ритма и проводимости, пейсмекерной и проводящей функции сердца в группе больных среднего возраста и пациентов пожилого и старческого возраста.

3. Изучить нарушения центральной гемодинамики и транспорта кислорода в токсикогенную фазу отравления.

4. Разработать дифференцированные программы интенсивной терапии выявленных нарушений и оценить их эффективность.

Научная новизна.

В исследовании у больных пожилого и старческого возраста впервые:

– выявлены особенности клинических проявлений отравления клофелином

– изучены нарушения функции сердечно - сосудистой системы и транспорта кислорода

– разработаны дифференцированные программы интенсивной терапии в токсикогенную фазу острого отравления.

Практическая значимость.

Разработаны и внедрены в клиническую практику варианты нарушений гемодинамики у больных пожилого и старческого возраста. Предложен метод мониторинга кислородного баланса крови при отравлениях клофелином на основе алгоритма кислородного статуса O. Siggaard – Andersen. Определены конкретные рекомендации к применению ряда фармакологических препаратов (атропин, добутрекс, дофамин, добутрекс + норадреналин) в токсикогенную фазу отравления клофелином у больных пожилого и старческого возраста.

Положения, выносимые на защиту:

1. Клиническая картина острых отравлений клофелином у больных пожилого и старческого возраста отличается от классического варианта проявления химической болезни и течения у пациентов среднего возраста.

2. У больных пожилого и старческого возраста отравления клофелином вызывают экстракардиальную регуляцию сердечного ритма и характеризуются токсикогенной депрессией синусового узла и проводимости.

3. Выделено два варианта течения нарушений гемодинамики: компенсированный и декомпенсированный. Компенсированный вариант представлен группой с условно «нормальным» уровнем артериального давления и группой с высоким уровнем артериального давления. Декомпенсированный вариант представлен экзотоксическим шоком с развитием декомпенсированного метаболического ацидоза и экзотоксическим шоком с критическим уровнем напряжения кислорода в артериальной крови и смешанным метаболическим ацидозом.

4. Разработаны дифференцированные программы интенсивной терапии выявленных нарушений.

Апробация работы.

Основные положения диссертации представлены на 3-ем съезде токсикологов России (Москва 2008 г.), Российской научно – практической конференции токсикологов «Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий» (Екатеринбург 2008 г.), научно – практической конференции Уральского федерального округа «Роль токсикологических центров в обеспечении химической безопасности на регионарном уровне» (Екатеринбург 2011 г.), международном конгрессе ЕАРССТ (Брюссель 2009 г.), научно – практической конференции ФМБА «Актуальные вопросы

радиационной медицины и промышленной токсикологии» (Красноярск, 2012 г.).

Внедрение.

Результаты исследования внедрены в отделение по лечению острых отравлений г. Нижнего Тагила, Свердловского областного центра по лечению острых отравлений, Екатеринбургского городского центра по лечению острых отравлений, центров по лечению острых отравлений г. Перми, Омска, Челябинска. Материалы диссертации включены в программу подготовки интернов, клинических ординаторов и курсантов кафедры токсикологии, анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП УГМА.

Публикации:

По теме диссертации опубликовано 6 работ, одна работа в журнале, рекомендованном ВАК.

Объем и структура работы:

Содержание диссертации изложено на 114 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 90 отечественных и 37 иностранных источников. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 5 рисунками.

Работа выполнена по плану НИР ГОУ ВПО УГМА № 0120.0 711221, по согласованию с этическим комитетом ОКПБ № 1

Глава 1. ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ КЛОФЕЛИНОМ У ПОЖИЛЫХ И БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА. (Литературный обзор)

1.1. Социально-демографические характеристики пожилых групп

Человечество серьезно стало задумываться над процессом старения населения в конце 50-х годов, когда в 1959 г. эксперты отдела демографии ООН приняли границу в 65 лет для измерения процессов демографической старости. Этот возраст использован для обозначения нижней границы старости, потому что в странах Западной Европы и в ряде других развитых стран основная масса населения в этом возрасте уходит на пенсию. Между тем никаких точных календарных дат наступления старости не существует [64, 19, 74].

Открывая 2-ю Ассамблею, Генеральный секретарь Кофи Аннан сказал: "Мы собрались сегодня, чтобы воздать должное пожилым людям и выработать стратегию, дающую им возможность вести надежную и достойную жизнь, которую они заслуживают. Последние двадцать лет изменили мир до неузнаваемости. Старение более не является просто "одной из первостепенных проблем", а становится преобладающей в 21 веке..., но неизменной осталась общая основополагающая цель - создать общество для людей всех возрастов»[19].

В России пожилые люди старше 60 лет – самая быстро растущая группа населения. По данным Госкомстата возрастные группы «60-69 лет» и «70-79 лет» как мужчин, так и женщин значительно выросли, с конца 80-х гг. XX столетия на 5,6 млн. человек [13]. Население нашей страны является старым, т. к. доля людей старше 60 лет составляет 18,4 % от общей численности россиян (мировой стандарт– 7%) [2, 26,].

Уральский экономический регион (УрЭР) – один из 11 экономических регионов России, состоит из 7 федеральных субъектов: Республика Башкортостан, Удмуртская республика, Курганская, Оренбургская, Свердловская и Челябинская области, а также Пермский край. Развитие

численности населения Уральского экономического региона отражает общероссийскую динамику демографических процессов и вместе с тем имеет свои специфические черты.

Численность населения УрЭР в течение последних двух десятилетий претерпела существенные изменения и в значительной степени определила демографическое развитие региона на много лет вперед. В период с 1990 по 2009 год численность населения Уральского региона сократилась на 1 044 905 чел. (5,15%).

Характерной демографической чертой Уральского экономического региона является регрессивная возрастная структура населения.

В 2009 г. доля детей составила 16,7%, от общей численности населения, что выше на 0,8%, чем показатель по России. Наиболее низкий удельный вес (до 16,2%) лиц моложе трудоспособного возраста – в Свердловской, Челябинской и Курганской областях. В Оренбургской области, Пермском крае и Удмуртской республики доля детей находится в интервале от 16,9 до 17,3%. Удельный вес населения трудоспособного возраста составляет 62,9%. С 1990 г. доля населения старше трудоспособного возраста увеличилась с 18,1 до 20,4% от общей численности. Самое «старое» население в Курганской и Свердловской областях. Самое «молодое» – в Башкортостане и Удмуртии, где лица старше трудоспособного возраста составляют не более 19,3% [82].

По прогнозам Российской Академии наук, к 2016 году пожилые люди старше 60 лет будут составлять уже 20 % от общего числа россиян, а дети до 15 лет — всего 17 %. В России, в отличие от других депопулирующих стран, старение сдерживается высокой смертностью среди людей старшего возраста [22].

1.2. Анатомо-физиологические особенности больных пожилого и старческого возраста.

В 1963 г. на Международном семинаре ВОЗ по проблемам геронтологии была принята классификация, выделяющая три хронологических периода в позднем онтогенезе человека: средний возраст (45-59 лет), пожилой возраст (60-74 года), старческий возраст (75 лет и старше). В отдельную категорию были выделены так называемые долгожители (90 лет и старше). В соответствии с последними данными, возраст 60-69 лет определяется как предстарческий, 70-79 лет – как старческий, 80-89 лет – как позднестарческий, 90-99 лет - как дряхлость (Крайг, 2000).

По определению В.В. Фролькиса старение - это неизбежно возникающий, закономерно развивающийся разрушительный процесс ограничения адаптационных возможностей организма, увеличения вероятности смерти, сокращения продолжительности жизни, способствующий развитию возрастной патологии. [83]. При этом снижение надежности механизмов саморегуляции, ограничение приспособительных возможностей стареющего организма становятся основой развития заболеваний [1].

В работах В.Н. Анисимова упоминается о том, что неоднократно предпринимались попытки разделить нормальное и патологическое старение по следующим соображениям:

1).Любая болезнь в течение жизни индивида может дать дополнительные повреждения или толчок к старению.

2). Некоторые заболевания очень распространены в популяции пожилых и старых людей, так как агрессивная внешняя среда вызывает эти болезни после длительного латентного периода или потому, что необходимо многократное воздействие (эффект дозы).

3).Наиболее частые болезни пожилого возраста являются следствием возрастного ослабления критических защитных механизмов, что, в конечном счете, позволяет реализовать действие патогенных факторов.

С возрастом заболеваемость увеличивается. В возрасте 70 лет и старше хронические заболевания отсутствуют не более чем у 3,9-2,6% мужчин и у 2,5-2,0% женщин. Это проявляется в том, что пациенты гериатрического возраста составляют 80% больных терапевтических стационаров. Одной из основных особенностей гериатрического пациента является полиморбидность, т.е. множественность хронических заболеваний [23,59, 88]. Современный пожилой больной представляет собой уникальный клинический феномен с точки зрения наличия и сочетания разнообразной по характеру и течению патологии - чрезвычайно важной по прогностической значимости и влиянию на качество жизни пациента. Наряду с болезнями, свойственными всем возрастным группам населения (артериальная гипертония, пневмония и др.), гериатрическая патология включает также болезни преимущественно пожилого и старческого возраста. В известной степени правомерно говорить о болезнях пожилых людей с их особенностью течения в позднем возрасте и «старческих» болезнях, отражающих, возможно, морфофункциональную возрастную эволюцию в различных органах и системах стареющего организма [21, 39, 63].

Но люди стареют в различных темпах и по - разному [40]. Часто определяющее клиническое значение получает инволюция сердечно - сосудистой системы, которую форсируют гипертоническая болезнь, атеросклероз, сахарный диабет и многие другие заболевания, а также алкоголизм, курение, ожирение. К раннему биологическому постарению приводят осложнения гипертонии (инсульт) и атеросклероза, которые нередко на многие годы обгоняют инволютивные изменения сосудов.

Морфофункциональные изменения касаются, прежде всего, сердечно - сосудистой системы стареющего человека. Морфоструктурные изменения (соединительнотканное утолщение интимы, вследствие увеличения количества коллагеновых волокон, атрофия мышечного слоя, уменьшение количества эластических волокон и склеротические изменения внутренней оболочки), возникающие при старении в сосудистой системе, способствуют

снижению эластичности, растяжимости и возникновению ригидности сосудистой стенки [88]. Увеличивается скорость распространения пульсовой волны, особенно в сосудах эластического типа, растет общее периферическое сопротивление. Возрастное увеличение ОПС связано не только с уменьшением просвета мелких артерий, но и с ухудшением согласованности регуляции деятельности сердца и сосудов. Уменьшение кровотока при этом компенсируется повышением артериального давления [88].

В последние годы с развитием ЭхоКГ определено, что дисфункция сердца, как правило, начинается с диастолической и лишь позднее становится и систолической. Но еще раньше и быстрее с возрастом развивается дисфункция «периферического сердца» [21, 39]. Углубленно изучался этот сектор кровообращения М.В. Яновским, затем Н.Н. Савицким. В молодом возрасте в период систолы растяжимая аорта расширяется и депонирует до 50% выброса левого желудочка. Но чем меньше эластичность и податливость артерий к старости, тем меньше дополнительный объем крови способна вместить во время систолического выброса левого желудочка компрессионная камера, тем выше становятся статистические показатели АД, тем больше постнагрузка на левый желудочек, тем заметнее снижается давление к концу диастолы (особенно при редком пульсе). У пациентов, длительно страдающих гипертонической болезнью с повышением диастолического АД, показатели могут стать даже ниже нормальных. В этих случаях диагностируют изолированную систолическую гипертензию и справедливо расценивают такую гемодинамику не как облегчение болезни, а как критерий ее осложненного течения.

На всем протяжении микрососудистого русла у здорового человека препятствий кровотоку нет, градиента давлений не возникает, но на уровне мелких артерий – резистивного сектора гемодинамические показатели изменяются, здесь определяется распределение кровотока в зависимости от функциональной потребности органов и тканей, при меняющихся рабочих нагрузках. Это относительно небольшой по протяженности вставной отдел

между магистральными артериями и капиллярной сетью. В гладкомышечном слое резистивных артерий, особенно прекапилляров и шунтов, имеются кольцевые жомы, своего рода сфинктеры, способные полностью перекрыть кровоток в определенные секторы капиллярного русла. Здесь формируется периферическое сопротивление, АД снижается до капиллярного, градиент давления достигает 75% по показателю среднего АД – со 100 мм рт. ст. до 20, здесь потребляется более $\frac{3}{4}$ энергии левого желудочка сердца. Высокое периферическое сопротивление резистентных сосудов не может, конечно, повысить внутрисосудистое давление, как не повышает его бляшка или стеноз артерии, но оно создает градиент давления между приносящим отрезком сосуда и периферией. И хотя за этот счет может ускориться кровоток, но – главное! – ограничивается объем протекающей крови, вплоть до ишемии при нагрузках [21, 63].

Таким образом, морфологическая структура артериальных сегментов соответствует их функциональному предназначению. Аорта, крупные и средние артерии, постоянно испытывающие пульсовые перепады давления, [21, 63], резистивное русло – зона формирования и закрепления гипертонической болезни, гиперфункции тканевого звена РАС, эндотелий – зависимого ремоделирования сосудов (в отличие от магистральных сосудов, которые при ГБ вовлекаются, как и другие органы – мишени, вторично) [24].

С возрастом теряется и тонус вен. Вследствие разрастания соединительной ткани сосудистой стенки, атрофии гладкомышечных и эластических структур вены расширяются. Венозная функциональная перестройка микроциркуляции ведет к замедлению кровотока, развитию престазов, стазов в венулах и капиллярах. Вследствие этого снижается трансмембранный обмен между кровью и тканями, что наиболее значимо для таких органов как головной мозг, сердце и почки, в которых интенсивность обменных процессов особенно велика [88]. По мере старения человека происходит прогрессирующая гибель кардиомиоцитов преимущественно за счет апоптоза [73]. Не способные к делению миокардиальные клетки

регенерируют за счет образования новых органелл-митохондрий, саркоплазматической сети, рибосом.

Дегенеративные изменения в сердце касаются в значительной мере автоматизма и проводимости. Количество пейсмекерных клеток в синоатриальном узле прогрессивно уменьшается и к 75 годам их количество сокращается почти до 10% [56]. На фоне слабого синусового узла и изменений в проводящей системе сенильного сердца возникают разнообразные нарушения ритма и проводимости, усугубляющие нарушения гемодинамики [45, 80].

Все вышеизложенное говорит в пользу того, что сердечно - сосудистая система наиболее подвержена старению. Если говорить о группе людей пожилого и старческого возраста, то у лиц старческого возраста, в сравнении с пожилыми отмечаются 1). Меньшие значения объема крови левого желудочка, большие значения объема и массы его миокарда. Уменьшается минутный объем крови, повышается общее периферическое сосудистое сопротивление, пульсовое АД и частота сердечных сокращений. 2) У лиц старческого возраста, в сравнении с пожилыми отмечаются меньшие значения объема крови левого желудочка, масса его миокарда не увеличивается, ухудшается податливость левого желудочка. 3) У лиц старческого возраста в сравнении с пожилыми чаще наблюдаются концентрический тип ремоделирования левого желудочка, гипокинетический вариант кровообращения, отмечается меньшие значения минутного объема сердца, большие--пульсового АД и общего периферического сосудистого сопротивления. 4) Параллельно изменениям левых отделов сердца и гемодинамики большого круга кровообращения нарастают изменения правого желудочка и гемодинамики малого круга кровообращения у лиц старческого возраста по сравнению с лицами пожилого возраста. Это выражается в нарастании диастолической дисфункции правого желудочка, повышении общего легочного сопротивления и давления в легочной артерии [37, 81].

В процессе старения происходит также снижение и нарушение надежности системы регуляции агрегатного состояния крови, которое, как правило, возникает к 50-60 годам, и вносит значительный вклад в развитие инволютивного снижения функции эндотелия (снижение антиагрегационной активности стенки сосудов), нарушения диастолической функции левого желудочка, увеличения жесткости сосудистой стенки и ремоделирования микроциркуляторного русла [27]. Установлена тесная корреляционная взаимосвязь показателей гемостаза и параметров центральной гемодинамики, жесткости сосудистой стенки, микроциркуляции, что свидетельствует о взаимовлиянии отдельных факторов агрегатного состояния крови у лиц старческого возраста [27].

Инволютивно - дистрофические изменения затрагивают и нервную ткань. Этому во многом способствует возрастное ухудшение кровоснабжения головного мозга. У лиц пожилого и старческого возраста оно чаще обусловлено малым сердечным выбросом, атеросклерозом, амилоидной ангиопатией, нарушением реологических свойств крови, склонностью к артериолоспазму, артериальной гипертензии и т. д [11, 81]. Возрастные и прогрессирующие по мере старения атеросклеротические изменения сосудов чаще наблюдаются в бассейнах передних и средних мозговых артерий. Эти изменения, наряду с повышенной вязкостью крови, адгезивностью и агрегацией тромбоцитов и эритроцитов могут вести к тем или иным проявлениям недостаточности мозгового кровообращения и к гипоксии мозговой ткани. При этом существенно повышается риск возникновения таких цереброваскулярных заболеваний пожилых, как острые нарушения мозгового кровообращения, дисциркуляторные энцефалопатии и др. [20, 90]. По мере увеличения продолжительности жизни человека увеличивается возможность одновременного заболевания ряда органов и систем.

Поражение сердечно – сосудистой системы у лиц пожилого и старческого возраста имеет метаболические, морфологические и клинические проявления. Именно функциональное состояние сердечно - сосудистой

системы в значительной мере будет определять адаптационно-компенсаторные возможности «старого» организма в условиях отравления клофелином, который обладает выраженным кардиотоксическим эффектом.

1.3. Острые отравления клофелин у пожилых и больных старческого возраста

Препарат ST-155 был синтезирован в начале 60 годов прошлого века Ингельхельмом и получил название клонидин (катапресан, клофелин, гемитон). Свойства этого препарата, применяемого на первых этапах в лечении артериальной гипертонии и глаукомы, достаточно подробно изучены в клинических и экспериментальных работах семидесятых годов. В нашей стране клофелин синтезирован Медведевым Б. А. во Всесоюзном химико - фармацевтическом институте им. Орджоникидзе в 1978 году.

В 80 годы клофелин гидрохлорид являлся одним из важных компонентов лекарственной терапии гипертонической болезни, симптоматической артериальной гипертензии, а также купирования гипертонических кризов [23, 33, 60, 61]. Было доказано болеутоляющее действие клофелина, и в эти годы этот препарат достаточно широко применяется при различных видах анестезиологического пособия. С появлением новых гипотензивных препаратов применение клофелина в лечении гипертонической болезни потеряло былую значимость [60]. Сегодня клофелин достаточно широко используется в наркологии. Эффективно применение клофелина в комплексной терапии абстинентного синдрома при героиновой наркомании.

Широкое использование клофелина в терапевтической, анестезиологической и психиатрической практике, доступность этого препарата привели к большому числу острых отравлений клофелином. В литературе описано достаточно много случаев острых отравлений клофелином и его аналогами [51, 49, 47, 52, 87, 101, 111]. Если влияния клофелина и его аналогов при отравлениях у детей и больных среднего

возраста изучены достаточно хорошо, то серьезных исследований посвящённых отравлению клофелином у пожилых и пациентов старческого возраста практически отсутствуют [16].

Учитывая тот факт, что сегодня отравления клофелином наиболее часто встречается в группе больных пожилого и старческого возраста то изучение этой проблемы имеет не только научный интерес, но и большое практическое значение.

1.4. Физико – химические свойства клофелина.

Синтезированный препарат ST-155 является дериватом имидазолина и представляет собой 2 (2,6 -дихлорфениламино-2 имидазолин)-гидрохлорид.

Препарат выпускается в различных странах под названиями: клофелин, гемитон, катапресан, хлофазалин, capresin, catepres, chlophazolin, clonidine, clonidine, hemiton, haemiton, prescatan, normohresan, bapresan, clonidin hydrochlorid, hyposyn.

Клофелин является солью сильной кислоты и достаточно сильного основания [46], раствор имеет слабо - кислую среду. Препарат представляет белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде и труднее в спирте. Молекулярный вес клофелина 266,6.

Основными лекарственными формами клофелина являются таблетки в дозировке по 0,075 и 0,15 мг. Растворы клофелина выпускаются в ампулах по 1 мл 0,01% раствора (0,1 мг) для внутримышечного и внутривенного введения, глазные капли, содержащие 0,125%; 0,25%; 0,5% клофелина.

1.5. Фармако - и токсикокинетика клофелина.

Клофелин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте примерно 75 – 90% в течение 30 – 40 минут. Биодоступность препарата 75 – 100% в зависимости от лекарственной формы. $pK_a = 8,25$. Время достижения максимальной концентрации препарата в крови при приеме внутрь 40 мин. Терапевтические и токсическая концентрация клофелина в крови составляют соответственно 0,0005 – 0,0006 мкг/мл и 0,01 – 0,04 мкг/мл. Связывание с белками плазмы составляет 20 – 40%. Объем распределения клофелина – 2,1

– 4 л/кг. Клофелин хорошо растворяется в жирах, поэтому проходит через гемато-энцефалический барьер и достаточно быстро достигает центральной нервной системы [6, 46]. Примерно половина орально принятой дозы препарата разрушается в печени. Метаболиты клофелина не обладают фармакологической активностью. Препарат участвует в энтерогепатическом цикле. Элиминация. 40 – 50% выводится в неизменном виде, в течение суток. Период полувыведения 6 – 24 часа [6, 46].

Токсические концентрации. Для определения клофелина в биологических жидкостях используются различные методы [113], которые, как правило, не являются рутинными, что обусловлено низкими концентрациями клофелина в биологических жидкостях. Тогда как терапевтическая концентрация клонидина в крови колеблется от 0,7 до 3,8 мкг/л, токсическая концентрация варьирует в широких пределах, составляя при отравлении в дозе 3 - 8 мг у взрослого от 13 до 68 мкг/л в крови, и от 3400 до 6500 мкг/л в моче [105, 123].

1.6. Нарушения гемодинамики и транспорта кислорода у больных с отравлением клофелином.

Характерным симптомом поражения сердечно – сосудистой системы является развитие брадикардии [6, 14, 49, 55, 58, 72, 110, 121]. По данным Conner, Watanobe , брадикардия отмечалась у 24% случаев отравления у детей и в 16% случаев отравлений у взрослых [98]. Некоторые авторы отмечали развитие брадикардии значительно чаще [94]. Острые отравления клофелином обуславливают развитие первичного кардиотоксического эффекта, который проявляется нарушениями ритма и проводимости [15, 58, 77]. В области синусового узла: синусовая брадикардию, остановку синусового узла, синоатриальные блокады I, II степени, в области предсердий – предсердные выскальзывающие комплексы, миграцию водителя ритма; а области АВ соединения – замещающий узловый ритм, атриовентрикулярные блокады I, II III степени; в области желудочков –

блокады ножек пучка Гиса и их разветвлений, синдром ранней реполяризации желудочков. У 60% больных формируется токсикогенная депрессия синусового узла и нарушения проводимости в синоатриальной зоне. При частотнозависимом анализе выделено 2 варианта нарушений: блокада выхода синоатриальной зоны и блокада входа и выхода. У 12% больных выявлено выраженное снижение пропускной способности атриовентрикулярного соединения [18, 70].

Рядом авторов у больных с острым отравлением клофелином среднего возраста выделено три основных варианта нарушений гемо - и кардиодинамики. У пациентов первой группы (48,6%) нарушения сердечной деятельности характеризовались развитием брадикардии с увеличением ударного объема и сохранением на уровне контрольных значений САД, МОС и УПС. Во второй группе больных (42,8%) брадикардия сочеталась с низким ударным и сердечным выбросом и повышением УПС с развитием фазового синдрома высокого диастолического давления. У больных третьей группы (8,6%) имело место развитие брадикардии со снижением ударного и минутного объемов сердца, падением УПС и САД с фазовым синдромом гиподинамии миокарда. [18, 71].

По другой выборке больных с отравлением клофелин предложено 1 группу пациентов назвать компенсированным вариантом (42,2%), 2 группу – субкомпенсированным вариантом (37,8%) и последнюю группу декомпенсированным вариантом (20,0%) [18].

Состояние кислородтранспортной функции крови при острых отравлениях клофелином оценивалось в группах больных, выделенных в соответствии с вариантами гемодинамических нарушений. В группе больных с компенсированным вариантом гемодинамических нарушений основные показатели транспорта кислорода существенно не отличались от контрольной группы и находились в пределах нормы. Доставка кислорода была на 16,5%, а потребление – на 5,4% ниже, а коэффициент экстракции кислорода – на 16,7% выше, чем в контрольной группе. В группе больных с

субкомпенсированным вариантом наблюдалось существенное снижение доставки и потребления кислорода на 56,6 и 39,2% ниже, чем в контрольной группе, коэффициент экстракции кислорода возрастал до 0,35%. Наиболее грубые изменения доставки, потребления и коэффициента экстракции кислорода наблюдались в группе с декомпенсированным вариантом течения [18, 71]. Изучая напряжение кислорода, содержание кислорода и состояние кривой диссоциации оксигемоглобина Мартынов А.В (2005) показал, что у больных с отравлением клофелином легкой и средней степени выше перечисленные показатели находились в пределах нормы. Снижение напряжения кислорода в артериальной и венозной крови, содержание кислорода в артериальной и венозной крови зарегистрированы только в группе тяжелых отравлений. У больных этой группы развивался декомпенсированный метаболический ацидоз. Кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигалась вправо. [55]. Характер изменений оказался аналогичный данным, которые получили Сенцов В.Г. и Брусин К.М. [15, 71].

1.7. Лечение отравлений клофелином

По имеющимся в литературе данным, лечение острых экзогенных отравлений клофелином и его аналогами осуществляется по трем основным направлениям: очищению желудочно-кишечного тракта и выведению яда из организма, применения фармакологических антагонистов и симптоматического лечения. С целью очищения желудочно-кишечного тракта проводится промывание желудка через зонд, с последующим введением активированного угля [15, 49, 94]. По мнению одних авторов, форсированный диурез является достаточно эффективным методом выведения яда из организма. Например, по данным Hunger et al при проведении форсированного диуреза в течение 24 часов удается удалить до 50% принятой дозы [98]. Другие считают проведение форсированного диуреза недостаточно эффективным, ссылаясь на данные о большом внепочечном выделении клонидина и гипотензивных реакциях при попытках проведения форсированного диуреза. По мнению Сенцова В.Г. (1995) при

проведении форсированного диуреза большое значение играет этап восполнения объема циркулирующей крови. Восполнение ОЦК включало введение кристаллоидных растворов в объеме 20 - 25 мл/кг массы и уреополиглюкин в объеме 5,0 – 5,7 мл/кг, что позволяло эффективно провести последующие этапы форсированного диуреза.

В зарубежной литературе мы встретили единичные работы, посвященные применению экстракорпоральной детоксикации в лечении тяжелых отравлений клонидином.

