

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ЛИМФОДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ ОТМЕНЫ ОПИОИДОВ

¹Огудов А.С., ²Сенцов В.Г., ³Любарский М.С., ³Смагин А.А.

¹ГБУЗ НСО «Новосибирский областной наркологический диспансер», стационарное отделение №1, 630015, г. Новосибирск, ул. Каинская, 21^А; e-mail: ogudovs@mail.ru, тел. 8-906-194-34-97;

²Уральская государственная медицинская академия, кафедра токсикологии г. Екатеринбург;

³Учреждение РАМН «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН», лаборатория лимфодетоксикации, г. Новосибирск.

Резюме

Целью работы была сравнительная оценка детоксикационного эффекта межкостистых лимфотропных инъекций с иммуномодулятором полиоксидонием, лимфотропно-сорбционной и лимфотропно-озоновой технологий в комплексной терапии синдрома отмены опиоидов. Показано, что детоксикационный эффект межкостистых лимфотропных инъекций обусловлен стимуляцией механизмов лимфообразования и лимфооттока, уменьшающей токсическую нагрузку на органы и ткани. Сочетание с озонотерапией, стимулирующей иммунные механизмы лимфатической системы, обеспечивает достоверное снижение маркеров первичной эндотоксемии и уровня циркулирующих иммунных комплексов. Сочетание с энтеросорбцией способствует очищению организма от средних молекул. Включение в лекарственный состав полиоксидония потенцирует корригирующее влияние межкостистых лимфотропных инъекций на маркеры первичной и вторичной эндотоксемии.

Ключевые слова: синдром отмены опиоидов, первичная и вторичная эндотоксемия, технологии лимфодетоксикации.

EFFECTIVENESS OF COMBINED TECHNOLOGIS OF LIMPHODETOXICATION AT A SYNDROME OF ABOLITION OF THE OPIOIDS

¹Ogudov A.S., ²Senzov V.G., ³Lyubarskiy M.S., ³Smagin A.A.

¹*GBUS NSO «Novosibirsk regional norcologic prophylactic centre», stationary division №1,
Novosibirsk;*

² *Ural state medical academy, the department of toxicology, Yekaterinburg;*

³ *Establishment RAMN «Research Institute of clinical end experimental limphology of SO
RAMN», laboratory of lymphodetoxication, Novosibirsk.*

Summary

The purpose of this paper was a comparative evaluation of detoxic effect of inter-osteios lymphotropic injections with imunomodulator of polyoxidonia, lymphotropic and absorption and lymphotropic and ozone technologies in complex therapy of a syndrome of abolition of opioids. It was shown that the detoxic effect of inter-osteious lymphotropic injections was reasoned by a stimulation of the mechanisms of limph formation and limph outflow reducing a toxic load onto organs and tissues. A combination with ozone therapy stimulating the immune mechanisms of limphatic system, provides a certain reduction of markers of primary endotoxemia and a level of circulating immune complexes. A combination with enteroabsorption stimulates a cleaning of organism from medium molecules. An introduction of polyoxidonia into a medicinal content potentiates a correcting influence of inter-osteious lymphotropic injections onto the markers of primary and secondary endotoxemia.

Key words: syndrome of abolition of opioids, primary and secondary endotoxemia, technologies of limph detoxication

ВВЕДЕНИЕ

Уровень распространенности опийной наркомании в Российской Федерации является реальным фактором подрыва ее демографического, социально-экономического и оборонного потенциала [1]. К числу важных и недостаточно решенных к настоящему времени проблем клинической наркологии относится детоксикация организма при синдроме отмены опиоидов (СОО). В действующих стандартах лечения методы детоксикации предусмотрены только для ведения тяжелой категории пациентов, хотя очевидно, что синдром эндогенной интоксикация (СЭИ) присущ опиоидной абстиненции

любой степени тяжести [2]. Данные литературы дают основания предполагать смешанный генез данного синдрома, обусловленный повышением секреции катехоламинов и накоплением в биологических средах организма средних молекул и других эндогенных токсикантов [3]. Учитывая значимость в патогенезе первичной и вторичной эндотоксемии лимфатической системы, представляется целесообразным использовать в комплексной терапии СОО технологии лимфодетоксикации [4]. В частности, перспективным направлением является усиление эвакуаторно-транспортной функции лимфатической системы с помощью технологически простой и малоинвазивной методики межкостистых лимфотропных инъекций (МЛИ) [5]. Риск чрезмерной токсической нагрузки на лимфатические узлы в условиях лимостимуляции возможно предотвратить путем сочетания МЛИ с неинвазивными методами лимфодетоксикации [6].