Рядом авторов показано проведение гемосорбции больным с тяжелыми формами отравления [15, 49, 71]. По мнению Сенцова В.Г. (1995) целесообразно проведение гемосорбции на фоне чреспищеводной электрокардиостимуляции при аллергических реакциях на фармакологические препараты или возникновение осложнений в виде сложных нарушений сердечного ритма при введении фармакологических препаратов. Проведение гемосорбции устраняет психоневрологические расстройства. Восстанавливает функцию синусового узла и проводящих путей сердца, нормализует показатели центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда [18, 49].

Применение фармакологических антагонистов является одним из важных компонентов интенсивной терапии. По мнению целого ряда исследователей, антагонисты устраняют нарушения ритма и проводимости прежде всего брадикардии, нормализуют показатели центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда, оказывают «пробуждающее» действие [6, 3, 15, 71, 91, 94, 101]. Для достижения этих целей используют конкурентные и неконкурентные антагонисты. К первой группе относятся толозалин, бутироксан, вторая группа представлена атропином, алуpentом, дофамином, добутрексом, метоклопрамидом, налоксоном.

Толозолин гидрохлорид – альфа адренолитик с внутренней симпатической активностью, способностью освобождать эндогенные

катехоламины и гистамин из тканей, оказывающий прямое расслабляющее действие на гладкую мускулатуру сосудов. По данным Screber R., Kanzman N толазолин, как антагонист клофелина, применялся у пациентов с артериальной гипертензией и брадикардией. По данным Conner, Watanabe (1979) [98] толазолин блокирует альфа адренорецепторы сосудов, расслабляет гладкую мускулатуру сосудов, снижает сосудистое сопротивление. Частота сердечных сокращений и ударный объем при этом увеличивались. Производители клонидина утверждают, что толазолин хорошо отменяет все эффекты клонидина. Ameru сообщили об успешном купировании гипотензии и брадикардии у больных при отравлении клонидином при внутривенном введении толазолина. Meudosa, Medalie наоборот, отмечали недостаточную эффективность толазолина у больных с гипотонией и брадикардией и указывают на непредсказуемость сердечно - сосудистого ответа на введение толазолина. К тому же он сам может вызвать тяжелую гипертензию, тахикардию и аритмию (цитирую по Афанасьеву В.В., 1999).

Отечественный препарат бутироксан оказывает адреноблокирующее действие и влияет как на периферические, так и центральные адренореактивные структуры. Бутироксан достоверно купировал брадикардию и улучшал функцию синусового узла у больных с отравлением клофелином. Частота сердечных сокращений увеличивалась на 46,8%, ВВФСУ и коррегированное ВВФСУ нормализовалось у 90,9% больных. Максимальная величина КВФСУ снижалась на 37,1%. Бутироксан оптимизировал экстракардиальную регуляцию ритма [18, 71].

У больных с повышенным уровнем артериального давления и высоким УПС бутироксан снижал САД на 11,3%, величина СИ увеличивалась на 58,4%, а УПС снижалось в среднем на 26,6% [18, 71].

Из группы неконкурентных антагонистов наиболее широко применяется атропин. По мнению Marrucos при стойкой брадикардии,

нарушениях проводимости показано применение атропина в дозе 0,6-1 мг взрослым и 0,01 мг/кг детям.

Сенцов В.Г., Брусин К.М. (2002) считают, что атропин наиболее показан в группе больных с нормальным уровнем артериального давления, повышенным УИ и брадикардией. Атропин надежно купировал брадикардию у всех больных, а у 47,2% вызывал синусовую тахикардию с частотой сердечных сокращений от 90 до 130 в 1 минуту. Максимальная величина постстимуляционной паузы снизилась на 50,7%, а КВВФСУ на 66,5. Нормализовались величины ВСАП. Уровень артериального давления не изменялся. УИ снижался до уровня контрольных значений, нормализовалась фазовая структуры систолы левого желудочка.

Оценивая эффективность алулента, добутрекса, дофамина и сочетания алулента с ангиотензиномидом на состояние функции синусового узла и проводящих путей сердца, регуляцию сердечного ритма, состояние центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда было показано, что препаратами выбора во второй группе больных были алулент, добутрекс или бутироксан, в третьей группе больных - дофамин или сочетания алулента и ангиотензина [18, 71].

Метоклопрамид купировал брадикардию и угнетение функции синусового узла у 50% больных, однако улучшение показателей центральной гемодинамики нормализовались только в первой группе больных.

Симптоматическая терапия направлена, прежде всего, на коррекцию симптомов, определяющих жизнедеятельность организма. Прежде всего - это коррекция дыхательных нарушений. Conner, Watanabe указывают на проведение ИВЛ в комплексной интенсивной терапии отравления клофелином [98].

Таким образом, в литературе практически отсутствуют сведения об особенностях клинических проявлений клофелином у больных пожилого и старческого возраста, не изучена функция синусового узла и проводящих путей сердца, нарушений ритма и проводимости, центральной гемодинамики

и транспорта кислорода. Учитывая исходную возрастную патологию сердечно – сосудистой системы, характер нарушений может иметь другие направленности, а значит потребуется разработка новых, дифференцированных методов терапии.

РЕЗЮМЕ.

В 1982 году в Вене состоялась первая Всемирная Ассамблея ООН по вопросам старения. Именно на этой Ассамблее впервые было признано, что процесс старения населения принимает глобальный характер и является одной из первоочередных проблем человечества, причем для экономически благополучных стран эта проблема была в центре всех выступлений и обсуждений. Выступая на второй Всемирной Ассамблее ООН Генеральный секретарь Кофи Аннан отметил: «За прошедшие 20 лет мир изменился до неузнаваемости старение более не является просто “одной из первостепенных проблем”, а становится преобладающей в 21 веке».

В России пожилые люди старше 60 лет – самая быстро растущая группа населения. Население нашей страны является старым, т. к. доля людей старше 60 лет составляет 18,4 % от общей численности россиян (мировой стандарт– 7%).

Таким образом, в настоящее время доля людей в возрасте 65 лет и старше среди населения России составляет 13 %. По прогнозам Российской Академии наук, к 2016 году пожилые люди старше 60 лет будут составлять уже 20 % от общего числа россиян, а дети до 15 лет — всего 17 %.

В 1963 г. на Международном семинаре ВОЗ по проблемам геронтологии была принята классификация, выделяющая три хронологических периода в позднем онтогенезе человека: средний возраст (45-59 лет), пожилой возраст (60-74 года), старческий возраст (75 лет и старше). С возрастом неизбежно возникающий, закономерно развивающийся разрушительный процесс ограничения адаптационных возможностей организма, увеличения вероятности смерти, сокращения продолжительности жизни, способствующий развитию возрастной патологии. При этом

снижение надежности механизмов саморегуляции, ограничение приспособительных возможностей стареющего организма становятся основой развития заболеваний. В известной степени правомерно говорить о болезнях пожилых людей с их особенностью течения в позднем возрасте и «старческих» болезнях, отражающих, возможно, морфофункциональную возрастную эволюцию в различных органах и системах стареющего организма.

Сердечно - сосудистая система наиболее подвержена старению. Сердечно - сосудистая система у больных пожилого и старческого возраста – это орган мишень при отравлениях вообще и отравлениях кардиотоксическими ядами в частности.

В доступной литературе практически отсутствуют сведения об особенностях клинических проявлений клофелином у больных пожилого и старческого возраста, не изучена функция синусового узла и проводящих путей сердца, нарушений ритма и проводимости, центральной гемодинамики и транспорта кислорода. Учитывая исходную возрастную патологию сердечно – сосудистой системы, характер нарушений может иметь другие направленности, а значит, потребуется разработка новых, дифференцированных методов терапии.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Сравнительная характеристика клинических проявлений отравлений клофелином у больных среднего возраста и пациентов пожилого и старческого возраста.

Работа выполнена на кафедре токсикологии и кафедре анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП на клинической базе Свердловского областного центра лечения острых отравлений ОКПБ №1 и отделения токсикологии областной психиатрической больницы №7 г. Н. Тагила.

В период с 2001 по 2010 годы больные с отравлением клофелином в структуре медикаментозных отравлений составили 5,3% (380 пациентов в возрасте от 20 до 91 года). В последнее десятилетие прослеживается тенденция к уменьшению числа больных с отравлением клофелином вообще, и к увеличению числа пациентов пожилого и старческого возраста в структуре отравления клофелином. По данным Свердловского областного центра лечения отравлений в последнее десятилетие отмечено увеличение числа больных пожилого и старческого возраста в структуре отравлений клофелином с 25% в 2001 году до 52% в 2010 году, а общее число больных старше 60 лет составило 120 пациентов.

Нами проведено ретроспективное и проспективное исследование методом сплошной выборки. Из анализа были исключены пациенты, которые были обследованы не в полной мере.

Под наблюдением находилось 140 больных с отравлением клофелином. Контрольную группу составили 66 больных среднего возраста и 74 пациента пожилого и старческого возраста основной группы.

Контрольную группу составили больные с отравлением клофелином в возрасте от 20 лет до 60 лет (больные среднего возраста).

Из 66 пострадавших 18 (27,3%) пациентов были доставлены реанимационными бригадами и бригадами интенсивной терапии; линейными бригадами скорой медицинской помощи доставлено 48 (72,7%) больных.

В табл. 1 представлено распределение больных по полу и возрасту. Как видно из данных, представленных в табл.1., в изученной группе больных мужчины и женщины составили соответственно 37,9% и 62,1%.

Таблица 1

Распределение больных среднего возраста по полу и возрасту пациентов среднего возраста

Возраст (лет)	Количество больных				всего	
	мужчин		женщин		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
20-29	7	10,6	9	13,6	16	24,2
30-39	9	13,6	11	16,7	20	30,3
40-49	5	7,6	8	12,1	13	19,7
50-59	4	6,1	13	19,7	17	25,8
итого	25	37,9	41	62,1	66	100

Наиболее часто в группе больных среднего возраста отравления клофелином отмечались в возрасте 30-39 лет и 50-59 лет и составили соответственно 20 (30,3%) и 17 (25,8%) случаев. Несколько реже отравления клофелином отмечены в возрасте 20-29 лет и 40-49 лет. В этих возрастных категориях химическая травма составила соответственно 16 (24,2%) и 13 (19,7%).

Суицидальные отравления отмечены у 53 (80,3%) больных. Криминальные отравления отмечены у 7 (10,6%) пострадавших. Бытовые отравления отмечены у 6 (9,1%) пациентов.

Хорошо известно, что большое значение в развитии клинических проявлений и исходе заболевания играет время от момента принятия яда до начала лечебных мероприятий. В табл. 2 представлено распределение больных от момента отравления до момента госпитализации.

Как видно, из представленных в таблице данных в течение часа было доставлено 5 (7,6%) больных, от 1 часа до 3 часов поступило 16 (24,2%) пострадавших и в период от 6 до 12 часов было госпитализировано 12 (18,2%) пациентов. Несколько реже больные поступали в период от 12 до 24 часов – 8 (12,1%) человек и свыше 24 часов – 4 (6,1%) пациента.

Таким образом, в первые 6 часов после приема яда было госпитализировано 63,6% пострадавших.

Таблица 2.

Распределение больных среднего возраста в зависимости от экспозиции

Экспозиция в час	Количество больных	
	абс.	%
до 1 час	5	7,6
от 1 до 3	16	24,2
от 3 до 6	21	31,8
от 6 до 12	12	18,2
от 12 до 24	8	12,1
свыше 24	4	6,1
Итого	66	100

Доза принятого клофелина колебалась от 4 до 5 мг.

Под нашим наблюдением находилось 74 пациента с отравлением клофелином пожилого и старческого возраста. Из 74 пациентов линейной бригадой скорой помощи доставлено 34 (45,9%) пострадавших, реанимационными бригадами СМП доставлено 38 (51,4%) пациентов и 2 (2,7%) госпитализированы в порядке самообращения.

В табл. 3 представлено распределение больных пожилого и старческого возраста по полу и возрасту.

Распределение больных по возрасту проведено в соответствии с классификацией ВОЗ.

Как видно из данных представленных в табл.3 пациенты пожилого возраста составили 41 (55,4%), пострадавшие старческого возраста

составили 30 (40,5%) и долгожители 3 (4,1%) больных. Среди пострадавших мужчин было 17 (22,9%) и женщин 57 (77,1%).

Таблица 3.

Распределение больных пожилого и старческого возраста по полу и возрасту

Возраст в годах	Количество больных по полу		Всего	
	Мужчины	Женщины	абс.	%
60-74 года	13	28	41	55,4
75-89 лет	4	26	30	40,5
>90 лет	0	3	3	4,1
Всего	17 (22,9%)	57 (77,1%)	74	100

По характеру отравления больные распределились следующим образом: суицидальные отравления - 95 % и случайные отравления - 5%.

Распределение больных по экспозиции представлено в табл. 4.

Таблица 4.

Распределение больных пожилого и старческого возраста в зависимости от экспозиции

Экспозиция в час	Количество больных	
	абс.	%
до 1 час	1	1,4
от 1 до 3	2	2,7
от 3 до 6	20	27,0
от 6 до 12	32	43,2
от 12 до 24	15	20,3
свыше 24	4	5,4
Итого	74	100

Обращает на себя внимание, что в первые 6 часов госпитализировано 31,1% пациентов пожилого и старческого возраста, что в 1,8 раза меньше, чем в группе пациентов среднего возраста. В период от 6 до 12 часов, от 12 до 24 часов и более 24 часов госпитализировано соответственно 43,2%, 20,3% и 5,4% пациентов. Вероятно, более позднее поступление в стационар

больных пожилого и старческого возраста можно объяснить тем, что эти больные проживают отдельно от детей и других родственников.

Доза принятого клофелина колебалась от 3 мг до 7,5 мг

У больных пожилого и старческого возраста, практически у всех пациентов, имело место наличие соматической патологии: встречались заболевания сердечно – сосудистой системы: гипертоническая болезнь, постинфарктные изменения, цереброваскулярная болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет и др.

Во всех случаях диагноз отравления клофелином был подтвержден обнаружением последнего в моче методом тонкослойной хроматографии.

Клинические проявления отравления клофелином у пациентов среднего возраста и больных пожилого и старческого возраста на до госпитальном этапе, в 1-е и 3-и сутки химической болезни приведены в таб.5.

Как видно из данных представленных в таблице обращает внимание характер клинических проявлений со стороны центральной нервной системы в группе больных среднего возраста и пациентов пожилого и старческого возраста. Ясное сознание среди пострадавших контрольной группы и пациентов пожилого и старческого возраста было примерно в одинаковом соотношении (50-53%). В соответствии с известной классификацией Лужникова Е.А. (1966) у лиц среднего возраста в состоянии комы I стадии находилось 14 больных (21,2%). Коматозное состояние II, III было соответственно у 4 (6,1%) и 2 (3,0%) больных. Обращает внимание, что в этой группе больных отмечены такие синдромы как галлюциноз и судорожный синдром, которые встречались соответственно у 7,6% и 6,1% пациентов. Одним из наиболее частых симптомов отравления клофелином является миоз, он отмечался в 95,5% отравлений.

Гипотония ниже 90/60 мм рт. ст. зарегистрирована у 24,2% больных. Повышение артериального давления выше 140/80 мм рт. ст. и нормальные показатели уровня артериального давления отмечены у 7,6% и 68,2% пациентов.

На до госпитальном этапе у больных пожилого и старческого возраста отмечены следующие клинические проявления отравления: коматозное состояние I, II и III стадии отмечено у 28,4%, 13,5% и 5,4 % больных, психомоторное возбуждение было зарегистрировано у 2,7% пациентов. Ни в одном случае среди лиц пожилого и старческого возраста не было зарегистрировано пациентов с клиникой галлюциноза.

Примерно с одинаковой частотой у больных обеих групп отмечались миоз, сухость слизистых, бледность кожных покровов. Гипотония встречалась у 33 (44,6%) пациентов, гипертензия была зарегистрирована у 28 (37,8%) больных, а нормотензия зафиксирована у 13 (17,6%) пострадавших.

На до госпитальном этапе, в связи с проявлениями дыхательной недостаточности, среди больных с отравлением клофелином среднего возраста на ИВЛ переведено 6 человек. В группе больных пожилого и старческого возраста проведение ИВЛ потребовалось 14 пациентам.

Таким образом, в группе больных пожилого и старческого возраста значительно чаще встречались такие симптомы как коматозные состояния разной степени тяжести, в два раза чаще возникала потребность перевода больных на ИВЛ. Обращает внимание то, что уже на до госпитальном этапе в группе больных пожилого и старческого возраста гипотония и гипертензия отмечались значительно чаще, чем в группе больных среднего возраста.

Первые сутки играют ведущую роль в исходе и результате лечения больных с отравлением клофелином. Клиническая картина отравления к концу первых суток представлена так же в табл.5.

Прежде всего, хотелось бы отметить, что в группе больных среднего возраста с отравлением клофелином были купированы такие симптомы как галлюцинаторный и судорожный. Состояние 3 больных улучшилось с восстановлением ясного сознания.

Таблица 5.

Особенности клинической картины отравления клофелином у пациентов среднего возраста и больных пожилого и старческого возраста на до госпитальном этапе и к концу первых и третьих суток в стационаре.

Клинические проявления	Больные на до госпитальном этапе				Больные к концу первых суток				Больные к концу третьих суток			
	Больные среднего возраста (n=66)		Пожилой и старческий возраст (n=74)		Средний возраст (n=64)		Пожилой и старческий возраст (n=67)		Средний возраст (n=4)		Пожилой и старческий возраст (n=60)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ясное сознание	35	53,0	37	50,0	38	59,3	24	35,8	4	100	36	60
Кома I стадии	14	21,2	21	28,4	22	34,4	19	28,4	0	0	4	6,7
Кома II стадии	4	6,1	10	13,5	2	3,1	8	11,9	0	0	6	10,0
Кома III стадии	2	3,0	4	5,4	1	1,5	8	11,9	0	0	9	15
Галлюциноз	5	7,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Судорожный синдром	4	6,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Психомоторное возбуждение	2	3,0	2	2,7	1	1,5	13	19,4	0	0	5	8,3
Бледность кожных покровов	63	95,5	74	100	11	17,2	32	47,8	4	100	32	53,3
Сухость слизистых полости рта	66	100	74	100	15	23,4	42	62,7	0	0	42	70,0
Нормальная величина зрачков	3	4,5	4	5,4	6	9,4	47	70,1	0	0	52	86,7
Миоз	63	95,5	70	94,5	36	56,3	35	52,2	0	0	2	3,3
Мидриаз	0	0	0	0	28	43,7	57	85,1	0	0	2	3,3
Брадикардия	58	87,9	63	85,1	49	76,6	58	86,6	1	25	45	75,0
Гипотензия	16	24,2	33	44,6	4	6,3	24	35,8	4	100	2	3,3
Гипертензия	5	7,6	28	37,8	13	20,3	14	20,9	0	0	46	76,7
Нормотензия	45	68,2	13	17,6	47	73,4	29	43,3	0	0	12	20

Общее число больных с ясным сознанием увеличилось с 35 до 38 пациентов.

В связи с купированием клиники галлюциноза и положительной динамикой среди больных находившихся в коматозном состоянии II-III стадии, увеличилось число больных в коматозном состоянии I стадии - до 22 человек (увеличилось на 8 пациентов).

Брадикардия периодически возникала у 49 (76,6%) и требовала введения атропина. У 4 (6,3%) пациентов сохранялась клиническая картина экзотоксического шока, которая требовала продолжения инотропной поддержки дофамином или добутрексом. Число больных находящихся в коматозном состоянии II стадии уменьшилось в 2 раза.

К концу первых суток погибло 2 пациента. На ИВЛ оставался 1 больной.

В группе больных пожилого и старческого возраста в ясном сознании находилось 24 (35,8%) пациента. Коматозное состояние I, II и III стадии отмечалось соответственно у 19 (28,4%), 8 (11,9%) и 8 (11,9%) пострадавших. На ИВЛ продолжали оставаться 11 пациентов. Такой симптом как миоз сохранялся у 35 (52,2%) пострадавших. Периодически рецидивирующая брадикардия была зарегистрирована у 58 (86,6%) пациентов. Артериальная гипотензия сохранялась у 24 (35,8%) больных, что требовало проведения инфузионной терапии и инотропной поддержки адреномиметиками. К концу первых суток погибло 7 пострадавших.

Таким образом, в группе пациентов пожилого и старческого возраста отравление протекало значительно тяжелее, чем у больных среднего возраста. Среди пострадавших в группе больных пожилого и старческого возраста на 40,0% чаще отмечают коматозные состояния всех степеней тяжести. В 5,3 раза больше больных этой группы находилось на ИВЛ. Снижение артериального давления ниже 90/60 отмечается у 24 (35,8%) пациентов, а в группе среднего возраста гипотония сохранялась у 4 (6,3%) пострадавших.

В группе больных среднего возраста на вторые – третьи сутки в большинстве случаев купировались симптомы отравления клофелином. 19 больных были выписаны на 2 сутки и еще 42 больных были выписаны на 3 сутки. 5 больных нуждались в переводе в психиатрическое отделение. К сожалению, на 2 сутки погиб 1 больной, который оставался в коматозном состоянии и на ИВЛ. Летальность в группе больных среднего возраста составила 4,5%.

На третьи сутки, у пациентов пожилого и старческого возраста в ясном сознании находилось 36 (60%) пациентов. Коматозное состояние I, II и III стадии отмечались соответственно у 4 (6,7%), 6 (10%) и 9 (15%) больных. Психомоторное возбуждение сохранялась у 5 (8,3%). ИВЛ проводилась 9 больным.

Гипотония, требующая инотропной поддержки, отмечалась у 2 (3,3%) больных. Гипертензия выявлялась у 46 (76,7%) пациентов. На 2-3 сутки погибло 2 пострадавших. 5 больных выписано в удовлетворительном состоянии.

На 5-е сутки выписано в удовлетворительном состоянии 18 больных. Девять больных находились на ИВЛ в связи с развитием легочных осложнений. У пяти пациентов продолжалось лечение пневмонии. Тяжелое астеническое сохранялось у 4 пострадавших

Таким образом, к пятым суткам в отделение осталось 18 пациентов.

Из 9 больных находившихся на ИВЛ в последующем погибло 6 пациентов. Длительность ИВЛ среди умерших больных составила $15,5 \pm 2,7$ суток. Трое больных были сняты с ИВЛ и в последующем выписаны в удовлетворительном состоянии.

Из 74 больных группы пожилого и старческого возраста погибло 15 пациентов. Летальность составила 20,3%. Средний койко-день - $6,5 \pm 3,4$ дня.

Таким образом, возрастные особенности пациентов пожилого и старческого возраста сказываются на клинической картине отравления, его особенностях и исходах. Ведущими симптомами являются

психоневрологические проявления и поражение сердечно – сосудистой системы. В группе больных пожилого и старческого возраста значительно чаще встречаются коматозные состояния, требующие проведения ИВЛ. Одним из ведущих симптомов является снижение уровня артериального давления ниже 90/60 мм рт. ст., что можно рассматривать как проявление экзотоксического шока.

Существенно отличаются и исходы лечения: летальность в группе пациентов среднего возраста составила 4,5%, летальность среди больных пожилого и старческого возраста достигла 20,3%.

2.2. Электрофизиологические и лабораторные методы исследования.

2.2.1. Электрокардиографическое исследование.

Регистрация ЭКГ проводилась по стандартной методике с помощью мониторингового комплекса МХ- 01. ЭКГ записывали в 12 отведениях при скорости движения ленты 50 мм/с. Измеряли среднюю продолжительность сердечного цикла (RR), интервалы PQ, QT, ширину комплекса QRS, рассчитывали величину систолического показателя (СП).

2.2.2. Методика диагностической чреспищеводной электрокардиостимуляции.

При проведении чреспищеводной ЭКС зонд - электрод (в своей работе мы использовали зонды типа ПЭДСП- 2) вводили в пищевод, располагая его так, чтобы на электрокардиограмме регистрировалось двухфазное предсердное отклонение максимальной амплитуды. После установления электрод подключали к кабелю для регистрации стандартных отведений мониторингового комплекса МХ-01 и производили запись биполярной пищеводной электрокардиограммы при скорости движения ленты 50 - 100 мм/с.

Для электростимуляции зонд - электрод подключали к электрокардиостимулятору ЭКСП-Д, генерирующему импульсы прямоугольной формы с частотой следования от 60 до 1200 в минуту, продолжительностью 10 мс и амплитудой от 10 до 50 В. Искусственный ритм

навязывали с частотой, на 10 - 20% превышающей исходную частоту сердечных сокращений (ЧСС) при амплитуде 15-30 В [4, 17, 85].

В ходе исследования при разных частотах стимуляции определяли следующие показатели:

1) время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ)-временной интервал от предсердного возбуждения в ответ на последний искусственный стимул до первого спонтанно возникшего возбуждения СУ (соответствующего ему зубца Р);

2) скорректированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ) - разность между значением ВВФСУ и продолжительностью среднего синусового цикла перед данной серией стимуляции;

3) время синоатриального проведения (ВСАП) - половина разности между величиной постстимуляционной паузы и первого спонтанного синусового цикла (метод O.S. Narula et al);

4) St - V- интервал от артефакта стимула до желудочкового ответа;

5) точка Венкебаха (т. W)- «критическая» частота предсердной стимуляции, при которой развивается АВ блокада II степени.

В норме ВВФСУ обычно меньше 1600 мс, КВВФСУ колеблется в пределах 375 - 525 мс, «половинное» ВСАП не превышает 110 мс, т. W соответствует предсердной стимуляции 130 - 190 имп./мин.

2.2.3. Метод математического анализа сердечного ритма.

Методика исследования заключалась в автоматическом считывании с помощью мониторной системы «РКЭС - 01» 250 последовательных кардиоинтервалов, передачи полученной информации через модуль сопряжения на компьютер IBM AT и обработке ее по оригинальной программе «Сокар» с вычислением общепринятых статистических показателей, автокорреляционной (АК) и спектральной функций.

Оценивались 2 группы показателей:

I. Показатели одномерного распределения.

Наиболее информативные из них следующие:

1. Математическое ожидание (М).
2. Вариационный размах (ВР) – разность между максимальным и минимальным значением кардиоинтервала в ряде.
3. Среднее квадратическое отклонение (СКО).
4. Амплитуда моды (АМо) – вероятность моды в %.
5. Индекс напряжения регуляторных систем Р.М. Баевского (ИНРС)

Активность вагусной регуляции характеризуют показатели ВР и СКО, активность симпатической регуляции – АМо, активность гуморального контура регуляции – М, степень централизации регуляторных механизмов – ИНРС.

II. Показатели корреляционно-спектрального анализа (двумерное распределение) сердечного ритма.

А. Автокорреляционная функция (АКФ). Вычисление АКФ основано на зависимости между точками ряда кардиоинтервалов на разных временных отрезках. График АКФ строится по значениям ряда коэффициентов корреляции между исходным рядом кардиоинтервалов и новыми рядами полученными при последовательных его смещениях (сдвигах) на одно значение. Степень уменьшения коэффициента корреляции зависит от быстроты изменения значений кардиоинтервалов.

1. Значение АКФ на первом сдвиге (1К).
2. Количество сдвигов до достижения коэффициента корреляции меньше 0,3 ($m_{0,3}$).
3. Количество сдвигов до достижения коэффициента корреляции меньше 0 (m_0).

Чем более однородна внутренняя структура ритма, тем АКФ медленнее достигает нуля. В нормальных условиях (нормотоническая регуляция ритма) К1 обычно находится в пределах 0,7 – 0,8, затухание функции до нуля происходит через 8 – 15 сдвигов (с уровнем $m_{0,3}$ через 5 – 10 сдвигов). АКФ характеризует взаимосвязь автономного и центрального контуров регуляции

ритма, и чем больше централизация управления ритмом, тем выше значения показателей АКФ.

Б. Спектральная функция. Спектральный анализ используется для выявления периодических составляющих ритма. В исследование включены следующие показатели:

1. Общая мощность спектра (ОМС). Представляет собой площадь под кривой графика спектра. Характеризует дисперсию значений исследуемого ряда.

2. Мощность медленных волн (МВ), средних волн (СВ), дыхательных волн (ДВ). Выражается в процентах от общей мощности спектра.

3. Отклонения мощности медленных, средних и дыхательных волн от должных величин (Δ МВ, Δ СВ, Δ ДВ).

Было принято, что диапазон МВ составляет от 0,01 до 0,06, СВ - от 0,08 до 0,15 и ДВ - от 0,16 до 0,5 Гц. Дыхательные волны характеризуют активность автономного контура регуляции, средние волны – активность регуляторных механизмов, обеспечивающих приспособление сосудистой системы к изменениям ударного и минутного объемов, медленные волны – активность центрального контура регуляции [9, 10].

2.2.4. Оценка показателей центральной и периферической гемодинамики.

Для исследования центральной гемодинамики был использован не инвазивный метод исследования – импедансная реоплетизмография. Данная методика была выбрана в связи с ее атравматичностью и технической простотой и широким применением в токсикологической практике [29, 53, 54]. Одновременно записывали основную и дифференциальную реоплетизмограмму с регистрацией электрокардиограммы во втором отведении. Величину ударного объема крови (УО) рассчитывали по формуле Кубичека. По широко известным формулам рассчитывали ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ), удельное периферическое сопротивление

(УПС), объемную скорость выброса крови (ОСВ), мощность (W), скорость повышения внутрижелудочного давления (Yi).

2.2.5. Методы лабораторной диагностики

Исследование газов крови и кислотно-основного состояния проводилось полярографическим методом с помощью прибора RepitLab-348 фирмы “Вауег” (Германия).

2.2.6. Алгоритм кислородного статуса.

Использовались определяемые показатели pO_2 , pCO_2 , SaO_2 , pH, артериальной и венозной крови. Для расчетов показателей транспорта кислорода использовалась компьютерная программа «The oxygen status algorithm» (алгоритм кислородного статуса), разработанная Мэдсом и Оле Сиггаард Андерсенами в фирме Radiometer A/S* Denmark*1991 [29, 38, 55, 62, 84]. В автоматическом режиме с помощью программы «Алгоритма кислородного статуса» рассчитывались следующие показатели:

PIO_2 , мм рт. ст. – парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе.

PAO_2 , мм рт. ст. – парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе.

Q_s/Q_t , % – внутрилегочный шунт.

$A-aDO_2$, мм рт. ст. – альвеоло-артериальная разница парциального давления кислорода.

2,3 ДФГ мкмоль/ мл – содержание 2,3 дифосфоглицерата в эритроците.

P_{50} , мм рт. ст. – точка насыщения гемоглобина кислородом на 50%

В каждом исследуемом случае графически строилась кривая диссоциации оксигемоглобина (КДО).

CaO_2 , мл/л – содержание кислорода в артериальной крови

CvO_2 , мл/л – содержание кислорода в венозной крови

$(a - v)Do_2$, мл/л – артериовенозная разница содержания кислорода.

2.2.7. Показатели объемного транспорта кислорода.

Показатели объемного транспорта кислорода рассчитываются исходя из следующих показателей: величине минутного объема сердца (в нашем случае величины СИ), содержания артериальной и венозной крови. На основании этих данных, общепринятым формулам рассчитаны такие показатели как доставка кислорода (DO_2), потребление кислорода (VO_2) и экстракция (утилизация) кислорода $KЭO_2$ [53, 54, 67, 68].

2.2.8. Методы статистической обработки.

Для статистической обработки числового материала использовалась общепринятая методика с расчетом средней арифметической величины (M), среднего квадратического отклонения (m_x) с последующим расчетом достоверности различий по Стьюденту. Проведена внутригрупповая корреляция методом Пирсона и регрессионным нелинейным анализом. Сравнения между этапами исследования и группами проводились по всем перечисленным методам. Как принято в биологических дисциплинах, достоверными признавались различия, при которых критерий Стьюдента (P) составлял менее 0,05.

Все математические расчеты по работе проводились на персональном компьютере IBM PC – Intel(R) Pentium(R) 4CPU Microsoft Windows XP с использованием программы Excel, пакетов статистических программ SPSS и Statistica.

ГЛАВА 3. НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ, СОСТОЯНИЯ ПЕЙСМЕКЕРНОЙ И ПРОВОДЯЩЕЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ КЛОФЕЛИНОМ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА.

В этой главе мы провели сравнительную характеристику нарушений электрокардиограммы, нарушений ритма и проводимости, экстракардиальной регуляции сердечного ритма, состояния функции синусового узла и проводящих путей сердца у больных среднего возраста и пациентов пожилого и старческого возраста.

Для оценки характера нарушений электрокардиограммы, нарушений ритма и проводимости, экстракардиальной регуляции сердечного ритма, состояния функции синусового узла и проводящих путей сердца у больных среднего возраста потребовалось введение контрольной группы в возрасте от 20 до 60 лет без патологии сердечно - сосудистой системы. Эту группу составили 22 пациента в возрасте $30,6 \pm 5,8$ лет, из них 12 мужчин и 10 женщин.

3.1. Состояние экстракардиальной регуляции сердечного ритма при отравлениях клофелином.

У пациентов среднего возраста с отравлением клофелином по отношению к контрольной группе отмечено увеличение математического ожидания, вариационного размаха и среднеквадратичного отклонения соответственно на 46,2%, 89,4% и 124,9% ($p < 0,001$). Высокие значения этих показателей свидетельствуют об активности вагусной регуляции сердечного ритма. Снижение значения АМо и ИНРС на 27,2% ($p < 0,05$) и 78,9% ($p < 0,001$) свидетельствуют о малой активности симпатической регуляции и низкой степени централизации регуляторных систем.

Таблица 1.

Показатели математического анализа сердечного ритма у больных с острыми отравлениями клофелином ($M \pm m$)

Показатели	Контрольн ая группа (n=22)	Больные с отравлением клофелином среднего возраста (n=22)		Больные с отравлением клофелином пожилого и старческого возраста в первые сутки (n=15)			Больные с отравлением клофелином пожилого и старческого возраста во вторые сутки (n=15)		
		абс.	P	абс.	P	P1	абс.	P3	P4
M, мс	871±44	1273±4	<0,001	1332±77	<0,001	>0,05	1167±90	>0,05	>0,05
BP, мс	180±20	341±21	<0,001	185±37	>0,05	<0,001	215±51	<0,001	>0,05
СКО	32,9±2,6	74±5,4	<0,001	36±7,01	>0,05	<0,001	45±11,2	<0,001	>0,05
АМо, %	26,1±2,4	19±2,0	<0,05	22±2,6	>0,05	>0,05	18±3,4	>0,05	>0,05
ИНРС	99,6±15,8	25±2,4	<0,001	56±14,7	<0,05	<0,05	46±15,1	>0,05	>0,05
IK	0,64±0,07	0±0,08	<0,001	0,17±0,15	<0,001	>0,05	0±0,12	>0,05	>0,05
m – 0,3	6,9±2,1	2±0,5	<0,001	2±1,1	<0,05	>0,05	5±1,3	<0,001	>0,05
m – 0	12,8±3,2	5±1,6	<0,001	9±3,9	>0,05	>0,05	13±4,5	>0,05	>0,05
ОМС	33,4±2,5	74±5,4	<0,001	36±7,01	>0,05	<0,01	45±11,1	<0,001	>0,05
MB, %	36,9±4,2	27±4,5	>0,05	33±7,3	>0,05	>0,05	54±9,2	<0,001	>0,05
ΔMB	1,8±6,7	-20±6,8	>0,05	-16±11,6	>0,05	>0,05	11±9,7	>0,05	>0,05
CB, %	26±2,5	13±1,5	<0,001	17±4,6	>0,05	>0,05	16±4,02	>0,05	>0,05
ΔCB	-13,7±4,1	-35±3,8	<0,001	-25±13,5	>0,05	>0,05	-25±7,9	>0,05	>0,05
ДВ, %	37,1±4,3	60±4,5	<0,001	50 ±10,4	>0,05	>0,05	31±10,05	>0,05	>0,05
ΔДВ	40,6±12,0	75 ±7,8	>0,05	78±25,0	>0,05	>0,05	33±21,6	>0,05	>0,05

Активность превалирования парасимпатической регуляции у пациентов пожилого и старческого возраста оказалась умеренной, при этом регистрировалась выраженная брадикардия (математическое ожидание длительности кардиоинтервала 1332 ± 77 мс). ВР и СКО составляли 185 ± 37 мс и $36 \pm 7,01$ мс. Обращает внимание, что эти показатели достоверно не отличались от соответствующих значений контрольной группы ($p > 0,05$) с одной стороны, но с другой стороны были ниже показателей больных среднего возраста в среднем в 1,8 и 2,1 раза ($p < 0,001$). У пациентов пожилого и старческого возраста ИНРС составлял $56 \pm 14,7$ и был ниже значения контрольной группы на 43,8% ($p < 0,05$) и выше показателей больных среднего возраста на 124% ($p < 0,05$).

Быстрое затухание кривой АКФ отражает взаимосвязь между автономным и центральным контурами регуляции ритма. У пострадавших пожилого и старческого возраста показатели автокорреляционной функции $1K$, $m - 0,3$ и $m - 0$ составляли соответственно $0,17 \pm 0,15$; $2 \pm 1,1$ и $9 \pm 3,9$. Как видно из данных приведенных в табл. 1 затухание волн происходило достоверно медленнее, чем у больных среднего возраста ($p < 0,001$), при этом скорость затухания не отличалась от контрольной группы ($p > 0,05$).

Таким образом, описанная картина отражает более значимое влияние центрального контура регуляции над автономным.

Общая мощность спектра в группе больных пожилого и старческого возраста ниже на 51,4%, чем в группе больных среднего возраста ($p < 0,01$), и значимо не отличается от контрольной группы ($p > 0,05$), что также свидетельствует о преобладании центральной регуляции ритмом над автономным.

В волновом спектре преобладает коротковолновая составляющая (дыхательные волны 50% мощности спектра), однако у больных среднего возраста дыхательные волны составляют 60%.

Высокая мощность спектра с преобладанием волн малого периода (ДВ) обычно свидетельствует о высокой активности автономного контура регуляции, таким образом, у больных пожилого возраста можно констатировать умеренный вклад автономного контура в регуляцию ритма.

На вторые сутки у больных несколько увеличилась частота сердечного ритма при сохраняющейся брадикардии, незначительно снизилась централизация ритма, о чем свидетельствует снижение АМо и ИНРС, при увеличении вагусных влияний (повышение средних значений ВР и СКО), сохранении высокого влияния центрального контура регуляции на автономный (более медленное затухание АКФ). В волновой структуре ритма обнаружилось превалирование медленных волн (54%) при незначительном возрастании общей мощности спектра.

Таким образом, у больных пожилого возраста при остром отравлении клофелином развивалась дисрегуляция ритма, характеризующаяся относительно высокой степенью централизации регуляторных систем и умеренной активностью автономного контура регуляции.

3.2. Изменения электрокардиограммы у больных с отравлением клофелином.

Исследование электрокардиограммы у больных с отравлением клофелином проведены у 25 больных среднего возраста и 62 пациентов пожилого и старческого возраста.

У больных пожилого и старческого возраста отмечалась брадикардия. По отношению к контрольной группе продолжительность сердечного цикла была увеличена до 1169 ± 32 мс ($p < 0,001$), а частота сердечных сокращений снижена до 51 ± 1 ($p < 0,001$). PQ был увеличен на 10,5% ($p < 0,001$). Продолжительность интервала QRS достоверно не отличалась от контрольной группы, а QT и SP оказались достоверны ($p < 0,001$).

Таблица 2

Показатели электрокардиографии между больными пожилого и среднего возраста на этапе поступления

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Больные среднего возраста (n=25)	%	p	Больные пожилого и старческого возраста (n =25)	%	% ₁	p	P ₁
R – R, мс	805 ± 33	1159±51	143,9	<0,001	1169 ±32	145,2	100,8	<0,001	>0,05
Ry, мин⁻¹	75 ±1	52 ±1	69,3	<0,001	51 ±1	68,0	98,1	<0,001	>0,05
PQ, мс	152 ±6	167 ±7	109,9	>0,05	168 ±5	110,5	100,6	<0,001	>0,05
QRS, мс	87 ±4	77± 6	88,5	>0,05	74± 3	85,1	96,1	>0,05	>0,05
QT, мс	372± 11	447 ±25	120,2	>0,001	478±16	128,5	106,9	<0,001	>0,05
SP,%	47± 1	38 ±2	80,9	>0,001	41 ±1	87,2	107,9	>0,001	>0,05

% - процент к контрольной группе

%₁ - процент между группой среднего возраста и группой пожилого и старческого возраста

P – достоверность с контрольной группой

P₁ – достоверность между группой среднего возраста и группой пожилого и старческого возраста

Аналогичные изменения ЭКГ были отмечены у больных среднего возраста. Достоверных изменений показателей ЭКГ у пациентов средней возрастной группы и больных пожилого и старческого возраста нами не выявлено.

Таблица 3.
Основные электрокардиографические синдромы у больных с острым отравлением клофелином при поступлении средней возрастной группы и больных пожилого и старческого возраста (%)

Электрокардиографические синдромы	Пациенты среднего возраста (n=66) %	Пациенты пожилого и старческого возраста (n=74) %
Синусовая брадикардия	92,4	93,2
Выскальзывающие нижнепредсердные комплексы	12,1	13,5
Миграция водителя ритма	9,0	12,1
Синоатриальная блокада II степени	12,1	12,1
Остановка синусового узла	1,5	2,7
Фибрилляция предсердий	3,0	8,1
АВ блокада I степени	13,3	10,8
АВ блокада II степени	1,5	2,7
АВ блокада III степени	1,5	1,3
Полная АВ диссоциация	3,0	4,1
Блокада ножек п. Гиса	9,0	16,2
Желудочковая экстрасистолия	1,5	6,7
Фибрилляция желудочков	1,5	2,7
Синдром ранней реполяризации желудочков	25,9	33,7

Как видно из данных представленных в табл.3 синусовая брадикардия встречалась одинаково часто среди пациентов среднего возраста и больных пожилого и старческого возраста. Несколько чаще у больных пожилого и старческого возраста отмечались такие нарушения как синдром ранней реполяризации желудочков (33,7%), фибрилляция предсердий (8,1%), блокада ножек пучка Гисса (16,2%), миграция водителя ритма (12,1%).

3.3. Функциональное состояние синоатриальной зоны проводимости и атриовентрикулярной проводимости.

С целью оценки пейсмекерной проводящей функции сердца у 15 больных была проведена диагностическая чреспищеводная электрокардиостимуляция. Контрольную группу составили 13 здоровых волонтеров. В группе сравнения представлено 28 больных с острыми отравлениями клофелином в возрасте от 19 до 42 лет.

Среди 15 обследованных больных пожилого возраста у 12 выявлялась брадикардия, у 2-х - АВ-блокада 1 степени, и у 2-х больных расширение комплекса QRS более 100 мс. По данным ЭФИ постстимуляционная пауза (ВВФСУ) превышала рефрентную величину 1600 мс у 7 из 15 больных. При коррекции величины постстимуляционной паузы по исходной частоте сердечного ритма (КВВФСУ) превышение рефрентной величины в 500 мс выявлено также у 7 из 15 больных (46,7%), что является диагностическим признаком токсикогенной депрессии функции СУ.

У девяти больных на различных частотах электрокардиостимуляции определялись значения КВВФСУ или времени синоатриальной проводимости ниже 20 мс или отрицательные величины. Такие значения отражают наличие у больного признаков блокады входа синоатриальной зоны, т. е. синоатриальной блокады I ст. (60% больных). Признаки синоатриальной блокады входа проявлялись у одного больного на частоте 60 стимулов в мин., у трех больных на частоте 70 в мин., у двух больных на частоте 80 в мин., у одного на частоте 90 в мин., и у двух больных при частоте стимуляции 140 в мин. Таким образом, если у двух больных формирование синоатриальной блокады входа происходило на достаточно высокой частоте стимуляции, что может быть физиологическим процессом, то у остальных семи больных формирование синоатриальной блокады входа, на частоте ниже 120 импульсов в мин., является патологическим.

Таблица 4.

Показатели пейсмекерной и проводящей функции сердца у больных с острым отравлением клофелином в возрастных группах. (M±m)

Показатели	Группы больных					
	Контрольная группа (n=13)	Пациенты среднего возраста (n=28)	Р	Пациенты пожилого и старческого (n=15)	Р	Р
R – R, мс	805±33	1194±38	<0,001	1159±51	<0,001	>0,05
ВВФСУ макс., мс	1106±62	1828±93	<0,001	1629±56	<0,001	>0,05
КВВФСУ, мин., мс	133±35	254±40	<0,001	108±79	>0,05	>0,05
КВВФСУ, макс., мс	323±39	632±68	<0,001	472±36	<0,01	<0,05
ВСАП мин., мс	77±10	79±17	>0,05	-1±33	<0,01	<0,05
ВСАП макс., мс	138±10	207±33	>0,05	165±18	>0,05	>0,05
St-v макс., мс	221±8	263±16	>0,05	270±21	<0,05	>0,05
Т. Венкебаха	147±7	104±6	<0,001	127±9	>0,05	<0,05
ЭРП макс., мс	419±23	474±26	>0,05	447±37	>0,05	>0,05

Пропускная способность АВ-соединения характеризовалась частотой стимуляции, на которой происходило блокирование АВ-соединения, т.е. появлялась периодика Венкебаха. Из пятнадцати больных у восьми больных периодика Венкебаха проявлялась при частотах кардиостимуляции ниже 130 в 1 минуту, что является отражением токсикогенной депрессии АВ - соединения (53,3% больных).

Среднее значение ЭКГ и электрофизиологических показателей представлено в Табл. 4. в сравнении со значением контрольной группы и группы больных среднего возраста. Выявленная в среднем по группе брадикардия (RR 1159±51мс), достоверно отличается от показателей контрольной группы, но не отличается от показателей группы больных среднего возраста. Основные расчетные показатели ЭКГ не имеют достоверных различий в группах больных среднего и пожилого возраста. По средним значениям показателей ЭФИ ВВФСУ у пожилых больных достоверно длительнее, чем в контрольной группе, но на 10,9 % короче, чем в группе сравнения ($p=0,07$ не достоверно).

Максимальное значение КВВФСУ в группе пожилых больных также достоверно длительнее, чем в контрольной группе ($p<0,01$), но достоверно короче, чем в группе сравнения ($p<0,05$). При этом в группе больных среднего возраста токсикогенная депрессия СУ выявлена у 14 больных (50%), что практически не отличается от группы пожилых больных (46,7%). Однако у шести больных среднего возраста выявлялись значения КВВФСУ превышающие 1000 мс, таких высоких значений скорректированной постстимуляционной паузы не было в группе пожилых больных.

Отражением выраженности нарушений СА-проводимости являются минимальные значения ВСАП. В среднем в исследуемой группе ВСАП минимальный -1 ± 33 мс, что достоверно ниже значений контрольной группы и группы сравнения ($p<0,05$). Учитывая, что в группе больных среднего возраста синоатриальная блокада входа выявлена только у шести

больных (21,4%), можно констатировать, что более частое обнаружение нарушений синоатриальной проводимости является особенностью электрофизиологических нарушений при отравлении клофелином у больных пожилого возраста. При сравнении частоты развития синоатриальных блокад I степени у больных среднего возраста (21,4%) и больных пожилого возраста (60%) с помощью критерия Z выявлено достоверное различие ($Z=2,2$; $p=0,028$).

Среднее значение частоты стимуляции, на которой развивалась периодика Венкебаха, не имело достоверных отличий от показателя контрольной группы. А периодика Венкебаха в группе больных среднего возраста наступала на достоверно более низких частотах стимуляции, чем в группе пожилых больных ($p<0,05$). Снижение пропускной способности атриовентрикулярного соединения обнаруживалось в группе больных среднего возраста чаще, у 22 из 28 больных (78,6%), однако отличия между группами не достоверны ($Z=1,37$; $p=0,17$). Длительность интервала от экстрасимула до желудочкового ответа (St-v), характеризующая время атриовентрикулярного проведения, была достоверно выше, чем в контрольной группе, но не отличалась от группы сравнения. Эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного соединения достоверно не отличался от контрольной группы и группы сравнения.

Таким образом, несмотря на менее частое развитие брадикардии у больных пожилого возраста токсикогенная депрессия синусового узла развивается также часто, как у больных среднего возраста (46,7 и 50% соответственно). Частота синоатриальных нарушений в группе больных пожилого возраста оказалась достоверно выше, а частота нарушений пропускной способности атриовентрикулярного соединения незначительно ниже, чем в группе больных среднего возраста.

РЕЗЮМЕ.

По данным математического анализа сердечного ритма у пациентов среднего возраста с отравлением клофелином по отношению к

контрольной группе выявлена высокая активность регуляции ритма сердца, снижения симпатической регуляции и низкой степени централизации регуляторных систем. Активность превалирования парасимпатической регуляции у пациентов пожилого и старческого возраста оказалась умеренной, однако и при этом регистрировалась выраженная брадикардия.

В отличие от пациентов среднего возраста у больных пожилого и старческого возраста при остром отравлении клофелином развивалась дисрегуляция ритма, характеризующаяся относительно высокой степенью централизации регуляторных систем и умеренной активностью автономного контура регуляции.

Несколько чаще у больных пожилого и старческого возраста отмечались такие нарушения как синдром ранней реполяризации желудочков, фибрилляция предсердий, блокада ножек пучка Гисса, миграция водителя ритма.

Результаты исследования диагностической чреспищеводной электрокардиостимуляции показали, что, несмотря на менее частое развитие брадикардии у больных пожилого возраста токсикогенная депрессия синусового узла развивается также часто, как у больных среднего возраста (46,7 и 50% соответственно). Частота синоатриальных нарушений в группе больных пожилого возраста оказалась достоверно выше, а частота нарушений пропускной способности атриовентрикулярного соединения незначительно ниже, чем в группе больных среднего возраста.

ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА У БОЛЬНЫХ С ОТРАВЛЕНИЕМ КЛОФЕЛИНОМ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА.

Учитывая уровень артериального давления, брадикардию, уровень периферического сосудистого сопротивления и исхода мы выделили две группы больных. Компенсированный вариант отравления в двух группах с умеренно сниженным уровнем артериального давления (подгруппа А) и сохраняющимся высоким уровнем артериального давления (подгруппа Б). Вторую группу пациентов составили больные с декомпенсированным вариантом отравления – экзотоксическим шоком. В этой группа больных так же выделено две подгруппы. Первую подгруппу составили больные с декомпенсированным метаболическим ацидозом и вторую с критическим напряжением кислорода в артериальной крови с развитием смешанного метаболического ацидоза.

4.1. Нарушения показателей центральной гемодинамики и транспорта кислорода у больных с компенсированным вариантом течения отравления

4.1.1. Нарушения показателей центральной гемодинамики и транспорта кислорода у больных с компенсированным вариантом течения отравления подгруппы А

Показатели центральной гемодинамики у больных с компенсированным вариантом течения отравления представлены в табл.1

У больных этой группы уровень АД сист., АД диаст. и САД составили соответственно $132,7 \pm 8,1$ мм рт. ст.; $87,3 \pm 5,5$ мм рт. ст., $106 \pm 6,4$ мм рт. ст.

Обращает внимание брадикардия, с частотой сердечных сокращений 44 ± 2 мин⁻¹. Величина ударного индекса была снижена до $40,2 \pm 2,4$ мл/м². Брадикардия, снижение ударного индекса закономерно приводили к снижению сердечного индекса. СИ составлял $1,78 \pm 0,8$ л/(мин/м²). Индекс удельного периферического сопротивления повышался и достигал $1329,9 \pm 112,7$ дин*с*см⁻⁵/м². Показатели ОСВ, W и Vi составляли соответственно $339,6 \pm 32,6$ мл/с, $4,8 \pm 0,74$ вт, $1870,6 \pm 135,2$ мм рт. ст./с. и

Таблица 1.

Показатели центральной гемодинамики у больных с компенсированным вариантом течения отравления.

Показатели	Компенсированный вариант течения заболевания			
	Подгруппа А (n=15)	Подгруппа Б (n=14)	%	Р
	абс.	абс.		
АД сист., мм рт.ст.	132,7±8,1	170,6±9,7	128,6	<0,0001
АД диаст., мм рт.ст.	87,3±5,5	103,5±5,5	118,6	<0,0001
САД, мм рт.ст.	106,0±6,4	131,7±7,1	124,2	<0,0001
Пульс, мин ⁻¹	44±1,9	48±2	109,1	<0,05
УИ, мл/м ²	40,2±2,4	62,8±3,6	156,2	<0,0001
СИ, л/(мин/м ²)	1,78±0,8	2,98±0,79	167,4	<0,0001
УПС, дин·с·см ⁻⁵ /м ²	1329,9±112,7	1048,4±88,8	78,8	<0,01
ОСВ, мл/с	339,6±32,6	413,9±29,3	121,9	<0,05
W, вт	4,8±0,7	7,28±0,7	151,7	<0,0001
Yi, мм рт.ст./с	1870,6±135,2	2215,6±133,5	118,4	<0,0001
ЦВД, см вод.ст.	143,5±5,6	160,4±4,3	111,8	<0,05

косвенно свидетельствовали о снижении сократительной способности миокарда.

Состояние газообменной функции легких и гемического компонента транспорта кислорода представлено в табл.2.

Состояние газообменной функции легких и гемического компонента транспорта кислорода представлено в табл.2. Как видно из данных, представленных в таблице, парциальное давление воздушно-кислородной смеси не отличалось от показателей физиологической нормы и составляло $145,7 \pm 2,3$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). Давление кислорода в альвеолярном воздухе составляло соответственно $104,8 \pm 3,6$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). PO_2 артериальной крови составляло $60,4 \pm 1,7$ мм рт. ст. и находилось на нижней границе нормы. $A-aD_{O_2}$ была больше принятых значений в 3,26 раза, и составляла $44,4 \pm 4,9$ мм рт. ст.

В среднем по группе отмечено увеличение легочного шунта до $25,7 \pm 3,4\%$. Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между $Q_s/Q_T\%$ и СИ ($r = -0,44$ $p < 0,05$) и положительная корреляционная зависимость между $Q_s/Q_T\%$ и $(a - v)D_{O_2}$ ($r = -0,47$ $p < 0,05$). Кроме того, отмечено

некоторое снижение остаточной оксигенации венозной крови до $32,6 \pm 1,0$ мм рт. ст. Содержание CaO_2 и CvO_2 составляли соответственно $149,4 \pm 0,4$ и $89,5 \pm 0,5$ мл/мл. PaCO_2 было несколько ниже контрольной группы и составляло $31,6 \pm 1,2$ мм рт.ст. ($p < 0,001$).

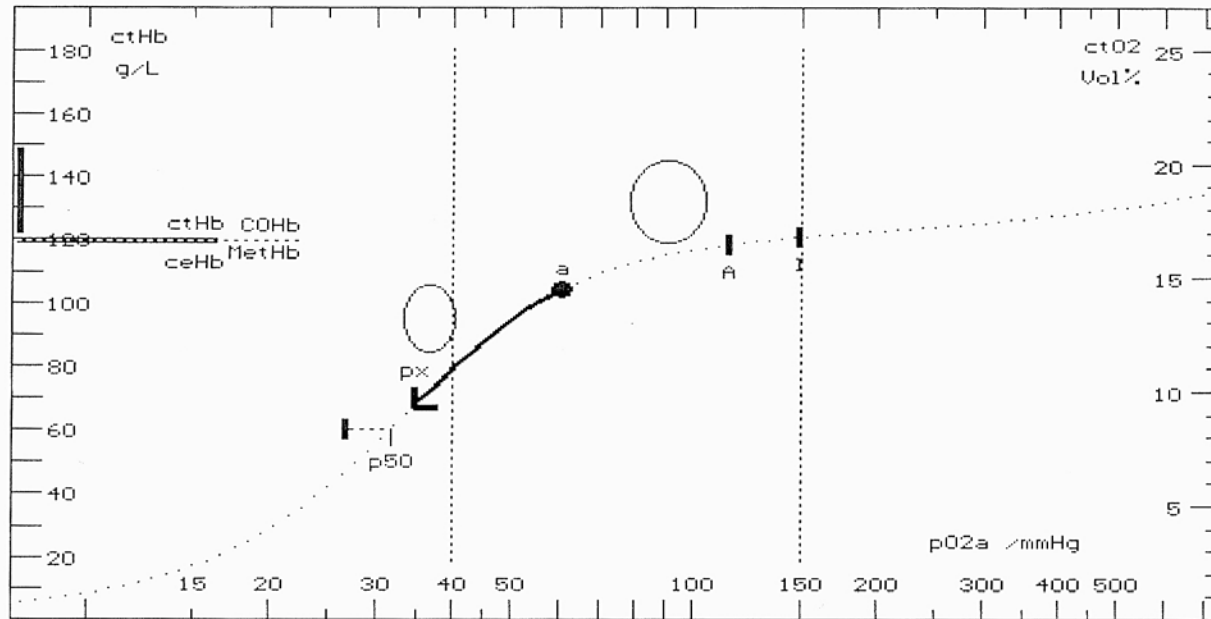
Таблица 2

Показатели газообменной функции легких и гемического компонента транспорта кислорода у больных с отравлением клофелином на этапе поступления.

Показатели	Компенсированный вариант течения			
	Подгруппа А (n=15)	Подгруппа Б (n=14)	%	P
	абс.	абс.		
P_1O_2 , мм рт.ст	$145,7 \pm 2,3$	$146,5 \pm 2,4$	100,5	$>0,05$
P_AO_2 , мм рт.ст	$104,8 \pm 3,6$	$105,3 \pm 1,0$	100,5	$>0,05$
A-aD_{O_2} , мм рт.ст	$44,4 \pm 4,9$	$42,3 \pm 1,6$	95,3	$>0,05$
P_aO_2 , мм рт.ст	$60,4 \pm 1,7$	$63,0 \pm 2,3$	104,3	$>0,05$
$\text{Q}_S/\text{Q}_T\%$	$25,7 \pm 3,4$	$19,6 \pm 1,2$	76,3	$<0,001$
P_aCO_2 , мм рт.ст	$31,6 \pm 1,2$	$39,1 \pm 0,9$	123,7	$<0,001$
P_vO_2 , мм рт.ст.	$32,6 \pm 1,0$	$40,8 \pm 0,5$	125,2	$<0,001$
$\text{SaO}_2\%$	$86,8 \pm 1,4$	$93,1 \pm 1,2$	107,3	$>0,05$
C_aO_2 , мл/л	$149,4 \pm 0,4$	$157,3 \pm 1,1$	105,3	$<0,001$
C_vO_2 , мл/л	$89,5 \pm 0,5$	$114,7 \pm 1,7$	128,2	$<0,001$
$(a - v)\text{D}_{\text{O}_2}$, мл/л	$60,5 \pm 0,5$	$42,6 \pm 1,3$	70,4	$<0,001$
P_{50} , мм рт.ст.	$29,9 \pm 0,9$	$27,9 \pm 0,5$	93,3	$<0,05$
2,3 ДФГ, мкмоль/ мл	$6,14 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,2$	89,6	$<0,05$

В артериальной крови отмечался ацидоз: $\text{pH } 7,27 \pm 0,02$, $\text{sBaseEcf} - (-10,8 \pm 1,2)$ и $\text{sHCO}_3 - 14,7 \pm 0,1$ ммоль/л. Как видно, кривая диссоциации оксигемоглобина смещена вправо. Отмечен сдвиг P_{50} до $29,9 \pm 0,9$ мм рт. ст. Концентрация 2,3 ДФГ увеличена до $6,1 \pm 0,2$ ммоль/л. Отмечена отрицательная корреляционная зависимость между 2,3 ДФГ и pH ($r = -0,55$ $p < 0,05$). Иными словами кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается вправо и обеспечивает лучшую отдачу кислорода тканям.

Полученная кривая диссоциации оксигемоглобина представлена на Рис.1.

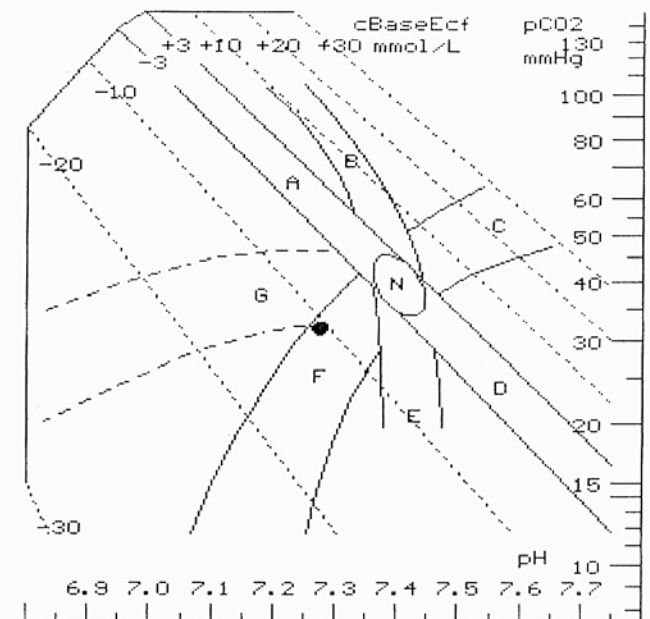


Blood oxygen binding curve

a: arterial blood left ellipse: right ellipse:
 A: Alveolar air mixed venous blood arterial blood
 I: Inspired air normal area normal area

Reference: Siggaard-Andersen, Ole & Siggaard-Andersen, Mads.
 The oxygen status algorithm; a computer program
 for calculating and displaying pH and blood gas data
 Scand J Clin Lab Invest 1990; 50, Suppl. 203: 29-45.

Copyright Radiometer A/S 1991 . Emdrupvej 72 . DK-2400 Copenhagen NV . Denmark



Acid-Base Chart (arterial ref. areas)

A: acute hypercapnia
 B: chronic hypercapnia
 C: metabolic alkalosis
 D: acute hypocapnia
 E: chronic hypocapnia
 F: metabolic acidosis
 G: acute metab. acidosis
 N: normal area

Рис.1. Кривая диссоциации оксигемоглобина у больных с отравлением клофелином подгруппы А.

Значение доставки и потребления кислорода были снижены и составили соответственно: $DO_2 - 267,2 \pm 16,7 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$ и $VO_2 - 108,6 \pm 10,8 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$. Коэффициент экстракции кислорода увеличен до $0,4 \pm 0,03$. Отмечена положительная корреляционная зависимость между частотой пульса и DO_2 ($r = -0,63$ $p < 0,01$) и положительная корреляционная зависимость между P_{50} и КЭК ($r = -0,48$ $p < 0,01$).

Однонаправленные изменения доставки и потребления кислорода очевидно и явились результатом снижения величины сердечного индекса и уменьшением содержания кислорода в артериальной и венозной крови. Увеличение экстракции кислорода компенсирует потребление кислорода тканями.

В качестве иллюстрации приводим описание клинического случая.

Больной Н. 70 лет (№ истории болезни 6401) поступил 03.05 2003 г. Доставлен бригадой скорой медицинской помощи. При поступлении состояние тяжелое. Из анамнеза известно: с суицидальной целью принял 20 таблеток клофелина по 0,075 мг, доза принятого клофелина 1,5 мг (23,1 мкг/кг). Со слов родственников страдает гипертонической болезнью, рабочий уровень АД 170/90 мм рт. ст. В сознании. Крайне астенизирован, быстро утомляется и засыпает. Кожные покровы бледные, холодные на ощупь. Зрачки сужены. Очаговой неврологической симптоматики нет. Тонус мышц равномерно снижен. Сухожильные рефлексы вялые. Температура тела $35,6^{\circ}$. Дыхание свободное, ритмичное, частота дыханий 16-18 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень увеличена, выступает из под края реберной дуги на 2,5-3 см.

При поступлении АД сист., АД диаст. и САД составляли 140 мм рт. ст., 85 мм рт. ст., 108,1 мм рт. ст. Частота пульса 41 в минуту. На ЭКГ синусовая брадикардия. При исследовании центральной гемодинамики: УИ – $38,1 \text{ мл/м}^2$, СИ – $1,56 \text{ л/(мин/м}^2)$, УПС $1009,8 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} / \text{м}^2$.

Газовый состав крови: pO_2 – 56,5 мм рт. ст., pCO_2 – 28,5 мм рт. ст. Сатурация кислорода артериальной крови – 81,3%. Содержание кислорода артериальной и венозной крови соответственно 160,1 и 76,2 мл/л.

Метаболический ацидоз артериальной крови: pH – 7,26, $sBaseEcf$ – (-14,5), $sHCO_3$ – 11,5 ммоль/л.

Кривая диссоциации оксигемоглобина смещена вправо (P_{50} – 33,7 мм рт. ст.), концентрация 2,3 ДФГ на верхней границе нормы – 6,5 – мкмоль/мл. Доставка и потребление кислорода снижена до $333,4 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$ и $135,3 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$. $KЭO_2$ – увеличен до 0,41.

Таким образом, у больного с отравлением клофелином классические клинические проявления отравления. Уровень артериального давления снижен, но не носит «критический» характер. Выраженная брадикардия, снижение УИ, СИ и повышение УПС. В артериальной крови отмечается метаболический ацидоз. Кривая диссоциации смещена вправо. Зарегистрировано снижение доставки и потребления кислорода, экстракция кислорода повышена.

4.1.2. Нарушения показателей центральной гемодинамики транспорта кислорода у больных с компенсированным вариантом течения отравления подгруппа Б.

В отличие от показателей подгруппы А в подгруппе Б на фоне брадикардии у больных сохранялось повышение уровня артериального давления. (Больные этой группы, в течение многих лет страдали гипертонической болезнью и многие из них препаратом выбора считали клофелин).

У больных подгруппы Б отмечалось артериальная гипертензия АД сист., АД диаст., и САД достигали значений $170,6 \pm 9,7$; $103,5 \pm 5,5$; $131,7 \pm 7,1$ мм рт. ст. соответственно и были достоверно выше чем в подгруппе А ($p < 0,001$). Частота сердечных сокращений была на 9,1% выше, чем в подгруппе А и составляла $48 \pm 2 \text{ мин}^{-1}$. Брадикардия компенсировалась величиной ударного индекса. По отношению к подгруппе А УИ был выше

на 56,2% ($p < 0,001$). Сердечный индекс составлял $2,98 \pm 0,79$ л/(мин/м²). ОСВ, W, Vi были выше аналогичных показателей подгруппы А на 21,9% ($p < 0,005$), 51,7% ($p < 0,0001$) и 18,4% ($p < 0,001$).

Состояние газообменной функции легких и гемического компонента транспорта кислорода представлено в табл.2.

Состояние вентиляционной функции крови P_AO_2 , $A-aD_{O_2}$ достоверно не отличались от показателей подгруппы А ($p > 0,005$). P_aO_2 и S_aO_2 составляло соответственно $63,0 \pm 2,3$ мм рт. ст. и $93,1 \pm 1,2\%$ так же находилась на уровне соответствующего показателя подгруппы А ($p > 0,005$). Содержание кислорода в артериальной и венозной крови достоверно отличились от показателей подгруппы А ($p < 0,001$).

В отличие от показателей подгруппы А мы не отметили развития метаболического ацидоза. В артериальной крови показатели КОС оказались следующими: pH - $7,38 \pm 0,01$, $sBaseEcf$ – $(-1,28 \pm 0,68)$ и $sHCO_3$ – $23,3 \pm 0,68$ ммоль/л.

Состояние положения кривой диссоциации оксигемоглобина приведено на Рис.2. Кривая диссоциации оксигемоглобина занимала «нормальное» физиологическое значение. P_{50} составила $27,9 \pm 0,45$ мм рт. ст. Концентрация 2,3 ДФГ составила $5,49 \pm 0,2$ ммоль/л.

Показателей доставки и потребления составили соответственно: DO_2 – $463,0 \pm 28,8$ л*мин⁻¹*м⁻² и VO_2 – $127,9 \pm 14,6$ мл*мин⁻¹*м⁻² и были достоверно выше показателей подгруппы А на 73,3% ($p < 0,001$) и 17,8 ($p < 0,001$). Отмечена положительная корреляционная зависимость между частотой пульса и DO_2 ($r = -0,56$ $p < 0,01$).

Единственной причиной увеличения доставки и потребления в данном случае объясняется более высоким уровнем СИ. Величина СИ оказалась в 1,7 раза выше ($p < 0,001$). Коэффициент экстракции кислорода составил $0,27 \pm 0,02\%$ и был достоверно ниже показателя подгруппы А в 1,5 раза ($p < 0,001$).

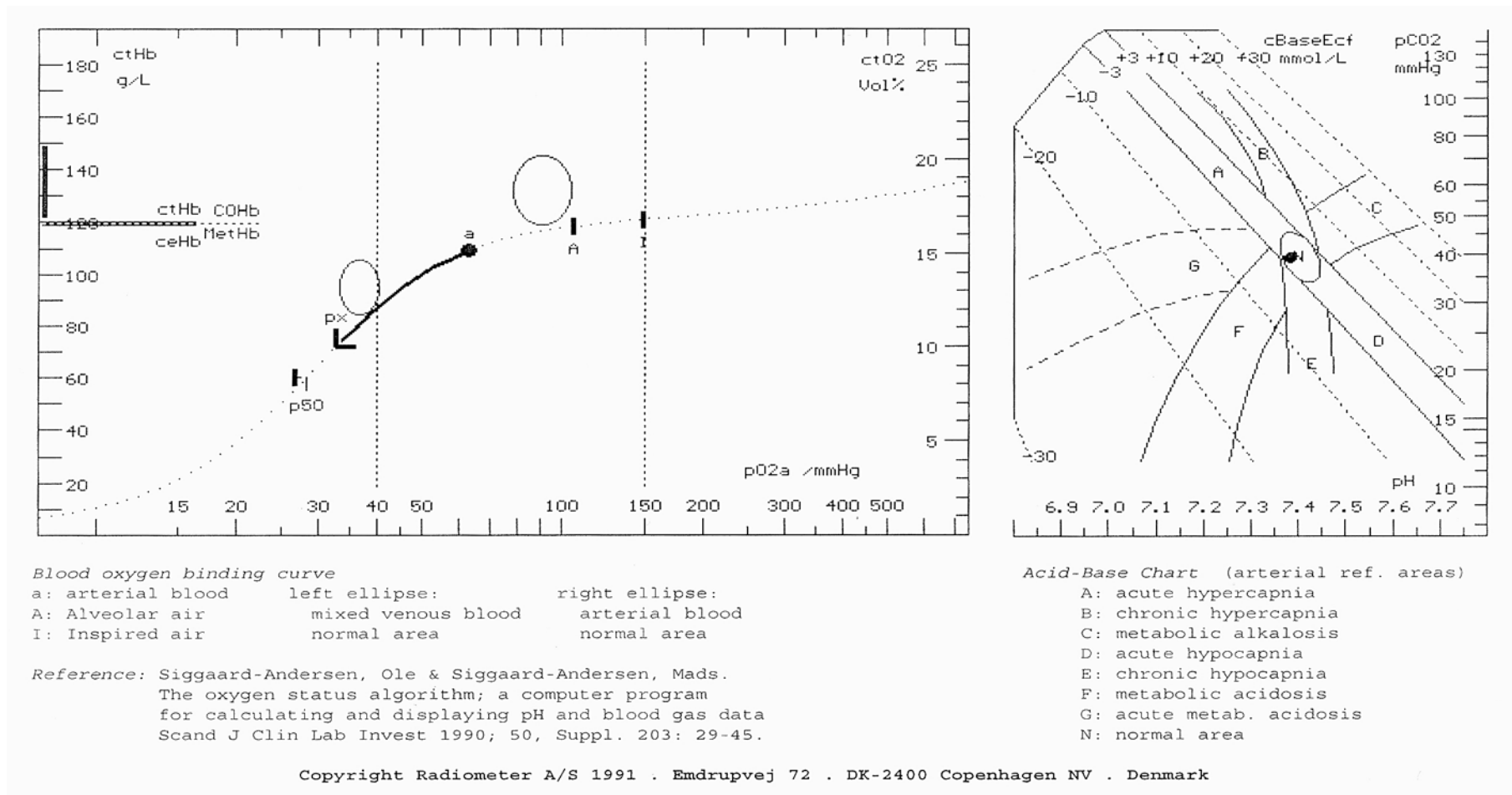


Рис.2. Кривая диссоциации оксигемоглобина у больных с отравлением клофелином подгруппы Б

В качестве иллюстрации приводим описание клинического случая

Больная Б (№ истории болезни 3114) поступила в областной центр лечения отравлений 26 мая 2008 г. после приема 20 таблеток клофелина в дозе 1,5 мг. (18,75 мкг/кг). Отравление носило суицидальный характер.

Из анамнеза известно, что больной в течение 21 года страдает гипертонической болезнью. В течение последних трех суток, несмотря на прием клофелина артериальное давление удерживалось на уровне 200/120 мм рт. ст. Состояние больной при поступлении тяжелое. Больная крайне заторможена, контакт с больной практически не возможен. Кожные покровы бледные, холодные на ощупь.

Язык сухой, температура тела 35,4. Зрачки сужены, одинаковой величины. Гемипарез левой верхней и нижней конечности. На догоспитальном этапе отмечался эпизод клонико-тонических судорог, который повторился при поступлении.

*Тоны сердца глухие, ритмичные, ЧСС - 44 в мин. На ЭКГ-атриовентрикулярная блокада второй степени с периодами Самойлова-Венкебаха. Артериальное давление 160/100 мм рт. ст., САД - 125,2 мм рт. ст. Показатели центральной гемодинамики: УИ - 60,7 мл/м², СИ - 2,7 л/(мин/м²), УПС-1059,0 дин*с*см-5/м². Обращает внимание повышение ОСВ, W и Vi.*

Газовый состав крови: pO₂ – 61,6 мм рт. ст., pCO₂ – 37,0 мм рт. ст. Сатурация кислорода артериальной крови – 91,0%. Содержание кислорода артериальной и венозной крови соответственно 151,7 и 89,2 мл/л.

Кислотно – основное состояние без особенностей. Сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина нет.

*Доставка кислорода -410,4 л*мин⁻¹*м² , потребление кислорода – 189,9 мл*мин⁻¹*м², КЭК – 0,41.*

Таким образом, у больной страдающей гипертонической болезнью в течение 21 года тяжелое отравление клофелином. Несмотря на прием клофелина в дозе 18,75 мкг/кг, у больной выраженная гипертензия.

Несмотря на повышение УИ, на фоне брадикардии СИ снижается. Отмечается повышение УПС. Газовый состав крови, КОС в пределах нормы. Сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина нет. Повышения экстракции кислорода компенсирует недостаток кислорода тканям.

4.2. Нарушения показателей центральной гемодинамики и транспорта кислорода у больных с декомпенсированным вариантом течения .

Декомпенсированный вариант течения химической болезни можно расценивать как экзотоксический шок. Изучая состояние кислотно - основного баланса, мы обратили внимание на неоднородность этой группы пациентов. Из 31 пациента этой группы мы выделили две подгруппы пациентов: подгруппу 1 представленную 19 (61,3%) пострадавшими с декомпенсированным острым метаболическим ацидозом ($\text{pH } -7,29 \pm 0,02$, $\text{pCO}_2 - 23,4 \pm 0,2$, мм рт. ст. $\text{HCO}_3 - 10,9 \pm 0,1$ ммоль/л и $\text{сBaseEcf} - (-14,2 \pm 0,1$ ммоль/л)) и подгруппу 2, которую составили 12 (38,7) больных с выраженным снижением направления кислорода в артериальной крови и развитием смешанного метаболического ацидоза. ($\text{pH } -7,22 \pm 0,01$, $\text{pCO}_2 - 50,0 \pm 0,2$, мм рт. ст. $\text{HCO}_3 - 20,6 \pm 0,4$ ммоль/л и $\text{сBaseEcf} - (-4, \pm 1,1$ ммоль/л).

Мы провели сравнительную характеристику по вариантам гемодинамических нарушений. Как видно из данных приведенных в табл. 3. В подгруппе 1 АД сист., АД диаст., САД составляя соответственно $56,1 \pm 1,6$., мм рт. ст., $25,8 \pm 1,2$., мм рт. ст. и $38,5 \pm 1,1$., мм рт. ст. Частота сердечных сокращений уменьшалась до 51 ± 3 мин⁻¹ и оказалась достоверно ниже, чем в подгруппе 2 ($\text{p} < 0,05$). УИ составлял $37,8 \pm 1,1$ мл/м² и ниже аналогичного показателя подгруппы 2 ($\text{p} > 0,001$). СИ был низким в обеих подгруппах ($\text{p} > 0,05$). Характерной чертой для подгруппы 1 и подгруппы 2 было выраженное снижение УПС.

Значения ОСВ, W и Y_i в обеих подгруппах были снижены и достоверно не различались ($\text{p} > 0,05$). ЦВД составляла 12 см вод. ст.

Таблица 3.

Показатели центральной гемодинамики у больных с отравлением клофелином на этапе поступления

Показатели	Декомпенсированный вариант (экзотоксический шок)								
	Группа шока в целом	подгруппа 1 (pCO ₂ <25) (n=19)			подгруппа 2. (pCO ₂ >50) (n=12)				
		абс.	абс.	%	P	абс	%	% ₁	P
АД сист., мм рт. ст.	58,1±1,1	56,1±1,6	96,5	>0,05	56,7±1,1	97,6	101,1	>0,05	>0,05
АД диаст., мм рт. ст.	25,3±0,9	25,8±1,2	101,9	>0,05	27,5±2,2	108,7	106,6	<0,001	>0,05
САД, мм рт. ст.	39,1±0,7	38,5±1,1	98,5	>0,05	38,43±1,2	98,3	99,8	>0,05	>0,05
Пuls, мин ⁻¹	51±0,45	51±3	100,0	>0,05	55±3	107,8	107,8	<0,05	<0,05
УИ, мл/м ²	37,9±0,62	37,8±1,1	99,7	>0,05	43,8±3,8	115,6	115,9	<0,05	>0,001
СИ, л/(мин/м ²)	1,94±0,9	2,1±0,2	108,2	>0,05	2,58±0,4	132,9	122,9	<0,01	>0,05
УПС, дин·с·см ⁻⁵ /м ²	463,4±18,3	455,1±22,2	98,2	>0,05	395,3±36,5	85,3	86,9	>0,001	>0,05
ОСВ, мл/с	238,3±8,4	247,6±11,1	103,9	>0,05	291,8±37,0	122,5	117,9	<0,05	>0,05
W, вт	1,22±0,9	1,6±0,28	131,1	>0,05	1,52±0,2	124,6	95,0	<0,05	>0,05
Уі, мм рт. ст./с	460,6±20,6	470,6±27,4	102,2	>0,05	486,8±48,7	105,7	103,4	>0,05	>0,05
ЦВД, см вод. ст.	10,6± 1,3	12,5± 2,0	117,91	>0,05	11,9 ±2,1	112,3	92,2	>0,05	>0,05

Состояние газообменной функции легких и гемического компонента транспорта кислорода при декомпенсированном варианте (подгруппа 1 и подгруппа 2) представлено в табл.4. Кривая диссоциации оксигемоглобина в этой подгруппе пациентов приведено на Рис. 3 и 4.

В 1 подгруппе больных с декомпенсированной фазой шока P_{AO_2} , $A-aDO_2$ составляли соответственно $111,9 \pm 2,6$ мм рт. ст. $48,8 \pm 2,6$ мм рт. ст.. Напряжение кислорода артериальной крови и сатурация кислорода находились на уровне $63,1 \pm 0,4$ мм рт. ст. и $93,8 \pm 3,9\%$. Легочной шунт был увеличен до $26,3 \pm 0,3\%$. Отмечена отрицательная корреляционная зависимость между Q_S/Q_T и PO_2 ($r = -0,48$ $p < 0,05$), между Q_S/Q_T и СИ ($r = -0,55$ $p < 0,001$) Отмечена положительная корреляционная зависимость между Q_S/Q_T , и P_{50} , Q_S/Q_T и 2,3 ДФГ ($r = 0,69$ $p < 0,001$) и ($r = 0,59$ $p < 0,001$)

Содержание кислорода артериальной и венозной крови было сниженным до $156,1 \pm 0,3$; $112,6 \pm 0,4$ мл/л. $(a - v)DO_2$ составляла $44,0 \pm 0,3$ мл/л.

Таблица 4.

Показатели газообменной функции легких и гемического компонента транспорта кислорода у больных с декомпенсированным вариантом течения отравления

Показатели	Декомпенсированный вариант (экзотоксический шок)			
	Подгруппа 1 (n=19)	Подгруппа 2 (n=12)	%	P
P_{AO_2} , мм рт. ст	$111,9 \pm 2,6$	$88,6 \pm 0,4$	79,2	<0,001
$A-aDO_2$, мм рт. ст	$48,8 \pm 2,6$	$45,3 \pm 0,9$	92,8	>0,05
PaO_2 , мм рт. ст	$63,1 \pm 0,4$	$43,3 \pm 0,8$	68,6	<0,001
Q_S/Q_T , %	$26,3 \pm 0,3$	$54,6 \pm 1,1$	207,6	<0,001
$PaCO_2$, мм рт. ст	$23,4 \pm 0,2$	$50,8 \pm 1,0$	217,1	<0,001
PvO_2 , мм рт. ст.	$40,0 \pm 0,3$	$28,0 \pm 1,0$	70,0	<0,001
SaO_2 %	$93,8 \pm 3,9$	$77,4 \pm 1,6$	82,5	<0,001
CaO_2 , мл/л	$156,1 \pm 0,3$	$127,3 \pm 0,5$	81,5	<0,001
CvO_2 , мл/л	$112,6 \pm 0,4$	$84,8 \pm 0,5$	75,3	<0,001
$(a - v)DO_2$, мл/л	$44,0 \pm 0,3$	$42,6 \pm 0,4$	96,8	>0,05
P_{50} , мм рт. ст.	$31,7 \pm 0,3$	$38,5 \pm 0,4$	121,5	<0,001
2,3 ДФГ, мкмоль/ мл	$6,7 \pm 0,2$	$6,9 \pm 0,2$	102,9	>0,05

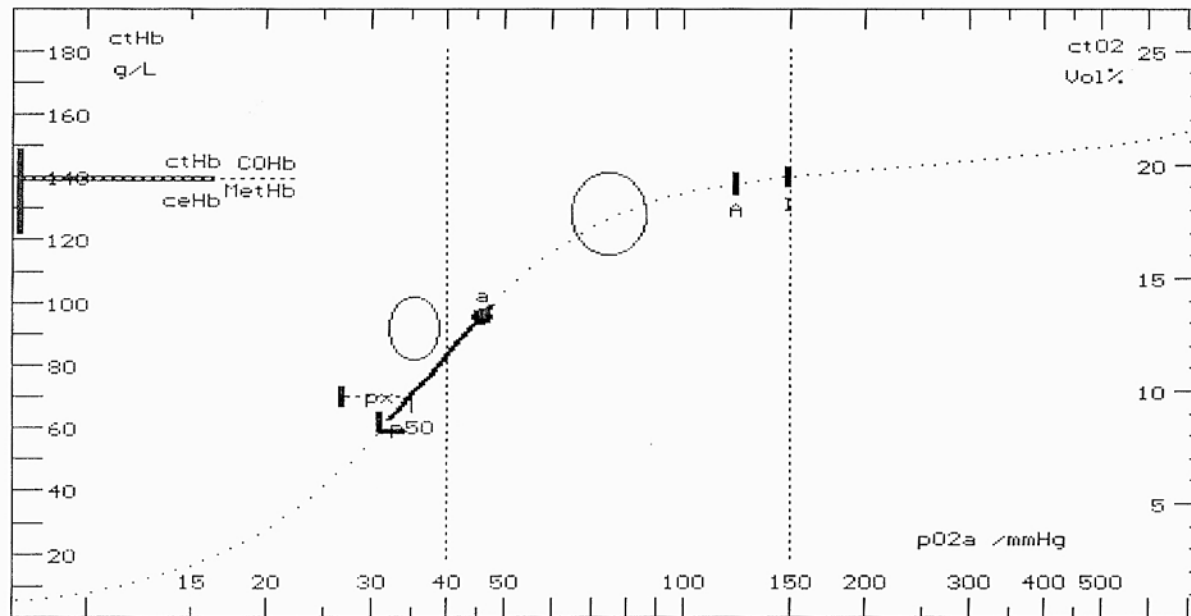
P_{50} и 2,3 ДФГ увеличивались до $31,7 \pm 0,3$ мм рт. ст. и $6,7 \pm 0,2$ мкмоль/мл и свидетельствовали о сдвиге кривой диссоциации оксигемоглобина вправо. Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между рН и P_{50} ($r = -0,59$ $p < 0,001$) и между рН и 2,3 ДФГ ($r = -0,61$ $p < 0,001$).

Доставка и потребление кислорода составляли $302,8 \pm 8,3$ и $85,5 \pm 5,6$ л*мин⁻¹*м⁻². КЭК увеличивался до $0,28 \pm 0,02\%$. Зарегистрирована отрицательная корреляционная зависимость между частотой пульса и DO_2 ($r = -0,52$ $p < 0,001$). Отмечена положительная корреляционная зависимость между P_{50} и КЭК ($r = 0,47$ $p < 0,01$) и между 2,3 ДФГ и КЭК ($r = 0,43$ $p < 0,01$).

Таким образом, в подгруппе 1 больных с декомпенсированной фазой экзотоксического шока отмечается артериальная гипотония ниже 60 мм рт. ст., брадикардия, снижение ударного и сердечного индексов. Характерным является снижение периферического сосудистого сопротивления. Показатели, характеризующую сократительную способность миокарда снижены. Развивается декомпенсированный метаболический ацидоз. Кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается вправо. На фоне падения СИ, снижения содержания кислорода в артериальной и венозной крови падает доставка и потребление кислорода. КЭК увеличивался и компенсировал гипоксию тканей.

У больных 2 подгруппы декомпенсированного экзотоксического шока $P_{A}O_2$ было ниже показателя группы 1 на 20,8% ($p < 0,001$). $A-aDO_2$ составляла $45,3 \pm 0,9$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). Напряжение кислорода и сатурация артериальной крови были ниже соответствующих показателей сравниваемой группы на 31,4% и 17,5% и составляли $43,3 \pm 0,8$ мм рт. ст. и $77,4 \pm 1,6\%$ ($p < 0,001$). Легочной шунт был выше значений 1 подгруппы в 2,1 раза. Отмечена отрицательная корреляционная зависимость между Q_s/Q_t и PO_2 ($r = -0,59$ $p < 0,001$), между Q_s/Q_t и СИ ($r = -0,63$ $p < 0,001$)

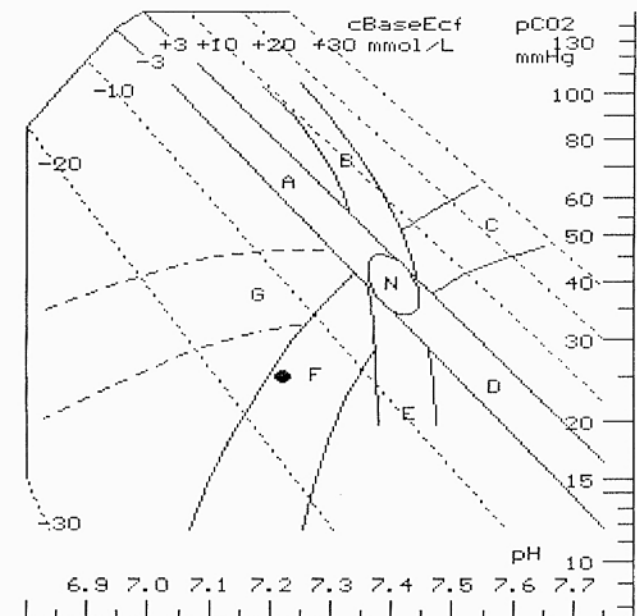
Содержание кислорода артериальной и венозной крови были так же ниже в среднем на 18,5% и 24,5% ($p < 0,001$).



Blood oxygen binding curve

a: arterial blood left ellipse: right ellipse:
 A: Alveolar air mixed venous blood arterial blood
 I: Inspired air normal area normal area

Reference: Siggaard-Andersen, Ole & Siggaard-Andersen, Mads.
 The oxygen status algorithm; a computer program
 for calculating and displaying pH and blood gas data
 Scand J Clin Lab Invest 1990; 50, Suppl. 203: 29-45.

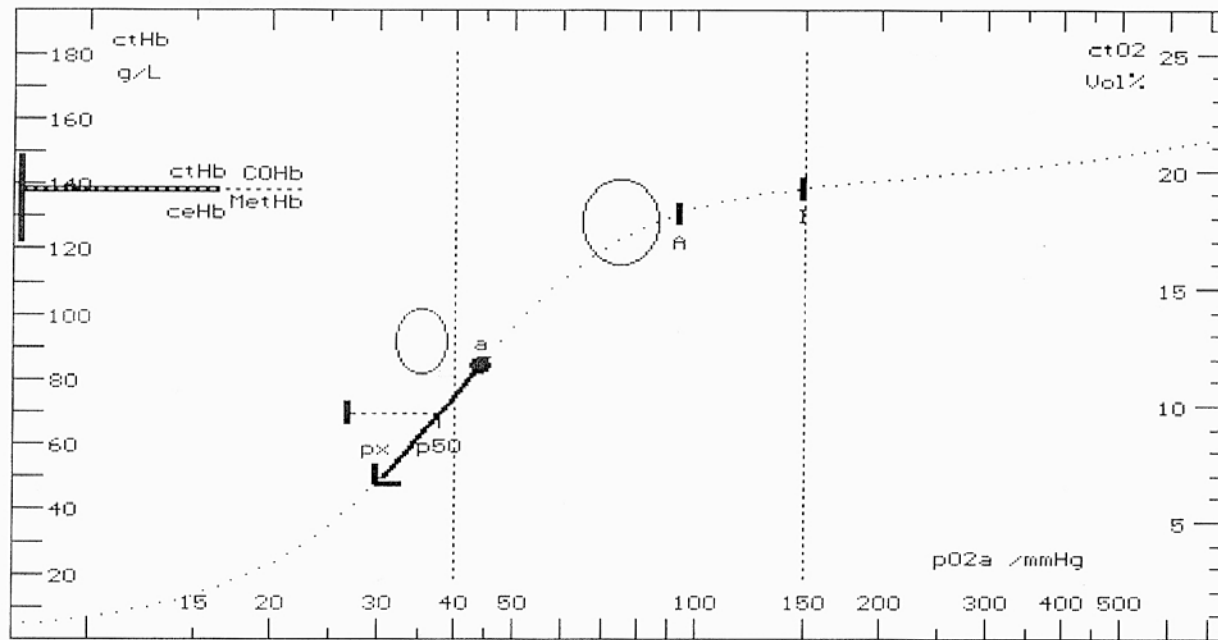


Acid-Base Chart (arterial ref. areas)

A: acute hypercapnia
 B: chronic hypercapnia
 C: metabolic alkalosis
 D: acute hypocapnia
 E: chronic hypocapnia
 F: metabolic acidosis
 G: acute metab. acidosis
 N: normal area

Copyright Radiometer A/S 1991 . Emdrupvej 72 . DK-2400 Copenhagen NV . Denmark

Рис.3. Кривая диссоциации оксигемоглобина у больных с отравлением клофелином подгруппы 1

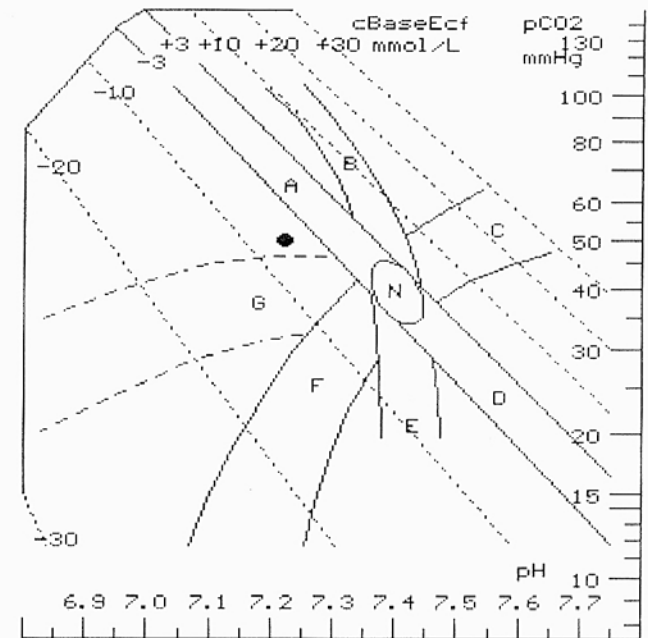


Blood oxygen binding curve

a: arterial blood left ellipse: right ellipse:
 A: Alveolar air mixed venous blood arterial blood
 I: Inspired air normal area normal area

Reference: Siggaard-Andersen, Ole & Siggaard-Andersen, Mads.
 The oxygen status algorithm; a computer program
 for calculating and displaying pH and blood gas data
 Scand J Clin Lab Invest 1990; 50, Suppl. 203: 29-45.

Copyright Radiometer A/S 1991 . Emdrupvej 72 . DK-2400 Copenhagen NV . Denmark



Acid-Base Chart (arterial ref. areas)

A: acute hypercapnia
 B: chronic hypercapnia
 C: metabolic alkalosis
 D: acute hypocapnia
 E: chronic hypocapnia
 F: metabolic acidosis
 G: acute metab. acidosis
 N: normal area

Рис.4. Кривая диссоциации оксигемоглобина у больных с отравлением клофелином подгруппы 2

Кривая диссоциации оксигемоглобина была сдвинута вправо. Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между рН и P_{50} ($r = -0,63$ $p < 0,001$) и между рН и 2,3 ДФГ ($r = -0,68$ $p < 0,001$).

Доставка кислорода составляла $244,5 \pm 14,8$ л*мин⁻¹*м⁻² и была ниже показателя 1 подгруппы на 19,3% ($p < 0,001$). Потребление кислорода достоверно не отличалось ($p > 0,05$). Коэффициент экстракции кислорода увеличивался до $0,34 \pm 0,03\%$. Зарегистрирована отрицательная корреляционная зависимость между частотой пульса и DO_2 ($r = -0,49$ $p < 0,001$). Отмечена положительная корреляционная зависимость между P_{50} и КЭК ($r = 0,43$ $p < 0,01$) и между 2,3 ДФГ и КЭК ($r = 0,4$ $p < 0,01$).

В качестве иллюстрации приводим описание клинического случая.

Больная Г. 77 лет (№ истории болезни 6736) поступила 17.11 2007 г. Доставлена линейной бригадой скорой медицинской помощи. При поступлении состояние тяжелое. Из анамнеза известно, что с суицидальной целью приняла 15 таблеток клофелина по 0,15 мг, доза принятого клофелина 2,25 мг (36,3 мкг/кг). Со слов родственников страдает гипертонической болезнью, рабочий уровень АД 180/90 мм рт. ст. Сознание спутанное, продуктивному контакту не доступна. Дезориентирована в месте, во времени, состоянии.

Кожные покровы бледные, цианоз лица, ушных раковин, кистей, стоп. Кожные покровы холодные на ощупь. Зрачки сужены. D=S, фотореакции на свет нет.

Сухожильные рефлексы снижены. Очаговой неврологической симптоматики нет. Тонус мышц равномерно снижен. Температура тела 35,60. Дыхание аритмичное, частота дыханий 36 в мин. В легких дыхание жесткое, рассеянные сухие проводные хрипы по всем легочным полям. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный. Печень увеличена, выступает из-под края реберной дуги на 2,5-3 см.

При поступлении АД сист., АД диаст. и САД составляли 60 мм рт. ст., 20 мм рт. ст., 36,8 мм рт. ст. Частота пульса 54 в минуту. На ЭКГ синусовая брадикардия. При исследовании центральной гемодинамики: УИ – 39,0 мл/м², СИ – 2,1 л/(мин/м²), УПС 475,6 дин*с*см⁻⁵/м².

рН артериальной крови 7,21, рСО₂ – 52,0 мм рт. ст., сНСО₃ – 20,5 ммоль/л., сBaseEcf – (-6,2).

Газовый состав крови: рaO₂ – 45,3 мм рт. ст., сатурация кислорода – 77,5%, содержание кислорода артериальной и венозной крови соответственно 134,0 и 83,1 мл/л.

Кривая диссоциации оксигемоглобина смещена вправо (P₅₀ – 40,3 мм рт. ст.), концентрация 2,3 ДФГ – 7,9 – мкмоль/мл. Доставка и потребление кислорода снижены до 253,8 л*мин⁻¹*м⁻² и 90,6 мл*мин⁻¹*м⁻². КЭО₂ – 0,36.

Таким образом, у больной с отравлением клофелином классические клинические проявления отравления. Уровень артериального давления снижен и носит «критический» характер. Выраженная брадикардия, снижение УИ, СИ и УПС. В артериальной крови отмечается смешанный метаболический ацидоз. Кривая диссоциации смещена резко вправо. Зарегистрировано снижение доставки и потребления кислорода, экстракция кислорода повышена.

Начата инотропная поддержка дофамином в дозе до 15 мкг/кг/мин. Уровень АД практически не изменяется, ЧСС увеличилась до 82 уд. в мин. Учитывая дыхательную недостаточность больная переведена на ИВЛ в режиме CMV FIO₂ 40%.

Учитывая неэффективность проводимой терапии дофамином больная переведена на добутрекс в дозе до 20 мкг/(кг/мин) в сочетании с норадреналином в дозе до 5 мкг/(кг*мин). На фоне введения добутрекса в сочетании с норадреналином АД удалось стабилизировать до 150/100 мм рт. ст., ЧСС до 80 в мин, УИ, СИ увеличились соответственно до 62,7 мл/м²; 5,0 л/(мин/м²), УПС возросло до 655,7 дин*с*см⁻⁵/м².

Через 3-и часа терапии рН артериальной крови составил 7,42; рСО₂ – 27,5 мм рт. ст., сНСО₃ – 17,7 ммоль/л., сBaseEcf – (-6,0). РаО₂ увеличилось до 78,1 мм рт. ст.

Через десять часов пребывания в палате интенсивной терапии состояние больной резко ухудшилось: АД систолическое снизилось до 60-50 мм рт. ст. Отсутствует реакция на проведение инотропной поддержки добутрексом и норадреналином. В последующие шесть часов состояние больной прогрессивно ухудшается. Регистрируются желудочковые экстрасистолы. Через 18-ть часов нахождения в палате интенсивной терапии произошла остановка сердца. Реанимационные мероприятия эффекта не дали. Констатирована смерть больной.

Таким образом, у больной с тяжелым отравлением клофелином развилась декомпенсированная фаза экзотоксического шока. Зарегистрирован смешанный метаболический ацидоз с повышением рСО₂ артериальной крови до 50 мм рт. ст. Напряжение кислорода артериальной крови было снижено до 45,3 мм рт. ст.

Кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается вправо. На фоне падения СИ, снижения содержания кислорода в артериальной крови снижалась и доставка кислорода. Потребление кислорода существенно не изменялось. КЭК продолжал увеличиваться и компенсировал гипоксию тканей.

На фоне проведения ИВЛ, инотропной поддержки добутрексом с норадреналином отмечен положительный эффект проявляющийся повышением АД, улучшением газового состава крови. Несмотря на это состояние больной прогрессивно ухудшалось. Гибель больной наступила в течение первых суток.

РЕЗЮМЕ.

Характер нарушений центральной гемодинамики существенно отличается от вариантов нарушений гемодинамики и сократительной способности миокарда описанной Сенцовым В.Г. (1995) и Брусиним К.М.

(2003) в группе больных среднего возраста. Учитывая уровень артериального давления, брадикардию, уровень периферического сосудистого сопротивления и исхода мы выделили две группы больных. Компенсированный вариант отравления в двух подгруппах с умеренно сниженным уровнем артериального давления (подгруппа А) и сохраняющимся высоким уровнем артериального давления (подгруппа Б).

Вторую группу пациентов составили больные с декомпенсированным вариантом отравления – экзотоксическим шоком. В этой группе больных так же выделено две подгруппы. Первую подгруппу составили больные с декомпенсированным метаболическим ацидозом и вторую подгруппу - с критическим снижением напряжения кислорода в артериальной крови и развитием смешанного метаболического ацидоза. Соответственно выявленным вариантам нарушения гемодинамики были выявлены и характерные нарушения транспорта кислорода. Ведущую роль в нарушениях объемных показателей транспорта кислорода играет снижение СИ и содержания кислорода в артериальной и венозной крови. Более грубые изменения доставки кислорода отмечены у больных 2 подгруппы.

ГЛАВА 5. ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА У БОЛЬНЫХ С ОТРАВЛЕНИЕМ КЛОФЕЛИНОМ

Лечебные мероприятия по коррекции нарушений центральной гемодинамики и транспорта кислорода у больных с отравлениями клофелином проводилось во всех выделенных группах больных.

Всем больным проводились методы детоксикации организма: промывание желудка, энтеросорбция и форсированный диурез.

Инфузионная терапия включала плазмозамещающие растворы (реополиглюкин в объеме 5,0-5,7 мл/кг, рефортан – 30 мл/кг массы тела) и изотонические растворы кристаллоидов и глюкозы в объеме 60-75 мл/кг массы пациента.

В зависимости от тяжести выявленных нарушений у пациентов в качестве фармакологической коррекции использовались атропин, дофамин, добутрекс, норадреналин.

В подгруппе А, компенсированного варианта течения, в качестве фармакологической коррекции на фоне инфузионной терапии вводился атропин в дозе 0,02 мг/кг болюсно. При рецидиве брадикардии препарат вводился повторно. Вторым препаратом выбора в этой группе явился добутрекс. Скорость внутривенного введения препарата колебалась от 5 до 10(мкг/кг*мин).

В подгруппе Б, компенсированного варианта течения, применяли атропин в дозе 0,02 мг/кг болюсно так же на фоне форсированного диуреза. При рецидиве брадикардии препарат вводился повторно.

В группе больных с декомпенсированной фазой шока использовали дофамин в дозе 10 – 15 мкг/(кг*мин).

При отсутствии эффекта больные переводились на добутрекс 10 – 20 мкг/(кг/мин) и норадреналина до 5 мкг/(кг*мин).

Средняя скорость форсированного диуреза в 1-е 12 часов составила 410 ± 74 мл/час.

5.1. Интенсивная терапия нарушения центральной гемодинамики и транспорта кислорода у больных с компенсированным вариантом течения отравления

5.1.1 Динамика изменений гемодинамики и транспорта кислорода больных подгруппы А при лечении атропином

Изменение показателей центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда у больных этой подгруппы представлены в табл.1. Как видно из данных представленных в Табл.1. после введения атропина АД сист., АД диаст. и САД увеличилось в среднем на 10-13 % и составляло $150,0 \pm 2,2$, $96,7 \pm 1,3$ и $119,1 \pm 1,4$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Частота сердечных сокращений возростала на 113,6% и составила 94 ± 1 мин⁻¹ ($p < 0,001$). УИ достоверно не изменялся ($p > 0,05$). Увеличение ЧСС закономерно приводило к увеличению СИ в среднем на 111,1% ($p < 0,001$). УПС снижалось на 48,6% и составляло $683,0 \pm 24,7$ дин*с*с⁻⁵/м² ($p < 0,001$).

Таблица 1
Показатели центральной гемодинамики у больных подгруппы А до и после лечения атропином

Показатели	До введения атропина (n=15)	После введения атропина (n=15)		P
		абс	%	
АД сист., мм рт. ст.	$132,7 \pm 3,7$	$150 \pm 2,2$	113,0	<0,01
АД диаст., мм рт. ст.	$87,3 \pm 3,3$	$96,7 \pm 1,3$	110,8	<0,01
САД, мм рт. ст.	$106,4 \pm 3,3$	$119,1 \pm 1,4$	111,9	<0,001
Пульс, мин ⁻¹	44 ± 1	94 ± 1	213,6	<0,001
УИ, мл/м ²	$40,2 \pm 1,9$	$40,5 \pm 1,1$	100,7	>0,05
СИ, л/(мин/м ²)	$1,8 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,1$	211,1	<0,001
УПС, дин·с·см ⁻⁵ /м ²	$1330 \pm 82,3$	$683 \pm 24,7$	51,4	<0,001
ОСВ, мл/с	$339,6 \pm 27,3$	$347,6 \pm 30,4$	102,4	>0,05
W, вт	$4,8 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,5$	114,6	>0,05
Уi, мм рт.ст./с	$1870,6 \pm 74,1$	$2546,6 \pm 33,4$	136,1	<0,001
ЦВД, см.вод. ст.	$143,5 \pm 5,6$	$110,4 \pm 4,5$	76,9	<0,001

Значение OCB и V_i достоверно не изменялись, тем не менее W увеличивалось на 14,6% ($p < 0,001$). ЦВД снижалось на 23,1% ($p < 0,001$).

Таким образом, введение атропина увеличивало частоту сердечных сокращений. Величина УИ практически не изменялась. СИ увеличивался в 2,1 раза за счет увеличения частоты сердечных сокращений. Существенно снижалась постнагрузка.

Динамика показателей газообменной функции легких гемического компонента транспорта кислорода до и после лечения атропином приведено в табл.2. Изменение вентиляционной функции легких после введения атропина характеризовалась тенденцией к росту P_{AO_2} , ($p > 0,05$). P_{aO_2} - увеличивалась и составляла $80,6 \pm 3,7$ ($p < 0,001$). $SaO_2\%$ увеличивалась на 10,6% ($p < 0,001$). Отмечено и достоверное увеличение P_{vO_2} .

Таблица 2.

Показатели газообменной функции легких и гемического компонента транспорта кислорода подгруппы А до и после лечения атропином.

Показатели	До лечения атропином (n=15)	После лечения атропином (n=15)		P
		абс.	%	
P_{AO_2} , мм рт. ст	$104,8 \pm 3,6$	$110,2 \pm 1,5$	105,2	$> 0,05$
$A-aD_{O_2}$, мм рт. ст	$44,4 \pm 4,9$	$29,6 \pm 3,8$	66,6	$< 0,05$
P_{aO_2} , мм рт. ст	$60,4 \pm 1,7$	$80,6 \pm 3,7$	113,4	$< 0,001$
$Q_s/Q_T\%$	$37,0 \pm 6,8$	$18,8 \pm 2,6$	50,8	$< 0,001$
P_{aCO_2} , мм рт. ст	$31,6 \pm 1,2$	$33,5 \pm 1,2$	106,0	$> 0,05$
P_{vO_2} , мм рт. ст.	$30,6 \pm 1,0$	$39,7 \pm 2,4$	129,7	$< 0,001$
$SaO_2\%$	$86,8 \pm 1,4$	$96,1 \pm 0,6$	110,6	$< 0,001$
C_aO_2 , мл/л	$149,4 \pm 0,4$	$167,8 \pm 0,6$	112,3	$< 0,05$
C_vO_2 , мл/л	$89,5 \pm 0,5$	$110,3 \pm 0,8$	123,3	$< 0,05$
$(a - v)D_{O_2}$, мл/л	$60,5 \pm 0,5$	$48,5 \pm 0,6$	80,2	$> 0,05$
P_{50} , мм рт. ст.	$29,9 \pm 0,9$	$24,9 \pm 1,7$	83,8	$< 0,05$
2,3 ДФГ, мкмоль/ мл	$6,1 \pm 0,2$	$3,6 \pm 1,2$	59,0	$< 0,05$

Содержание кислорода в артериальной и венозной крови увеличивалось до $167,8 \pm 0,6$ и $110,3 \pm 0,8$ мл/л ($p < 0,05$). Легочной шунт уменьшался на 49,2% ($p < 0,001$).

Устранялся метаболический ацидоз. рН артериальной крови, P_aCO_2 , HCO_3^- и $sBaseEsf$ составляли соответственно $7,39 \pm 0,01$; $33,5 \pm 1,2$ мм рт. ст.; $23,8 \pm 0,5$ ммоль/л и $-0,72 \pm 0,3$ ммоль/л.

Кривая диссоциации оксигемоглобина занимала «нормальное» физиологическое положение. P_{50} снижалась до $24,9 \pm 1,7$ мм рт. ст., а концентрация 2,3 ДФГ снизилась до $3,6 \pm 1,2$ мкмоль/мл.

Таким образом, введение атропина увеличивает величину минутного объема крови, что нормализует альвеолярную вентиляцию и легочную перфузию. Q_s/Q_T снижается почти в 2 раза от исходного введения атропина. P_aO_2 , P_vO_2 , $(a - v)DO_2$, C_aO_2 , и C_vO_2 занимают референтные значения. Устраняется метаболический ацидоз и нормализуется положение кривой диссоциации оксигемоглобина. Увеличение СИ, содержания кислорода в артериальной крови приводили к увеличению доставки кислорода на 32,1% и составили $633,1 \pm 22,8$ л*мин⁻¹*м⁻². Величина потребления кислорода возрастала до $165,6 \pm 5,5$ мл*мин⁻¹*м⁻². Коэффициент экстракции кислорода снижался до $0,26 \pm 0,01\%$

5.1.2. Динамика изменений гемодинамики и транспорта кислорода у больных подгруппы А при лечении добутрексом.

Как видно из данных представленных в табл.3. после введения добутрекса АД сист. увеличилось на 18,3% ($p < 0,001$). АД диаст. достоверно не изменилось. САД увеличилась в среднем на 14,9% и составляла $121,2 \pm 1,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Частота сердечных сокращений возрастала на 79,5% и составила 79 ± 1 мин⁻¹ ($p < 0,001$). УИ возрос до $53,1 \pm 1,2$ мл/м². Увеличение ЧСС и УИ проводило к увеличению СИ до $4,2 \pm 0,1$ л/(мин/м²) ($p < 0,001$). УПС снижалось на 53,0% и составляло $626,7 \pm 18,8$ дин*с*с⁻⁵/м² ($p < 0,001$). В отличие от группы больных, где

использовался атропин, отмечено достоверное увеличение ОСВ, W, Y_i . ЦВД в среднем снижалось на 32,9% от исходного этапа.

Таблица 3.

Показатели центральной гемодинамики у больных подгруппы А до и после лечения добутрексом

Показатели	До введения добутрекса (n=13)	После введения добутрекса(n=13)		P
		абс	%	
АД сист., мм рт. ст.	128,6±4,2	152,1±1,7	118,3	<0,01
АД диаст., мм рт. ст.	88,6±0,9	91±2,5	104,2	>0,05
САД, мм рт. ст.	105,5±2,0	121,2±1,8	114,9	<0,01
Пульс, мин ⁻¹	45±1	79±1	179,5	<0,001
УИ, мл/м ²	38,9±1,8	53,1±1,2	131,8	<0,001
СИ, л/(мин/м ²)	1,7±0,1	4,2±0,1	233,3	<0,001
УПС, дин·с·см ⁻⁵ /м ²	1353,9±93,0	626,7±18,8	47,0	<0,001
ОСВ, мл/с	325,8±22,5	384,9±21,6	113,4	<0,01
W, вт	4,8±0,3	5,7±0,3	118,8	<0,05
Y_i , мм рт.ст./с	1940,7±74,1	2327,7±89,4	19,9	<0,05
ЦВД, см. вод. ст.	146,6±4,2	98,3±3,3	67,1	<0,001

Таким образом, добутрекс оказывает выраженный инотропный эффект: величина ударного и сердечного индекса увеличивается на 31,8, 133,3% соответственно ($p<0,001$). Постнагрузка снижается на 53% ($p<0,001$). Частота сердечных сокращений увеличивается на 79%, что значительно ниже, чем при введении атропина. Ни в одном случае мы не зарегистрировали желудочковой аритмии, характерной при использовании высоких доз добутрекса. Обращает внимание и увеличение таких показателей ОСВ, W, Y_i , характеризующих сократительную способность миокарда. Хотелось бы обратить внимание и на снижение ЦВД, высокие значения на исходном этапе так же могут свидетельствовать о сниженной контрактивной способности сердца.

Динамика показатели газообменной функции легких гемического компонента транспорта кислорода до и после лечения добутрексом приведено в табл.2

Таблица 4.

Показатели газообменной функции легких гемического компонента транспорта кислорода подгруппы А до и после лечения добутрексом.

Показатели	До лечения Добутрекса (n=13)	После лечения добутрекса (n=13)		P
		абс	%	
P_{AO_2} , мм рт.ст	106,3±1,8	103,6±0,9	95,5	>0,05
$A-aDO_2$, мм рт.ст	52,0±3,1	33,7±3,5	64,8	<0,001
PaO_2 , мм рт.ст	58,9±1,4	69,9±3,3	118,6	<0,01
QS/QT%	32,0 1,2	13,8 5,5	43,1	<0,001
$PaCO_2$, мм рт.ст	34,3±1,9	39,7±0,8	115,7	<0,05
PvO_2 , мм рт.ст.	30,5±0,8	34,4±0,9	112,8	<0,05
SaO_2 %	87,7±3,8	93,2±1,4	106,3	<0,05
CaO_2 , мл/л	147,9±1,4	161,6±0,5	109,8	<0,05
CvO_2 , мл/л	88,4±1,5	115,5±0,4	130,7	<0,05
$(a - v)DO_2$, мл/л	47,3±0,2	47,3±2,6	79,3	<0,001
P_{50} , мм рт.ст.	29,1±0,5	25,9±0,6	89,0	<0,001
2,3 ДФГ, мкмоль/ мл	5,91±0,2	4,4±0,3	74,6	<0,001

Как видно из данных представленных в Табл.4 изменений P_{AO_2} до и после введения добутрекса не отмечалось ($p>0,05$). PaO_2 увеличивалась на 18,6% и составляла 69,9±3,3 мм рт. ст ($p<0,01$). SaO_2 возрастала до 93,2±1,4% ($p<0,05$). Содержание кислорода в артериальной и венозной крови увеличивалось до 161,6±0,5 и 115,5±0,4 мл/л ($p<0,05$). Легочной шунт снижался на 56,9% ($<0,001$).

Показатели КОС свидетельствовали о купировании метаболического ацидоза. (рН артериальной крови, $PaCO_2$, $sHCO_3$ и $sBaseEcf$ составляли соответственно 7,39±0,01, 39,7±0,8 мм рт. ст, 23,8±0,5 ммоль/л и -0,72±0,3 ммоль/л).

Кривая диссоциации оксигемоглобина так же занимала «нормальное» физиологическое положение. P_{50} снижалась до 25,9±0,6 мм

($p < 0,001$). рт. ст., а концентрация 2,3 ДФГ снижалась до $4,4 \pm 0,3$ мкмоль/мл ($p < 0,001$).

DO_2 и VO_2 увеличивались по сравнению с исходным этапом и составляли соответственно до $676,3 \pm 28,9$ л*мин⁻¹*м⁻² ($p < 0,001$) и $193,0 \pm 30,0$ мл*мин⁻¹*м⁻² ($p < 0,001$). Коэффициент экстракции кислорода снижался до $0,27 \pm 0,04$ ($p < 0,001$).

Таким образом, введение добутрекса увеличивает величину минутного объема крови, что нормализует альвеолярную вентиляцию и легочную перфузию. Q_S/Q_T снижается на 56,9% от исходного этапа. Нормализация легочной вентиляции и перфузии устраняет гемический компонент транспорта кислорода. Нормализуется положение кривой диссоциации оксигемоглобина. Существенно возростали показатели объемного транспорта кислорода.

5.1.3. Динамика изменений гемодинамики и транспорта кислорода больных подгруппы Б при лечении атропином

Динамика изменений в процессе лечения атропином представлена в табл. 5. Как видно из данных представленных в таблице АД сист., АД диаст. и САД снижались и составляли $156,5 \pm 8,1$ мм рт. ст.; $88,2 \pm 2,14$ мм рт. ст.; $116,9 \pm 5,9$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). ЧСС увеличивалась на 89,6% ($p < 0,001$). УИ снижался на 26,8% ($p < 0,001$). Несмотря на снижение УИ, благодаря увеличению ЧСС, СИ увеличивался и составлял $4,2 \pm 0,7$ л/(мин/м²) ($p < 0,001$). ОСВ и V_i достоверно не изменялись, а W снижалась на 22,5% ($p < 0,001$). ЦВД имело тенденцию к снижению.

Таким образом, введение атропина приводила к возрастанию ЧСС. УИ при этом, снижался на 26,8%. СИ увеличивался за счет тахикардии. Снижение УПС на 38,9% приводило к снижению АД сист., АД диаст. и САД. ЦВД достоверно не изменялась.

Таблица 5.

Показатели центральной гемодинамики у больных подгруппы Б до и после лечения атропином

Показатели	До лечения (n=14)	После лечения (n=14)		Р
		абс	%	
АД сист., мм рт.ст.	170,6±9,7	156,5±8,1	91,7	<0,005
АДдиаст., мм рт.ст.	103,5±5,5	88,2±4,4	85,2	>0,05
САД, мм рт.ст.	131,69±7,1	116,9±5,9	88,6	<0,05
Пульс, мин ⁻¹	48±2	91±4	189,6	<0,001
УИ, мл/м ²	62,8±3,6	46±1,9	73,2	>0,005
СИ, л/(мин/м ²)	2,98±0,8	4,2±0,7	139,6	<0,001
УПС, дин·с·см ⁻⁵ /м ²	1048,4±88,8	640,6±40	61,1	<0,001
ОСВ, мл/с	413,9±29,3	359,7±21,9	86,9	>0,005
W, вт	7,28±0,7	5,64±0,7	77,5	>0,05
Yi, мм рт.ст./с	2215,6±56,8	2224,8±71,7	100,4	>0,05
ЦВД, см. вод. ст.	167,4±5,6	154,6±6,4	92,4	>0,05

Динамика показателей газообменной функции легких гемического компонента транспорта кислорода до и после лечения атропином приведено в табл. 2.

Как видно из данных представленных в таблице P_{AO_2} , $A-aD_{O_2}$, PaO_2 достоверно не изменялись ($p>0,05$). Легочной шунт снижался на 28,3% ($p<0,001$). Существенных изменений $PaCO_2$, PvO_2 нами также не было зарегистрировано ($p>0,05$). Сатурация артериальной крови увеличилась на 8,4% и составляла $98,2\pm0,5\%$, что привело к закономерному росту содержания кислорода в артериальной крови ($p<0,01$). Содержание кислорода в венозной крови достоверно не изменялась. Артериовенозная разница по кислороду увеличивалась на 18,9% и составляла $50,3\pm2,2$ мл/л ($p<0,001$).

Положение кривой диссоциации оксигемоглобина не изменялась. Отмечено снижения значений P_{50} и 2,3 ДФГ, но они колебались в пределах нормальных значений ($p<0,05$).

Таблица 6.

Показатели газообменной функции легких, гемического компонента транспорта кислорода подгруппы Б до и после лечения атропином

Показатели	Вторая группа больных			Р
	До лечения (n=14)	После лечения (n=14)		
		Абс.	%	
Р_АO₂, мм рт.ст	105,3±1,0	102,6±1,1	97,4	>0,05
А-аD_{O2}, мм рт.ст	42,3±1,6	36,2±2,3	85,5	>0,05
Р_аO₂, мм рт.ст	63,0±2,3	66,4±1,8	105,4	>0,05
Q_s/Q_T,%	19,8 1,2	14,2 1,3	71,7	<0,001
Р_аCO₂, мм рт.ст	39,1±0,9	41,4±0,8	105,8	>0,05
Р_вO₂, мм рт.ст.	40,7,9±0,5	43,5±1,5	106,9	>0,05
SaO₂%	90,6±0,6	98,2±0,5	108,4	<0,05
С_аO₂, мл/л	157,3±0,3	167,0±0,9	109,9	<0,01
С_вO₂, мл/л	114,5±0,4	123,76±0,8	101,9	>0,05
(а – в)D_{O2},мл/л	42,3±1,3	43,4±1,2	118,9	>0,05
Р₅₀, мм рт.ст.	27,9±0,5	25,7±0,7	92,1	<0,05
2,3 ДФГ, мкмоль/ мл	5,5±0,2	4,2±0,4	76,3	<0,001

Увеличение СИ, СаО₂ вызывали увеличение доставки кислорода с 463,0±28,8 до 695,3±25,3 л*мин⁻¹*м⁻² (p<0,001). Потребление кислорода увеличивалась в 1,4 раза и составило 171,4± 5,6 мл*мин⁻¹*м⁻² (p<0,001). КЭК составлял 0,25±0,03%.

Таким образом, атропин у больных подгруппы Б вызывает тахикардию. УИ снижается. Увеличение СИ на ходе снижения САД приводит к снижению УПС. Снижается величина легочного шунта.

Сатурация артериальной крови и содержание кислорода в артериальной крови несколько увеличивается. Доставка и потребление кислорода возрастают.

Трое больных этой группы погибли.

5.2. Интенсивная терапия нарушения центральной гемодинамики и транспорта кислорода у больных с декомпенсированным вариантом течения отравления

5.2.1. Динамика изменений гемодинамики и транспорта кислорода больных подгруппы 1 при лечении дофамином

В связи с тем, что у пациентов этой группы зарегистрирована артериальная гипотония, снижение ударного и сердечного индекса, падение величины общего периферического сопротивления, снижение показателей сократительной способности миокарда мы остановились в качестве средства фармакологической коррекции на препарате, который с одной стороны, повышает контрактильную способность сердца, а с другой - повышает сосудистый тонус. Этим препаратом явился дофамин, широко использующийся в реаниматологии.

Учитывая низкий уровень ЦВД ($12,5 \pm 2,0$ см вод. ст. дофамин применялся только на фоне восполнения ОЦК. Инфузионная терапия включала реополиглюкин, в объеме 5,0-5,7 мл/кг и изотонические растворы кристаллоидов и глюкозы в объеме 60-75 мл/кг массы пациента.

Дофамин вводился микроструйно в дозе 10 – 15 мкг/(кг*мин).

В табл. 7 приведены данные по изменению показателей

Таблица 7.
Показатели центральной гемодинамики у больных подгруппы 1 до и после лечения дофамина

Показатели	До лечения (n=19)	После лечения (n=18)		P
		абс	%	
АД сист., мм рт.ст.	56,1±1,56	148,4±1,7	264,5	<0,001
АД диаст., мм рт.ст.	25,8±1,16	97,9±1,2	379,4	<0,001
САД, мм рт.ст.	38,5±1,13	119,1±1,1	309,3	<0,001
Пульс, мин ⁻¹	51±3,84	100±1,2	196,0	<0,001
УИ, мл/м ²	37,8±1,1	50,9±1,3	134,7	<0,001
СИ, л/(мин/м ²)	2,1±0,2	5,1±0,1	242,8	<0,001
УПС, дин·с·см ⁻⁵ /м ²	455,1±22,2	528,6±22,2	116,2	<0,001
ОСВ, мл/с	247,6±11,1	422,7±17,7	170,7	<0,001
W, вт	1,6±0,3	6,7±0,3	418,8	<0,001
Уi, мм рт.ст./с	470,6±27,4	2621±84,4	557,1	<0,001
ЦВД, см вод.ст.	12,5±2,0	76,6±2,3	612,8	<0,001

гемодинамики у больных с декомпенсированным шоком подгруппы 1.

После введения дофамина АД сист., АД диаст., САД повышались и составляли соответственно $148,4 \pm 1,7$ ($p < 0,001$), $97,9 \pm 1,2$ ($p < 0,001$) и $119,1 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Частота сердечных сокращений увеличивалась на 96% ($p < 0,001$). Значения УИ и СИ возрастали в среднем на 34,7% ($p < 0,001$) и 1,42% ($p < 0,001$) по отношению к исходному этапу и составляли $50,9 \pm 1,3$ мл/м² и $5,1 \pm 0,1$ л/(мин/м²). УПС повышалось в 1,2 раза ($p < 0,001$). ОСВ, W и Y_i достоверно возрастали.

Показатели газообменной функции легких, гемического компонента транспорта кислорода до и после лечения дофамином представлены в табл.8.

Таблица 8.

Показатели газообменной функции легких, гемического компонента транспорта кислорода подгруппы 1 до и после лечения дофамином

Показатели	Декомпенсированный вариант группа 1			
	До лечения дофамином (n=19)	После лечения дофамином (n=18)	%	P
P_{AO_2} , мм рт.ст	$111,9 \pm 2,6$	$104,2 \pm 1,7$	93,1	<0,05
$A-aD_{O_2}$, мм рт.ст	$48,8 \pm 2,6$	$22,7 \pm 2,5$	46,5	<0,001
P_{aO_2} , мм рт.ст	$63,1 \pm 0,4$	$81,5 \pm 2,4$	129,2	<0,001
Q_s/Q_T	$26,3 \pm 0,3$	$9,8 \pm 1,2$	37,1	<0,001
P_{aCO_2} , мм рт.ст	$23,4 \pm 0,2$	$37,4 \pm 0,9$	159,8	<0,001
P_{vO_2} , мм рт.ст.	$40,0 \pm 0,3$	$43,8 \pm 1,4$	109,5	<0,01
$SaO_2\%$	$93,8 \pm 3,9$	$96,9 \pm 1,4$	103,3	<0,05
C_aO_2 , мл/л	$156,1 \pm 0,3$	$163,7 \pm 0,4$	104,9	<0,05
C_vO_2 , мл/л	$112,6 \pm 0,4$	$122,7 \pm 0,4$	109,5	>0,05
$(a - v)D_{O_2}$, мл/л	$44,0 \pm 0,3$	$41,1 \pm 1,4$	93,4	<0,05
P_{50} , мм рт.ст.	$31,7 \pm 0,3$	$25,6 \pm 0,4$	80,8	<0,001
2,3 ДФГ, мкмоль/ мл	$6,7 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,2$	74,6	<0,001

Как видно из данных приведенных в табл.8 альвеолоартериальная разница по кислороду сократилась на 53,5% ($p < 0,001$). P_{aO_2} и P_{aCO_2}

увеличилась и составил $81,5 \pm 2,4$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) и $37,4 \pm 0,9$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). SaO_2 и CaO_2 имели тенденцию к возрастанию ($p < 0,05$).

Показатели КОС свидетельствовали о купировании метаболического ацидоза. (рН артериальной крови, $PaCO_2$, $sHCO_3$ и $sBaseEcf$ составляли соответственно $7,42 \pm 0,01$, $37,4 \pm 0,9$ мм рт.ст, $23,9 \pm 0,5$ ммоль/л и $-0,31 \pm 0,3$ ммоль/л).

Кривая диссоциации оксигемоглобина занимала физиологическую норму.

Увеличение СИ, вызывали увеличение доставки кислорода с $302,8 \pm 8,3$ до $746,3 \pm 30,2$ л*мин⁻¹*м⁻² ($p < 0,001$). Потребление кислорода увеличивалось в 1,4 раза и составило $190,43 \pm 13,7$ мл*мин⁻¹*м⁻² ($p < 0,001$). КЭЖ составлял $0,25 \pm 0,03\%$.

Таким образом, дофамин у больных первой группы декомпенсированного варианта экзотоксического шока купировал брадикардию. На фоне повышения АД сист, АД диаст и САД достоверно повышался УИ и СИ. Параллельно росло УПС. Снижалась величина легочного шунта. Сатурация артериальной крови и содержание кислорода в артериальной крови фактически не изменялись. Доставка и потребление кислорода возрастали.

Летальность в этой группе больных составила 21,5%

5.2.2. Динамика изменений гемодинамики и транспорта кислорода больных подгруппы 2 при лечении добутрексом+норадреналином

Учитывая тот факт, что у больных декомпенсированного варианта группы 2. с одной стороны зарегистрирована не только артериальная гипотония, снижение ударного и сердечного индекса, но и падение величины общего периферического сопротивление, снижения показателей сократительной способности миокарда, и с другой стороны наличие смешанного метаболического ацидоза с повышением pCO_2 свыше 50 мм рт. ст. и снижения PO_2 артериальной крови ниже 60 мм рт. ст. показано

проведение не только препаратов инотропной поддержки, но и проведения ИВЛ. В эту группу больных было переведено 3 пациента из группы 1, при неэффективности комплекса интенсивной терапии на основе дофамина.

Искусственную вентиляцию легких начинали методом длительной принудительной ИВЛ по управляемому объему (CMV), FiO₂ – 40%.

Мы остановились на фармакологической коррекции сочетания двух препаратов добутрекса и норадреналина. Дозы препаратов составляли: добутрекса 10 – 20 мкг/(кг/мин) и норадреналина до 5 мкг/(кг*мин).

Изменение показателей центральной гемодинамики в группе 2 представлено в табл. 9.

Таблица 9.

Показатели центральной гемодинамики у больных подгруппы 2 до и после лечения добутрексом+норадреналин

Показатели	До лечения (n=12)	После лечения (n=6)		P
	абс.	абс.	%	
АД сист., мм рт.ст.	56,7±1,1	138,3±3,1	243,9	<0,001
АД диаст., мм рт.ст.	27,5±2,2	101,7±5,4	369,8	<0,001
САД, мм рт.ст.	38,4±1,2	117,1±3,9	304,9	<0,001
Пульс, мин ⁻¹	55±3	79±5	143,6	<0,01
УИ, мл/м ²	43,8±1,8	51,7±1,1,0	118,0	<0,05
СИ, л/(мин/м ²)	2,6±0,4	4,0±0,2	153,8	<0,05
УПС, дин·с·см ⁻⁵ /м ²	395,3±36,5	682,3±54,6	172,6	<0,001
ОСВ, мл/с	291,8±37,0	338,4±22,1	115,9	>0,05
W, вт	1,5±0,2	5,3±0,4	353,3	<0,001
Уi, мм рт.ст./с	486,8±48,7	2299,2±217,1	472,3	<0,001
ЦВД, см вод.ст.	15,4±4,3	47,6±3,8	309,1	<0,001

Как видно из данных представленных в табл.9. АД сист., АД диаст., САД увеличились по отношению к исходному этапу на 143,9%, 269,8% и 204,9% (p<0,001). Частота сердечных сокращений выросла с 55±3 до 79±5 мин⁻¹ (p<0,01). Величина УИ, СИ увеличилась на 18,0% и 53,8% (p<0,01).

УПС выросло с $395,3 \pm 36,5$ до $682,3 \pm 54,6$ дин·с·см⁻⁵/м² ($p < 0,001$). Достоверно выросли ОСВ, W и Y_i ($p < 0,001$).

В связи с тем, что пациенты этой группы находились на ИВЛ с FiO₂ 40% естественно увеличивалась P_AO₂ в среднем на 165,1% ($p < 0,001$) и составляла $234,9 \pm 4,2$ мм рт. ст. Напряжение кислорода артериальной крови возрастало на 172,1% и достигало $117,8 \pm 8,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$).

Таблица 10.

Показатели газообменной функции легких, гемического компонента транспорта кислорода подгруппы 2 до и после лечения добутрекса+норадреналина

Показатели	Третья группа больных PCO ₂ выше 50			
	До лечения (n=12)	После лечения (n=6)	%	P
	абс.	абс.		
P _A O ₂ , мм рт.ст	88,6±0,4	234,9±4,2	265,1	<0,001
A-aD _{O2} , мм рт.ст	45,3±0,9	218,3±9,5	481,9	<0,001
P _a O ₂ , мм рт.ст	43,3±0,8	117,8±8,4	272,1	<0,001
Q _S /Q _T %	54,6±1,1	10,3±0,8	18,9	<0,001
P _a CO ₂ , мм рт.ст	50,8±1,0	28,8±2,4	56,7	<0,001
P _v O ₂ , мм рт.ст.	28,0±1,0	43,1±1,7	153,9	<0,001
SaO ₂ %	77,4±1,6	97,9±0,3	126,5	<0,001
C _a O ₂ , мл/л	127,3±0,5	166,7±0,8	130,9	<0,001
C _v O ₂ , мл/л	84,8±0,5	128,3±0,5	151,3	<0,001
(a – v)D _{O2} , мл/л	42,6±0,4	38,3±0,8	89,9	>0,05
P ₅₀ , мм рт.ст.	38,5±0,4	27,6±1,5	71,7	<0,001
2,3 ДФГ, мкмоль/ мл	6,9±0,2	4,9±0,1	71,0	<0,001

A-aDO₂ увеличивалась до $218,3 \pm 9,5$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Легочной шунт снижался с $54,6 \pm 1,1$ до $10,3 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$). Сатурация гемоглобина артериальной кровью возрастала на 26,5% и составляла $97,9 \pm 0,3\%$ ($p < 0,001$). Увеличение СИ, артериальной и венозной крови приводили к закономерному росту доставки и потребления кислорода в среднем на 277,2% и 276,7% ($p < 0,001$). Достоверно изменения (a – v)D_{O2} нами не зарегистрировано ($p > 0,05$).

К концу 1 суток интенсивной терапии нормализовались показатели КОС. (рН артериальной крови, PaCO_2 , sHCO_3 и sBaseEcf составляли соответственно $7,44 \pm 0,03$, $28,9 \pm 2,4$ мм рт. ст., $18,4 \pm 0,9$ ммоль/л и ($-6,27 \pm 1,2$ ммоль/л.)

Кривая диссоциации оксигемоглобина занимала нормальное физиологическое положение: pH_{50} - $27,6 \pm 1,5$ мм рт. ст., 2, 3 ДФГ - $4,9 \pm 0,1$ мкмоль/мл.

На фоне проводимой терапии отмечено улучшение показателей объемного транспорта кислорода. Доставка кислорода увеличилась на 231,5% с $244,5 \pm 14,9$ до $957,4 \pm 59$, $\text{л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$ ($p < 0,001$). Потребление кислорода так же увеличилось на 174,2% с $81,4 \pm 7,5$ до $223,2 \pm 40,56$ $\text{мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$ ($p < 0,001$). КЭК снизился на 32,4% и составил $0,23 \pm 0,03\%$.

Таким образом, коррекция нарушений гемодинамики проводилась сочетанием инфузионной терапии, ИВЛ и фармакологической коррекции добутрекса+норадреналина. Разработанный комплекс интенсивной терапии позволяет стабилизировать показатели центральной гемодинамики и транспорта кислорода. Несмотря на тяжелые нарушения центральной гемодинамики и транспорта кислорода предложенный комплекс интенсивной терапии к концу 1 суток позволил из 12 пациентов сохранить жизнь 6 пациентам. На последующих этапах лечения соматогенной фазы острого отравления погибло еще 3 пациента. Летальность в этой группе пациентов составила 75%.

РЕЗЮМЕ.

Учитывая компенсированный и декомпенсированный вариант течения отравления, нами предложены и апробированы дифференцированные подходы к программе интенсивной терапии у больных пожилого и старческого возраста.

Лечебные мероприятия включали промывание желудка, энтеросорбцию и форсированный диурез. Инфузионная терапия включала плазмозамещающие жидкости и кристаллоидные растворы.

В зависимости от тяжести выявленных нарушений у пациентов в качестве фармакологической коррекции использовались атропин, дофамин, добутрекс, норадреналин.

В подгруппе А, компенсированного варианта течения, в качестве фармакологической коррекции на фоне инфузионной терапии вводился атропин в дозе 0,02 мг/кг болюсно. При рецидивировании брадикардии препарат вводился повторно. Вторым препаратом выбора в этой группе явился добутрекс. Скорость внутривенного введения препарата колебалась от 5 до 10 (мкг/кг*мин). Предложенная программа лечения корригировала нарушения гемодинамики и транспорта кислорода. Летальных исходов в этой группе пациентов не было.

В подгруппе Б, компенсированного варианта течения, применяли атропин в дозе 0,02 мг/кг болюсно так же на фоне форсированного диуреза. При рецидивировании брадикардии препарат вводился повторно. Погибло 3 пациента. 1 пациент погиб в первые сутки на фоне геморрагического инсульта и 2 больных на более поздних сроках проведения продленной ИВЛ.

В 1 подгруппе больных с декомпенсированной фазой шока использовали дофамин в дозе 10 – 15 мкг/(кг*мин). В связи с неэффективностью терапии, стойкой гипотонией 3 пациента были переведены в группу 2. Летальность составила 21,5%.

Программа интенсивной терапии у пациентов 2 подгруппы декомпенсированного шока включала инфузионную терапию, ИВЛ. Фармакологическая коррекция проводилась добутрексом в дозе 10 – 20 мкг/(кг/мин) и норадреналином до 5 мкг/(кг*мин). Первые сутки на фоне декомпенсированного экзотоксического шока из 12 пациентов погибло 6 больных. На последующих этапах лечения в соматогенную фазу погибло еще 3 больных. Общая летальность составила 75%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре острых отравлений клофелином в Свердловском токсикологическом центре процент пациентов пожилого и старческого возраста в период с 2001 по 2010 гг. увеличился с 25,5% до 52%. Клиника, диагностика и лечение больных клофелином у детей и лиц среднего возраста была решена в девяностые годы прошлого столетия. Сегодня разработанные ранее методы лечения больных с отравлением клофелином не всегда работают эффективно, о чем, прежде всего, свидетельствует высокая летальность в группе больных пожилого и старческого возраста.

Целью нашей работы явилось изучение клинических проявлений, некоторых звеньев патогенеза патологических синдромов и лечения «химической» болезни у больных пожилого и старческого возраста.

На первом этапе исследования мы попытались провести сравнительную характеристику клинических проявлений отравлений клофелином и исходов в группе больных среднего возраста и пациентов пожилого и старческого возраста.

Клинические проявления отравления клофелином уже на догоспитальном этапе, у больных пожилого и старческого возраста, несколько отличались от пациентов среднего возраста. Коматозное состояние I, II и III стадии отмечено в 1,7 раза чаще, чем у пострадавших среднего возраста, причем именно за счёт числа больных II и III стадии комы. Ни в одном случае, среди лиц пожилого и старческого возраста не было зарегистрировано пациентов с клиникой галлюциноза. Примерно с одной частотой у больных обеих групп отмечались миоз, сухость слизистых, бледность кожных покровов. Гипотония встречалась в 2,1 раза чаще, гипертензия в 5,6 раза чаще, чем среди пострадавших среднего возраста, а нормальные цифры артериального давления отмечались в 2,8 раза реже. На догоспитальном этапе, в связи с явлениями дыхательной недостаточности среди лиц среднего возраста, на ИВЛ переведено 6

человек, а пострадавших пожилого и старческого возраста 14, т.е. чаще в 2,3 раза.

Первые сутки играют ведущую роль в исходе результатов лечения больных с отравлением клофелином. У больных среднего возраста отмечена быстрая динамика клинических проявлений отравлений. Были купированы такие симптомы как галлюцинаторный и судорожный, увеличилось число больных в ясном сознании. Число больных находящихся в коматозном состоянии II стадии уменьшилось в 2 раза. Число больных с уровнем артериального давления ниже 90/60 мм рт. ст. уменьшилось на 71,4%. У 4 пациентов сохранялась клиническая картина экзотоксического шока, которая требовала продолжения инотропной поддержки дофамином или добутрексом. Брадикардия периодически возникала у 43,1% и требовала введения атропина. Летальность в первые сутки составила 3%. На ИВЛ оставлялся 1 больной.

Среди пострадавших в группе больных пожилого и старческого возраста на 40,0% чаще отмечаются коматозные состояния всех степеней тяжести. В 11 раз больше больных этой группы находилось на ИВЛ. Периодически рецидивирующая брадикардия была зарегистрирована у 78,3% пострадавших. Снижение артериального давления ниже 90/60 отмечается у 35,3% пациентов, что требовало проведения инфузионной терапии и инотропной поддержки адреномиметиками. Летальность в первые сутки составила 9,5%.

В группе больных среднего возраста на вторые – третьи сутки в большинстве случаев купировались симптомы отравления клофелином. К концу третьих суток было выписано 63,6% больных. Летальность в группе больных среднего возраста составила 4,5%.

На третьи сутки, у части пациентов пожилого и старческого возраста сохранялись клинические проявления отравления клофелином. Коматозное

состояние I, II и III стадии отмечались соответственно у 6,7%, 10% и 15% больных. К концу третьих суток находилось на ИВЛ 24,3% пациентов.

Из 9 больных находившихся на ИВЛ в последующем погибло 6 пациентов. Средний койко-день составил $6,5 \pm 3,4$ дня. Летальность составила 20,3%.

Таким образом, в группе больных пожилого и старческого возраста чаще проявляются симптомы поражения центральной нервной системы и поражения сердечно сосудистой системы. Интенсивная терапия чаще требует проведения инотропной поддержки и проведения ИВЛ. Летальность в группе больных пожилого и старческого возраста выше в 4,4 раза, чем в группе пострадавших среднего возраста.

Особое значение в патогенезе отравлений клофелином имеет характер нарушений вегетативного отдела нервной системы. Состояние вегетативного отдела нервной системы мы оценивали с помощью математического анализа сердечной ритма. Мы провели сравнительную характеристику состояния вегетативного отдела нервной системы у больных с отравлением клофелином среднего возраста и больных с аналогичным отравлением пожилого и старческого возраста.

У пациентов среднего возраста с отравлением клофелином по отношению к контрольной группе отмечено увеличение математического ожидания, вариационного размаха и среднеквадратичного отклонения соответственно. Высокие значения этих показателей свидетельствуют об активности вагусной регуляции сердечного ритма. Снижение значения АМо и ИНРС свидетельствуют о малой активности симпатической регуляции и низкой степени централизации регуляторных систем.

Активность превалирования парасимпатической регуляции у пациентов пожилого и старческого возраста оказалась умеренной, при этом так же регистрировалась выраженная брадикардия.

Обращает внимание, что эти показатели ВР и СКО достоверно не отличались от соответствующих значений контрольной группы с одной

стороны, но с другой стороны были ниже показателей больных среднего возраста в среднем в 1,8 и 2,1 раза. У пациентов пожилого и старческого возраста ИНРС оказался ниже значения контрольной группы с одной стороны и выше показателей больных среднего возраста с другой.

Данные АКФ и спектрального анализа показали более значимое влияние центрального контура регуляции над автономным.

Таким образом, у больных пожилого возраста при остром отравлении клофелином развивалась дизрегуляция ритма, характеризующаяся относительно высокой степенью централизации регуляторных систем и умеренной активностью автономного контура регуляции.

На наш взгляд, именно нарушения равновесия в состоянии вегетативной нервной системы определяют последующие звенья патогенеза отравлений клофелином. Хорошо известно, что сердце иннервируется вегетативной нервной системой. Преганглиональные симпатические волокна отходят от верхних отделов 5 грудных сегментов спинного мозга. От них отходят постганглиональные волокна, образующие симпатические сердечные нервы. Веточки этих нервов идут к синусовому и атриовентрикулярному узлам, проводниковой ткани мышц предсердий и желудочков и венечным артериям. Парасимпатические волокна в сердце поступают из блуждающего нерва, ядра которого расположены в продолговатом мозге. Преганглиональные волокна имеют свои синусы во внутрипристеночных ганглиях, расположенных в сердце. Постганглиональные волокна идут к синусовому и атриовентрикулярным узлам, предсердной мускулатуре, верхней части пучка Гисса и венечным артериям. Аfferентные нервные импульсы от кровеносных сосудов, дуги аорты и каротидного синуса проводятся в сердечно – сосудистый центр в продолговатом мозге, эfferентные – от того же центра посредством парасимпатических и симпатических нервных волокон идут в синусовый узел и остальные части проводниковой системы и коронарные сосуды.

Клинические проявления активации парасимпатического отдела нервной системы у больных с отравлением клофелином является брадикардия. Брадикардия являлась одним из ранних симптомов отравления зарегистрированная у больных среднего возраста и пациентов пожилого и старческого возраста соответственно в 92,4% и 93,2%. В обеих группах больных детальный анализ электрокардиографических изменений выявил с одной стороны нарушения функции автоматизма (синусовая брадикардия) с другой нарушение процессов проведения импульса (синоатриальная блокада, атриовентрикулярные блокады). Кроме того, возможно сочетание нарушений функции автоматизма и процессов проведения (выскальзывающие нижнепредсердные комплексы). Если частота этих ЭКГ симптомов встречалась примерно одинаково, то в группе пациентов пожилого и старческого возраста блокада ножек п. Гиса, желудочковая экстрасистолия, синдром ранней реполяризации желудочков регистрировались чаще.

При проведении диагностической чреспищеводной электрокардиостимуляции у пациентов пожилого и старческого возраста превышение рефрентной величины времени восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) отмечено у 46,6% больных. При коррекции величины постстимуляционной паузы по исходной частоте сердечного ритма (КВВФСУ), превышение рефрентной величины в 500 мс так же отмечена у 46,6% пострадавших.

У 90% больных на различных частотах электрокардиостимуляции определялись значения КВВФСУ или времени синоатриальной проводимости ниже 20 мс или отрицательные величины, что свидетельствует о наличие у больного признаков блокады входа синоатриальной зоны, т.е. синоатриальной блокады I ст.

У 53,3% больных периодика Венкибаха проявлялась при частотах кардиостимуляции ниже 130 в 1 минуту, что является отражением токсикогенной депрессии.

Максимальное значение КВВФСУ в группе пожилых больных также достоверно длилельнее, чем в контрольной группе, но достоверно короче, чем в группе сравнения. Однако, у 21,4% больных среднего возраста выявлялись значения КВВФСУ превышающие 1000 мс, таких высоких значений скорригированной постстимуляционной паузы не было в группе пожилых больных. Периодика Венкебаха в группе больных среднего возраста наступала на достоверно более низких частотах стимуляции, чем в группе пожилых больных.

Таким образом, несмотря на менее частое развитие брадикардии у больных пожилого возраста токсикогенная депрессия синусового узла развивается также часто, как у больных среднего возраста (46,7 и 50% соответственно). Частота синоатриальных нарушений в группе больных пожилого возраста оказалась достоверно выше, а частота нарушений пропускной способности атриовентрикулярного соединения незначительно ниже, чем в группе больных среднего возраста.

Учитывая уровень артериального давления, брадикардию, СИ уровень периферического сосудистого сопротивления и исхода мы выделили две группы больных. У больных с компенсированным вариантом течения отравления выделены две подгруппы: с умеренно сниженным уровнем артериального давления (подгруппа А) и сохраняющимся высоким уровнем артериального давления (подгруппа Б). Вторую группу пациентов составили больные с декомпенсированным вариантом отравления – экзотоксическим шоком. В этой группе больных так же выделено две подгруппы. Первую подгруппу составили больные с декомпенсированным метаболическим ацидозом и вторую с критическим напряжением кислорода в артериальной крови и с развитием смешанного метаболического ацидоза.

У больных подгруппы А уровень артериального давления снижен, но не носит «критический» характер (АД сист., АД диаст. и САД составили соответственно $132,7 \pm 8,1$ мм рт. ст.; $87,3 \pm 5,5$ мм рт.ст., $106 \pm 6,4$ мм рт. ст.).

Выраженная брадикардия, снижение УИ, СИ и повышение УПС, напряжение кислорода в артериальной крови, сатурация кислорода находились на нижней границе физиологической нормы. Содержание кислорода в артериальной и венозной крови было снижено. Отмечался декомпенсированный метаболический ацидоз. Кривая диссоциации оксигемоглобина смещена вправо. Зарегистрировано снижение доставки и потребления кислорода, экстракция кислорода повышена. Сдвиг кривой диссоциации вправо, повышение экстракции кислорода обеспечивали отдачу кислорода тканям.

У больных подгруппы Б отмечалось артериальная гипертензия (АД сист., АД диаст., и САД достигали значений $170,6 \pm 9,74$, $103,5 \pm 5,5$, $131,69 \pm 7,1$ мм рт. ст.). Частота сердечных сокращений снижалась до 40 – 50 в минуту. Увеличение УИ позволяло поддерживать СИ на уровне $2,98 \pm 0,79$ л/(мин/м²). УПСС было повышенным. Напряжение кислорода в артериальной крови, сатурация кислорода были выше чем в подгруппе А и составляли $63,04 \pm 1,3$ мм рт. ст. и $93,0 \pm 1,2\%$. Содержание кислорода в артериальной и венозной крови были достоверно выше соответствующих показателей подгруппы А в среднем на 5,3% и 28,9%. В отличие от подгруппы А PvO_2 , $(a - v)Do_2$ свидетельствовали об отсутствии артериальной гипоксемии. Показатели КОС находились на нормальных значениях. Аффинитет гемоглобина не страдал. Доставка и потребления кислорода были несколько снижены. КЭО составлял 0,27% и компенсировал процесс отдачи кислорода тканям.

У больных первой и второй подгруппы декомпенсированного варианта течения отравления клофелином отмечалась артериальная гипотония (артериальное давление ниже 60 мм рт. ст.). На фоне брадикардии с частотой сердечных сокращений 50 отмечено снижение УИ и СИ. Характерной чертой этой группы является снижение УПС до $455,1 \pm 22,2$ дин•с•см⁻⁵/м². Отмечалось снижение показателей сократительной способности миокарда.

В 1 подгруппе больных напряжения кислорода в артериальной крови, сатурация кислорода находились на нижней границе физиологической нормы. Развивался декомпенсированный метаболический ацидоз. Кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается вправо. На фоне падения СИ, снижения содержания кислорода в артериальной и венозной крови падает доставка и потребление кислорода. КЭК увеличивался и компенсировал гипоксию тканей.

Во 2 подгруппе больных до критических значений снижалось напряжение кислорода в артериальной крови и отмечался смешанный метаболический ацидоз с гиперкапнией.

Кривая диссоциации оксигемоглобина смещалась вправо. На фоне падения СИ, снижения содержания кислорода в артериальной крови снижалась и доставка кислорода. Потребление кислорода существенно не изменялось. КЭК продолжал увеличиваться и компенсировал гипоксию тканей.

В главе 5 мы достаточно подробно остановились на основных направлениях интенсивной терапии и выборов фармакологической коррекции отравлений клофелином у больных пожилого и старческого возраста. Учитывая тот факт, что нарушения ритма и проводимости, состояния функции синусового узла и проводящих путей сердца имели весьма не существенные отличия в группах пациентов среднего возраста и больных пожилого и старческого возраста мы решили не включать в нашу работу влияние атропина, дофамина и добутрекса на эту проблему. В ранее выполненных работах в нашей клинике эта проблема изучена в целом ряде работ.

Именно по этому, нас заинтересовала коррекция центральной гемодинамики и транспорта кислорода в этой возрастной группе.

Как показали наши исследования у больных с компенсированным вариантов течения подгруппы А возможно применение атропина или добутрекса.

Атропин увеличивает частоту сердечных сокращений. На фоне введения атропина величина УИ практически не изменялась. СИ увеличивался в 2,1 раза за счет увеличения частоты сердечных сокращений. Уровень артериального давления повышался. Существенно снижалась постнагрузка.

Препарат увеличивает вентиляционную функцию крови и гемический транспорт кислорода. Нормализуется напряжение кислорода в артериальной крови и её сатурация. Q_S/Q_T снижается почти в 2 раза. Увеличивается содержание кислорода в артериальной и венозной крови. Устраняется метаболический ацидоз. Кривая диссоциации оксигемоглобина занимала «нормальное» физиологическое положение.

Увеличение СИ, содержание кислорода в артериальной и венозной крови приводили к увеличению доставки и потребления кислорода.

Однако оценивая в целом эффективность устранения исходно выявленных нарушений атропином необходимо отметить то, что увеличение СИ за счет развития тахикардии, безусловно, приводит к неэкономному потреблению кислорода. Из 15 пациентов этой подгруппы у 3 пациентов возникали эпизоды возникновения фибрилляции предсердий.

Введение добутрекса оказывало выраженный инотропный эффект: повышался уровень артериального давления, величина ударного и сердечного индекса увеличивается на 31 – 32% . Постнагрузка снижается на 53% . Частота сердечных сокращений увеличивается на 79%, что значительно ниже, чем при введении атропина. Ни в одном случае мы не зарегистрировали желудочковой аритмии.

Нормализовался газовый состав крови, содержание кислорода в артериальной и венозной крови. Купировался метаболический ацидоз. Увеличивался объемный транспорт кислорода.

При лечении больных подгруппы Б с высоким уровнем артериального давления на фоне брадикардии и повышенного сосудистого сопротивления использовался атропин. Введение атропина приводило к

возрастанию ЧСС. УИ при этом снижался. СИ увеличивался за счет тахикардии. Снижение УПС приводило к снижению АД сист., АД диаст. и САД.

Зарегистрировано улучшение газового состава крови, содержание кислорода в артериальной и венозной крови. Нормализовались показатели доставки и потребления кислорода.

В группе больных с декомпенсированной фазой шока обязательно применялись инотропные препараты, во второй подгруппе пациентов проводилась ИВЛ.

На фоне инфузионной терапии в 1 подгруппе больных использовали дофамин. На фоне введения дофамина АД сист., АД диаст., САД повышались. Частота сердечных сокращений увеличивалась на 96%. Значения УИ и СИ возрастали в среднем на 34,7% и 1,42% по отношению к исходному этапу. УПС повышалось в 1,2 раза ($p < 0,001$). ОСВ, W и Y_i достоверно возрастали.

Отмечалось повышение напряжения кислорода и сатурации артериальной крови. Легочной шунт снижался. Содержание кислорода в артериальной крови увеличивалось. Купировался метаболический ацидоз. Нормализовалось положение кривой оксигенации кислорода. Увеличилась доставка кислорода и его потребление. КЭК снижался и составлял до 0,25%.

Три больных этой подгруппы были переведены в подгруппу больных, которым проводилась коррекция добутрексом в сочетании с норадреналином и ИВЛ.

Летальность в этой группе больных составила 21,5%.

В подгруппе 2 у больных с декомпенсированной фазой шока, выживших к 1 суткам, отметилось повышение уровня артериального давления, купирование брадикардии, увеличение значений УИ и СИ, повысилось УПС.

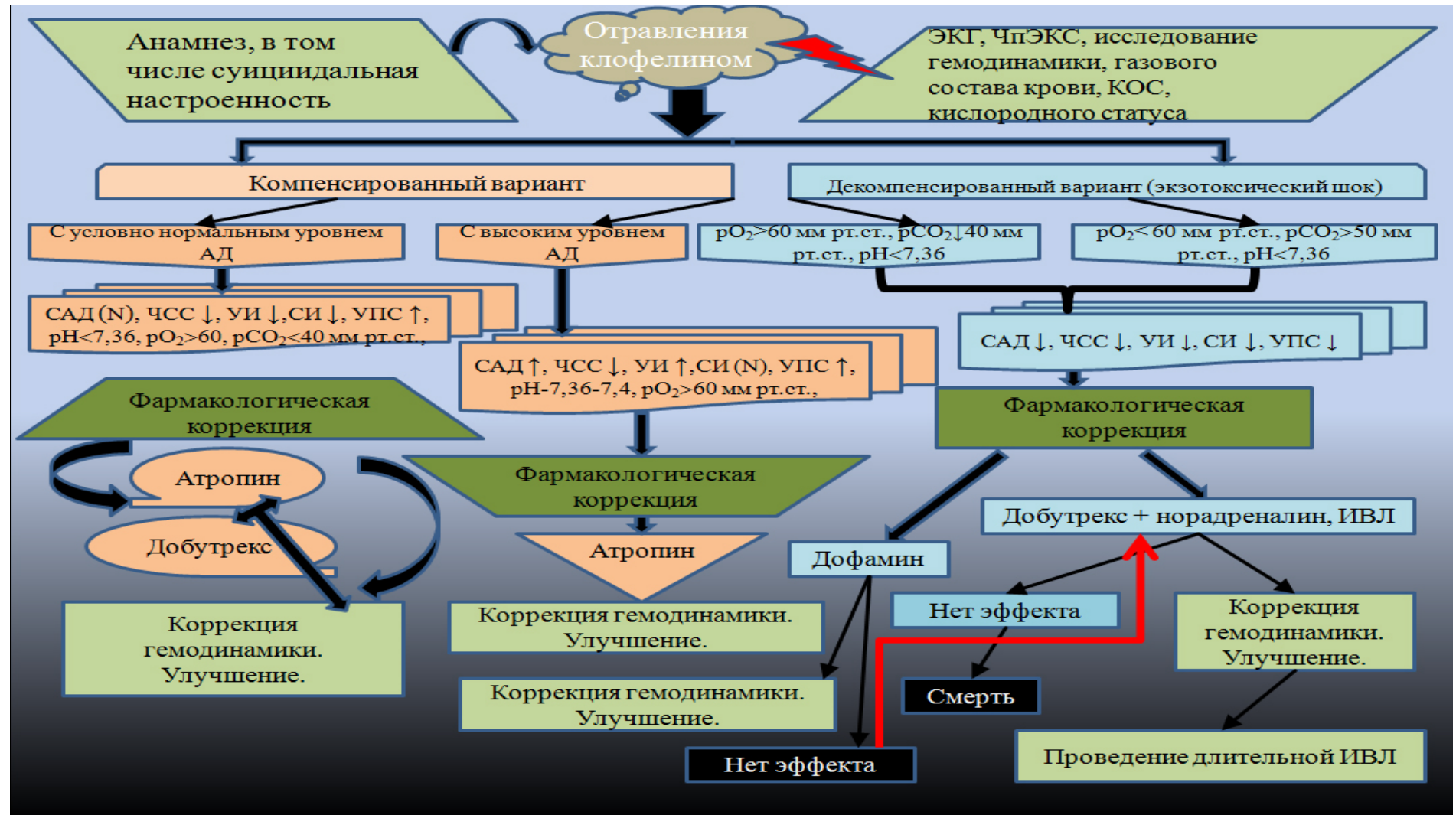


Рис.5. Алгоритм проведения интенсивной терапии при острых отравлениях клофелином у лиц пожилого и старческого возраста.

На фоне проведения ИВЛ с FiO_2 40% у выживших больных удалось повысить напряжение кислорода и сатурацию артериальной крови до 117,8 мм рт. ст и 97,9%. Нормализовался легочной шунт. Увеличилось содержание кислорода в артериальной и венозной крови. Нормализовалось положение кривой диссоциации оксигемоглобина. Увеличились показатели объемного транспорта кислорода.

Общая летальность составила 75%.

Алгоритм проведения интенсивной терапии при острых отравлениях клофелином у лиц пожилого и старческого возраста представлен на Рис.5.

ВЫВОДЫ

1. У больных пожилого и старческого возраста ведущими симптомами являются психоневрологические проявления и поражение сердечно – сосудистой системы. В группе больных пожилого и старческого возраста значительно чаще встречаются коматозные состояния, требующие проведения ИВЛ. Одним из ведущих симптомов является снижение уровня артериального давления ниже 90/60 мм рт. ст, что можно рассматривать как проявление экзотоксического шока.
2. При остром отравлении клофелином в этой возрастной группе развивалась дисрегуляция ритма, характеризующаяся относительно высокой степенью централизации регуляторных систем и умеренной активностью автономного контура регуляции. Токсикогенная депрессия синусового узла развивается также часто, как у больных среднего возраста.
3. Выделено два варианта нарушений гемодинамики: компенсированный и декомпенсированный. Компенсированный вариант отравления проявляется в двух формах: с умеренно сниженным уровнем артериального давления и сохраняющимся высоким уровнем артериального давления. Вторую группу составили больные с декомпенсированным вариантом отравления – экзотоксическим шоком. Экзотоксический шок с развитием декомпенсированного метаболического ацидоза и с критическим уровнем напряжения кислорода в артериальной крови и развитием смешанного метаболического ацидоза.
4. .Фармакологическая коррекция гемодинамики должна проводиться дифференцировано. При компенсированном варианте нарушения гемодинамики, с условно «нормальным» уровнем артериального давления, препаратом выбора является

атропин и добутрекс. У больных с исходно повышенным уровнем артериального давления

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплекс диагностических мероприятий у больных с отравлением клофелином пожилого и старческого возраста должен включать электрокардиографию, чрезпищеводную диагностическую электрокардиографию, исследование центральной гемодинамики и кислородтранспортную функцию крови.
2. Использование компьютерной программы "Алгоритм кислородного статуса» значительно облегчает проведение мониторинга транспорта кислорода.
3. Выбор средств фармакологической коррекции должен определяться с одной стороны исходными гемодинамическими нарушениями, а с другой корректировать газообменную функцию легких, транспорт кислорода и его потребление. У больных с компенсированным вариантом течения в подгруппе А показано применение атропина в дозе 0,02 мг/кг болюсно или добутрекса в дозе от 5 до 10 (мкг/(кг*мин)) на фоне инфузионной терапии, в подгруппе Б целесообразно использование атропина в дозе 0,02 мг/кг болюсно на фоне форсированного диуреза. У больных с декомпенсированным вариантом течения пациентам подгруппы 1 целесообразно применение в программе интенсивной терапии дофамина в дозе 10 – 15 мкг/(кг*мин), подгруппе 2 коррекция осуществляется добутрексом в дозе 10 - 20 мкг/(кг*мин) в сочетании с норадреналином до 5 мкг/(кг*мин) и проведением ИВЛ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисимов В.Н. Старение и ассоциированные с возрастом болезни / В.Н.Анисимов // Клиническая геронтология. - 2005. -№ 1. - С.42-49.
2. Антонов А.И. Демографические процессы в России XXI века / А.И. Антонов, В.М. Медков, В.Н. Архангельский. – М.: Грааль, 2002.-168 с.
3. Антюфьев В.Ф. Варианты фармакологической коррекции нарушений проводимости в синоатриальной зоне и атриовентрикулярном соединении у больных с острыми отравлениями клофелином / В.Ф. Антюфьев, К.М.Брусин, В.Ю.Меледин // Анестезиология и реаниматология. – 1995. - № 3. – С.63-66.
4. Антюфьев В.Ф. Десятилетний опыт использования чрезпищеводной элнетрокардиостимуляции в токсикологии / В.Ф.Антюфьев, К.М. Брусин, В.Ю.Меледин // Вестник аритмологии. – 2000. - № 5. – С.15-49.
5. Асташкин Е.И. Влияние старения на некоторые ключевые этапы энергетического обмена кардиомиоцитов / Е.И.Асташкин, М.Г. Глезер // Клиническая геронтология. – 2008. – № 11. – С.3-8.
6. Афанасьев В.В. Острые отравления синаптотропными средствами, патогенез, клиника, диагностика, лечение с позиций медиаторного действия ядов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.В.Афанасьев. – СПб.,1994. – 39с.
7. Афанасьев В.В. Неотложная токсикология / В.В.Афанасьев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 384 с.
8. Бадюгин И.С. Экстремальная токсикология: руководство для врачей / И.С.Бадюгин, Ш.С.Каратай, Т.К.Константинова ; под ред. Е.А. Лужникова. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 416 с.
9. Баевский Р.М. Статистический, корреляционный и спектральный анализ пульса в физиологии и клинике / Р.М.Баевский, Ю.Н. Волков, И.Г.Нидеккер. – М. : Медицина, 1968. – 210с.
10. Баевский Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М.Баевский, О.Н.Кириллов, С.З.Клецкин. – М. : Наука, 1984. – 222с.
11. Баркаган З.С. Воспалительная концепция атеротромбоза и перспективы вазопротекторной профилактики и терапии больных пожилого и преклонного возраста / З.С.Баркаган // Клиническая геронтология. – 2007. - № 4. – С.25-32.
12. Бонитенко Ю.Ю. Отравление азалептином. Клиника, диагностика и лечение / Ю.Ю.Бонитенко, Е.Ю.Бонитенко, Б.В.Батоциренов // Биомедицинский журнал Medline.Ru. – 2006. – Т. 7. – С.29-37.

13. Борисов В. Демографическая ситуация в современной России / В. Борисов // Демографические исследования. – 2006. - № 1.- С.13-15.
14. Брусин К.М. Клиника, диагностика и лечение острых отравлений клофелином / К.М. Брусин // Токсикологический вестник. - 1997. - № 5. – С.12-15.
15. Брусин К.М. Оптимизация фармакологической коррекции нарушений функции синусового узла и проводящей системы сердца в комплексной интенсивной терапии больных с острыми отравлениями клофелином: автореф. дис. ... канд.мед.наук: 14.00.37 / К.М. Брусин. –Екатеринбург,1995.- 24с.
16. Брусин К.М. Особенности нарушений сердечного ритма и проводимости при остром отравлении клофелином у больных пожилого возраста / К.М.Брусин, Л.Р.Колесниченко // Материалы 3-го съезда токсикологов России : тез.докл. –М., 2008. –С.448-449.
17. Брусин К.М. Чрезпищеводная электростимуляция при острых отравлениях ядами кардиотоксического действия / К.М.Брусин, В.Ю. Меледин, В.Ф.Антюфьев. - Екатеринбург: Изд- во Уральского Ун-та, 2001. - 76с.
18. Брусин К.М. Токсическое поражение сердца при острых отравлениях химической этиологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.20 / К.М.Брусин.- Екатеринбург, 2003. – 52 с.
19. Выступление Генерального секретаря ООН Кофи Аннана на Второй Всемирной Ассамблее по проблемам старения [Электронный ресурс].- Режим доступа: <http://marsexxx.com/lit/zapadnya-globalizacii.htm>
20. Гаврилов О.К. Биологические закономерности системы регуляции агрегатного состояния крови и задачи ее исследования / О.К.Гаврилов // Проблемы гематологии и трансфузиологии. - 1997. - № 7. - С.16-24.
21. Гогин Е.Е. Пульсовая волна и пути возрастной инволюции / Е.Е. Гогин // Клиническая геронтология. – 2007. - № 6. – С. 3-9.
22. Государственный доклад о положении граждан старшего поколения в Российской Федерации / М-во труда и соц.развития РФ. Департамент по делам ветеранов, пожилых людей и приема населения; под ред. Г.Н.Кареловой.- М., 2001.- 226с.
23. Гуревич М.А. Артериальная гипертония у пожилых. Руководство для врачей / М.А.Гуревич. – М.: Медицина, 2005. – 144с.
24. Гуревич М.А. Некоторые особенности клиники и лечения сердечной недостаточности у пожилых / М.А.Гуревич // Российский кардиологический журнал. – 2002. - № 1. – С.81-84.
25. Дворецкий Л.И. Справочник по диагностике и лечению заболеваний у пожилых / Л.И.Дворецкий, Л.Б.Лазебник. – М. : Новая волна, 2000. – 543с.

26. Ермаков С.П. Демографическое развитие России в первой половине XXI века / С.П.Ермаков, О.Д.Захарова. – М. : ИСПИ РАН, 2000.- 51с.
27. Захарова Н.О. Возрастные особенности агрегатного состояния крови у лиц старческого возраста при физиологическом старении / Н.О.Захарова, А.И.Лысенко // Успехи геронтологии. - 2011. - Т.24, № 2. - С.268-273.
28. Звенигородская Л.А. Метаболический синдром: основы патогенеза, исследования в будущем / Л.А.Звенигородская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. –Т. 1. – С.5-7.
29. Зислин Б.Д. Мониторинг дыхания и гемодинамики при критических состояниях/ Б.Д.Зислин, А.В.Чистяков. – Екатеринбург: Сократ, 2006. – 336 с.
30. Ильяшенко К.К. Токсическое поражение дыхательной системы при острых отравлениях / К.К.Ильяшенко, Е.А.Лужников.- М.: Медпрактика-М, 2004. – 176 с.
31. Ильяшенко К.К. Токсическое поражение дыхательной системы при острых отравлениях и его лечение : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / К.К. Ильяшенко.– М., 1997. – 40 с.
32. Калмансон М.Л. Гипоксия и ее коррекция у больных с острыми отравлениями ядами нейротропного действия : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.37 / М.Л. Калмансон. – СПб., 2001. – 64 с.
33. Кирпиченко А.А. Артериальная гипертония у пожилых: лекции / А.А.Кирпиченко // Российский медицинский журнал. – 2002. - № 2. – С.49-51.
34. Клиническая токсикология детей и подростков / И.В.Маркова, В.В.Афанасьев, Э.К.Цыбульский [и др.]– СПб.: Интермедика, 1998. – 304 с.
35. Комиссаренко И.А. Бета-адреноблокаторы в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в гериатрической практике / И.А. Комиссаренко, Л.Б. Лазебник, И.Н. Преображенский // Клиническая геронтология. – 2006. - № 10. – С.84-91.
36. Комиссаренко И.А. Полиморбидность и метаболический синдром у пожилых / И.А. Комиссаренко // Клиническая геронтология. - 2009. - № 1. – С.29-38.
37. Коркушко О.В. Роль возрастных изменений сердечно-сосудистой системы в развитии гипоксии / О.В.Коркушко, К.Г.Саркисов, В.Ю.Лишневецкая // Проблемы столетия и долголетия. – 2002. – Т11, № 1. – С. 87-106.
38. Костомарова Л.Г. Нарушения гемодинамики и их коррекция при острых заболеваниях химической этиологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.37 / Л.Г.Костомарова. – М., 2000. – 48 с.

39. Лазебник Л.Б. Гериатрия (к 100-летию термина «гериатрия») / Л.Б. Лазебник // Клиническая геронтология. – 2010. - № 1-2. – С. 3-8.
40. Лазебник Л.Б. Демографические аспекты старения населения Москвы, России и стран СНГ / Л.Б.Лазебник, Ю.В.Конев // Клиническая геронтология. - 2008. - № 12. - С. 3-13.
41. Ливанов Г.А. Коррекция транспорта кислорода и метаболических нарушений при острых отравлениях веществами нейротропного действия / Г.А. Ливанов, Б.В. Батоцыренов, А.Н.Лодягин // Общая реаниматология. – 2007. - № 5-6. – С. 55-60.
42. Ливанов Г.А. Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями / Г.А. Ливанов, М.Л. Калмансон, Б.В. Батоцыренов // Анестезиология и реаниматология. – 2003. - № 2. – С. 51-55.
43. Ливанов Г.А. Фармакологическая коррекция последствий гипоксии у больных в токсической коме в следствие острых отравлений ядами нейротропного действия / Г.А. Ливанов, М.Л. Калмансон, Б.В. Батоцыренов // Анестезиология и реаниматология. – 2002. - № 2. – С. 14-17.
44. Линг Л.Д. Секреты токсикологии : пер. с англ. / Л.Д. Линг, Р.Ф. Кларк, Т.Б. Эриксон.– СПб. : БИНОМ ; Диалект, 2006. – 376 с.
45. Лобанюк Л.М. Регуляция сократительной функции сердца на позднем этапе онтогенеза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.М.Лобанюк . –Минск,1990.- 46 с.
46. Лоуренс Д.Р. Клиническая фармакология / Д.Р.Лоуренс, П.Н. Беннит. – М. : Медицина, 1991. – Т.1. – 684 с., Т.2. – 736 с.
47. Лужников Е.А. Клиническая токсикология / Е.А. Лужников. – М. : Медицина, 1999.- 416 с.
48. Лужников Е.А. Неотложные состояния при острых отравлениях / Е.А. Лужников, Ю.Н. Остапенко, Г.Н. Суходолова. – М.: Медицина, 2001. – 220 с.
49. Лужников Е.А. Острые отравления клофелином / Е.А. Лужников, Г.Н. Суходолова, В.Г. Сенцов. – Екатеринбург,1998. – 187с.
50. Лужников Е.А. Острые отравления : руководство для врачей / Е.А. Лужников, Л.Г.Костомарова. – 2-е изд., перераб. и доп.- М. : Медицина, 2000. - 434 с.
51. Лужников Е.А. Острые отравления у взрослых и детей / Е.А. Лужников, Г.Н. Суходолова.- М. : Эксмо, 2009. – 560 с.
52. Лужников Е.А. Эндотоксикоз при острых экзогенных отравлениях / Е.А. Лужников, Ю.С. Гольдфарб, А.М. Марупов. – М.: БИНОМ, 2008. – 200 с.
53. Малышев В.Д. Интенсивная терапия / В.Д. Малышев, И.В. Веденина, Х.Т. Омаров.; под. ред. В.Д.Малышева. – М. : Медицина, 2002. – 584 с.

54. Марино П.Л. Интенсивная терапия: пер. с англ. / П. Л. Марино; под общ. ред. А.П.Зильбера – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 768 с.
55. Мартынов А.В. Нарушение функции дыхания у больных при отравлении кардиотоксическими ядами (клофелин, карбафос): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.37, 14.00.20 / А.В.Мартынов.- Екатеринбург, 2005. – 22с.
56. Мартынов А.И. Нарушения ритма и проводимости сердца у лиц пожилого и старческого возраста / А.И.Мартынов, О.Д.Остроумова, О.Л.Чечеткина // Клиническая медицина. -2000. -№ 2.- С.4-10.
57. Медведев Г.П. Введение в социальную геронтологию / Г.П. Медведев.- М.; Воронеж, 2000.- 96с.
58. Медведева И.В. Клинические, гемодинамические и психовегетативные нарушения при суицидальных отравлениях клофелином : автореф. дис. ... канд.мед.наук / И.В. Медведева.– Тверь, 2003. – 22с.
59. Милькоманович В.К. Геронтология и гериатрия / В.К. Милькоманович.- Минск : Литература и искусство, 2010. – 280с.
60. Мищенко Л.А. Артериальная гипертензия и функция миокарда у лиц старческого возраста / Л.А.Мищенко, Е.И.Тарловская // Клиническая геронтология. – 2010. - № 11-12. – С. 33-35.
61. Нечесова Т.А. Артериальная гипертензия. Классификация, выявление, лечение : пособие для врачей / Т.А.Нечесова, М.М.Ливенцева, Т.В.Боровая; РНПКЦ "Кардиология". – М., 2001. – 13с.
62. Николаев Э.К. Изменение состояния кривой диссоциации оксигемоглобина на фоне нарушения транспорта кислорода у больных с отравлением клофелином и карбофосом. Клиника, диагностика и интенсивная терапия острых отравлений / Э.К. Николаев, А.В.Мартынов // Сборник статей научной конференции. 15-16 сентября 2005., Екатеринбург. – Екатеринбург, 2005.- С.113-120.
63. Олейников В.Э. Артериальная регидность у лиц пожилого возраста: причины возникновения и методы коррекции / В.Э. Олейников, И.Б. Матросова, Н.В. Сергацкая // Международный медицинский журнал. – 2001. - № 1. – С. 41-47.
64. Осколкова О.Б. Старение населения в странах Европейского Союза: проблемы и суждения / О.Б. Осколкова. - М.: Диалог - МГУ, 1999.- 52с.
65. Перова Н.В. Метаболический синдром: патогенетические связи и направления коррекции / Н.В. Перова, В.А. Метельская, Р.Г. Оганов // Кардиология. – 2001. – Т.3. – С.4-9.
66. Преображенский Д.В. Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста: особенности

- патофизиологии и медикаментозного лечения / Д.В.Преображенский, Б.А. Сидоренко, И.Д. Вышинская // Клиническая геронтология. – 2007. - № 6. – С.33-44.
67. Рагимов А.А. Трансфузиология в реаниматологии / А.А.Рагимов, А.А.Еременко, Ю.В.Никифоров.–М.: Медицинское информационное агенство, 2005. – 784 с.
68. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний / Г.А.Рябов. – М. : Медицина, 1988. – 288 с.
69. Сенцов В.Г. Анализ эпидемиологической ситуации при отравлениях по данным токсикологического мониторинга в период с 1996 по 2006 гг. / В.Г.Сенцов // Уральский медицинский журнал. – 2009. - № 6. – С.106-109.
70. Сенцов В.Г. Варианты фармакологической коррекции нарушений проводимости в синоатриальной зоне и атриовентрикулярном соединении у больных с острым отравлением клофелином / В.Г. Сенцов, В.Ф. Антюфьев, В.Ю. Меледин // Анестезиология и реаниматология. – 1995. - № 3.- С.63-66.
71. Сенцов В.Г. Острые отравления клофелином (клиника, диагностика и лечение) : автореф. дис. д-ра мед.наук : 14.00.20 / В.Г.Сенцов. – Екатеринбург, 1995. – 48с.
72. Сенцов В.Г. Роль фармакологической коррекции нарушений сердечной деятельности у больных с острым отравлением клофелином / В.Г. Сенцов // Анестезия и интенсивная терапия при травме. Гипоксия, эндотоксемия и методы их коррекции: материалы 10 Всероссийского пленума правления общества и федерации анестезиологов и реаниматологов. – Н.Новгород,1995. – С. 165.
73. Симоненко В.Б. Апоптоз и патология миокарда / В.Б.Симоненко, С.А.Бойцов, А.А.Глухов // Клиническая медицина. -2000. - № 8. - С.12-15.
74. Создание общества для людей всех возрастов / ООН.- Мадрид, 2002.- E1280r.pdf..
75. Суходолова Г.Н. Особенности диагностики и лечения нарушений функций системы кровообращения при острых отравлениях у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г.Н.Суходолова. – М., 1996. – 37с.
76. Суходолова Г.Н. Острые отравления клофелином и его аналогами у детей : дис. ... канд. мед. наук / Г.Н.Суходолова.- М., 1990. – 117с.
77. Суходолова Г.Н. Сравнительная оценка резистентности состояния сердечно-сосудистой системы и вегетативной нервной системы при острых отравлениях у детей / Г.Н.Суходолова, С.И.Страхов, А.Н.Ельков // Анестезиология и реаниматология. – 1998. - № 6. – С.38-39.

78. Суходолова Г.Н. Токсическое поражение сердечно - сосудистой системы у детей / Г.Н Суходолова, Е.А.Лужников. – М. : Медпрактика, 2002 – 132 с.
79. Сытый В.П. Сердечно-сосудистые заболевания у пожилых / В.П.Сытый.- Минск: Профессиональные издания, 2006. - 160с.
80. Сытый В.П. Формирование, клинические проявления, диагностика и лечение старческого сердца (сенильной кардиопатии) / В.П.Сытый // Клиническая геронтология. -2006. -№10.- С.77-80.
81. Третьякова С.В. Структурно-функциональное состояние сердечно - сосудистой системы у лиц пожилого и старческого возраста / С.В.Третьякова, Л.А.Шпагина // Клиническая геронтология. - 2006. -№10.-С.23-28.
82. Турков С.Б. Демографическая ситуация и возможные сценарии развития в Российской Федерации и Уральском экономическом регионе [Электронный ресурс] / С.Б.Турков, О.О.Павленко // Росмедпортал.ком / Rosmedportal.com . – 2011. – Том 2.
83. Фролькис В.В. Старение и старость: Гериатрия ст] / В.В. Фролькис. - М. : Медицина, 1990. – 211с.
84. Хеннеси Айан А.М. Анализ газов крови понятным языком / Айан А.М. Хеннеси, Алан Дж. Джапп; пер. с англ. под ред. В.Л. Кассиля.- М. : Практическая медицина, 2009. – 140с.
85. Чреспищеводная электрокардиостимуляция при острых отравлениях ядами кардиотоксического действия / К.М.Брусин, В.Ю. Меледин, В.Г.Сенцов [и др.]. - Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та, 2001. – 76с.
86. Эленхорн М.Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека : пер. с англ. В 2 томах / М.Дж Эленхорн .– М. : Медицина, 2003. - Т.1.- С.419-462.
87. Янкин В.В. О клинике и диагностике отравлений клофелином / В.В. Янкин, Н.Н.Ведрова, Н.В.Нефедова // Терапевтический архив. – 1990.-№ 12. – С.33-34.
88. Ярыгин В.Н. Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4 томах / В.Н. Ярыгин, А.С.Мелентьева. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005.- Т.3: Клиническая гериатрия.- 784с.
89. Ярыгин В.Н. Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4 томах / В.Н. Ярыгин, А.С.Мелентьева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.-Т.3: Клиническая гериатрия.- 534с.
90. Ярыгин В.Н. Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4 томах / В.Н. Ярыгин, А.С.Мелентьева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.-Т.4: Клиническая гериатрия.- 528с.
91. Abduljawad K.A. Effects of clonidine and diazepam on prepulse inhibition of the acoustic startle response and the N1/P2 auditory evoked potential in man / K.A. Abduljawad, R.W.Langley, C.M.Bradshaw. // J. Psychopharmacol. – 2001. – Vol.15. N 4. – P.237-

- 242.
92. Abu-Elheiga L. Continuous fatty acid oxidation and reduced fat storage in mice lacking acetyl-CoA carboxylase-2 / L. Abu-Elheiga, M.M. Matzuk, K.A. Abo-Hashema // *Science*. – 2001. –Vol .6 .- P.2613-2616.
 93. Accidental clonidine patch ingestion in a child / R.Horowitz, S.S.Mazor, S.E.Aks [et al.] // *Am J Ther.*- 2005. - Vol.12, № 3.- P.272-274.
 94. Bamshad M. J. Intoxications of clonidine in children / M. J. Bamshad, G. S. Wasserman // *Vet. Hum. Toxicol.*- 1990.- Vol.32, № 3.- P.220-223.
 95. Braitberg G. Small dose - big poison / G.Braitberg, E.Oakley// *Australian Family Physician.*- 2010.- Vol.39, № 11.- P. 826 – 833.
 96. Cardiotoxicity of antidepressant drugs / S. Jancovic, G. Badic, J. Jovic-Stosic [et al.] // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 2003. – Vol.41, № 5. – P. 77-82.
 97. Clonidine for attention-deficit hyperactivity disorder: Part II. ECG changes and adverse events analysis / W.B. Daviss, N.C. Patel, A.S.Robb [et al.] // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* -2008.- Vol.47,№ 2.- P.189-198.
 98. Conner C. S. Clonidine overdose: A review / C.S. Conner, A.S. Watanabe // *Am. J. Hosp. Pharm.* – 1979. – Vol.36, №7. – P.906-911.
 99. Corsonello A. Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions / A.Corsonello, C.Pedone, R.A.Incalzi // *Curr Med Chem.*- 2010.-№ 17.- P.571-584.
 100. Deaths from antidepressants in England and Wales 1993-1997: analysis of a new national database / R. Shah, Z. Uren, A. Baker [et al.] // *Psychol. Med.* – 2001. – Vol.31. – P.1203-1210.
 101. Dennison S.J. Clonidine abuse among opiate addicts / S.J.Dennison // *Psychiatr.* – 2001. – Vol.72,№ 2. – P.191-195.
 102. Elderly Acute Intoxications in the Emergency Department from 2005 to 2011: Patterns and Outcomes / M.Zannoni, G.Ricci, R.Codogni [et al.] // *Clinical Toxicology.*- 2012.- Vol.50.-P.331.
 103. Gitter M.F. Clonidine toxicity in an adolescent patient / M.F. Gitter, R. Cox // *J. Miss. State Med. Assoc.* – 2000. – Vol. 41, № 10. - P.611-615.
 104. Goldfrank L.R. Goldfrank's toxicologic emergencies.- 5th.ed. / Ed. by L. R. Goldfrank. – NY,1994. – 1589p.
 105. Hajduk A. Acute intoxication with clonidine-a case report / A.Hajduk, J.Sein Anand, Z.Chodorowski // *Przegl Lek.*- 2007.- Vol.64, №4-5.- P.312-313.
 106. Improving the oral health of older people / World Health Organization // *Community Dentistry Oral Epidemiology.*- 2005.- № 33.-P.81–92.

107. Johnson M.L. Massive clonidine overdose during refill of an implanted drug delivery device for intrathecal analgesia: a review of inadvertent soft-tissue injection during implantable drug delivery device refills and its management / M.L.Johnson, E.J.Visser, C.R.Goucke // *Pain Med.*- 2011.- Vol.12, № 7.- P.1032-1040.
108. Klotz U. The clinical implications of aging for rational drug therapy / U.Klotz, K.Mörrike, S.Shi // *Eur J Clin Pharmacol.*- 2008.- Vol. 64.-P. 183–199.
109. Macphee G.J. A comparison of haemodynamic and behavioural effects of moxidine and clonidine in normotensive subjects / G.J. Macphee, C.A. Howie, H.L. Elliott // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 33,№ 3. – P.261-267.
110. Mafenson H. Clonidine Poisoning: is there a single antidotes / H. Mafenson, J. Greensher, T.Weiss // *Clin. Toxicol.*-Vol.14, № 3.- P.271-275.
111. Mahoney A. Clonidine old friend – new quises / A. Mahoney // *Brit. J. Hosp. Med.* – 1990. – Vol. 44, № 5. – P.358-361.
112. Muhlberg W. A cute poisoning in old and very old patients: a longitudinal retrospective study of 5883 patients in a toxicological intensive care unit / W.Muhlberg, K.Becher, H.J.Heppner // *Z Gerontol Geriatr.*- 2005.-№ 38.- P.182 – 189.
113. New methods of chemical and toxicological study of clonidine (Clophelinum) / L.V.Adeishvili-Anguladze, R.V.Makharadze, M.Sh.Kurtsikidze [et al.] // *Georgian Med News.*- 2007.- Vol.150.- P.46-49.
114. Nikolic´ M. Interaction between clonidine and escitalopram / M. Nikolic´ // *Br J Anaest.*- 2009.- Vol.102.- P.567–568.
115. Nóbrega O.T. Pharmacotherapy in the elderly: precautions with medication / O.T. Nóbrega, M.G.O.Karnikowski // *Cien Saude Colet.*- 2005.- Vol.10,№2.- P.309-313.
116. Page R.L. 2nd. The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use / R.L. Page 2nd, J.M.Ruscin // *Am J Geriatr Pharmacother.*- 2006.- Vol.4,№ 4.- P.297-305.
117. Perruchoud C. Severe hypertension following accidental clonidine overdose during the refilling of an implanted intrathecal drug delivery system / C.Perruchoud, M.Bovy, A.Durrer [et al.] // *Neuromodulation.*- 2011; online early: doi: 10.1111/j.1525-1403.2011.00392.x:.
118. Petridou E.T. The evolution of unintentional injury mortality among elderly in Europe / E.T.Petridou, S.K.Dikaloti, N.Dessypris // *J Aging Health.*-2008.- Vol.20.- P.159 – 182.
119. Prause A. Respiratory depression under long-term sedation with sufentanil, midazolam and clonidine has no clinical significance / A.

- Prause, F. Wappler, J. Scholtz // Intensive Care Med. – 2000. – Vol. 26, №10. – P.1454-1461.
120. Rozenfeld S. Drug utilization and polipharmacy among the elderly: a survey in Rio de Janeiro City, Brazil / S.Rozenfeld, M.J.M.Fonseca, F.A.Acurcio // Pan Am J Public Health.- 2008.- Vol. 23, №1.-P.34-43.
121. Schmidt-Lucke C. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular disease / C. Schmidt-Lucke, L. Rossig, S. Fichtlscherer [et al.] // Circulation.-2005.-№ 111.- P.2981-2987.
122. Seger D.L. Clonidine Toxicity Revisited / Clinical Toxicology.- 2002.- Vol.40, № 2.- P.145–155.
123. Spiller H.A. Toxic clonidine ingestion in children / H.A. Spiller, W. Klein-Schwartz, J.M.Colvin [et al.] // J Pediatr. – 2005.- Vol.146, № 2.- P.263-266.
124. Use of Clonidine for Chemical Submission / J.Klaas,K.J.Lusthof, W.Lameijer [et al.] // Clinical Toxicology.- 2000.-Vol.38, № 3.- P. 329.–332.
125. Varallo FR Safety Assessment of Potentially Inappropriate Medications (PIM) use in Older People and the Factors Associated with Hospital Admission / F.R.Varallo, H.C.Capucho, C.S.Planeta [et al.] // J Pharm Pharmaceut Sci.-2011.- Vol.14, № 2.- P.283 - 290.
126. Yang C.C. Acute poisoning in the elderly: an increasingly recognized but still overlooked problem / C.C.Yang // J Chin Med Assoc .-2010.- Vol. 73.- P.183 – 185.
127. Zanonni M. Elderly acute intoxications in the emergency department from 2005 to 2011 / M.Zanonni, G.Ricci, R.Codogni [et al.] // J Clinical Toxicology. - 2012.-Vol.50.-P.331.