Целью настоящей работы была сравнительная оценка детоксикационного эффекта МЛИ, МЛИ с полиоксидонием, лимфотропно-сорбционной и лимфотропно-озоновой технологий в комплексной терапии СОО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.

Объектом исследования явились 246 больных обоего пола, страдающих зависимостью от опиоидов 2-й стадии и поступивших в стационарное отделение № 1 Новосибирского областного наркологического диспансера. Больные были распределены по пяти группам, однородным по полу, возрасту, длительности заболевания и используемой дозе героина. Группе сравнения («ГС», 67 человек) назначали терапию, соответствующую стандартам лечения наркологических больных [7]. Пациентам 1-й основной группы («1О-МЛИ», 44 человека) дополнительно к стандартной терапии в 1-й, 3-й и 5-й день лечения выполняли инъекции комплексной лекарственной смеси в составе: лидокаина 80 мг, лидазы 32 УЕ, кеторола 120 мг, даларгина 2 мг, 0.9% раствора натрия хлорида 2 мл подкожно на глубину от 1 до 2 см в две точки в проекции позвоночного столба на уровне Th11-Th12 и L4-L5 на середине расстояния между остистыми отростками соседних позвонков по 5 мл с интервалом в 48 часов [5]. Дополнительно к перечисленным препаратам, в лекарственный состав МЛИ 3-ей основной группы («3О-МЛИ+ПО», 45 человек) включали иммуномодулятор полиоксидоний (6 мг), интервалы между проведением манипуляций и продолжительность курса оставались прежними. Пациентам 2-й основной группы («2О-РЛТ+ЭС», 48 человек) назначали комплекс МЛИ и энтеросорбции (ЭС), проводимой в те же дни, что и МЛИ, с помощью препарата «Энтеросгель», суточная доза которого составляла 45 г (в три приема). Пациентам 4-й основной группы («4О-МЛИ+ОТ», 42 человека) назначали комплекс МЛИ и озонотерапии

(ОТ). Использовали метод орошения озono-кислородной смесью всего тела больного в терапевтическом комбинезоне, соединенном с озонатором «Орион-Си» [8]. Курс ОТ включал 3 сеанса продолжительностью 30 минут, проводимых в первый день до начала основных лечебных мероприятий, а также на 3-й и 5-й день лечения. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на проведение МЛИ, ОТ и ЭС, их обследование осуществляли на 2-й (острая фаза СОО) и 8-й (подострая фаза) день лечения. В качестве маркеров степени катехоламиновой агрессии, составляющей основу первичной эндотоксемии, по общепринятым формулам рассчитывали вегетативный индекс (ВИ), ударный объем (УО) и периферическое сопротивление сосудов (ППС) [9]. Степень вторичной эндотоксемии оценивали путем исследования циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и молекул средней массы (МСМ). Для определения ЦИК в сыворотке крови использовали метод преципитации раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ-6000) с концентрацией 3,5% и 7,0%, за норму принимали 0-75 ед. (Гринкевич Ю.А., 1974). ЛИИ рассчитывали по общепринятой формуле (Кальф-Калиф Я.Я., 1941), за норму принимали 0,3-1,5 ед. Концентрацию МСМ в сыворотке крови определяли скрининг-методом в модификации Н.И. Габриэлян и В.И. Липатовой (1984) на спектрофотометре «СФ-46» при длине волны 254 нм. За норму принимали $0,303 \pm 0,024$ (Николаев А.А. и др., 1999). Полученный материал обрабатывали статистически путем расчета средних величин и их ошибок, дисперсий, t-критерия Стьюдента. За уровень достоверности принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Использование технологий лимфодетоксикации в комплексной терапии СОО оказывало различное по выраженности позитивное влияние на маркеры катехоламиновой агрессии (табл. 1). Установлено, что в острой фазе СОО среднее значение ВИ было достоверно ниже относительно величины группы сравнения только в условиях лимфотропно-озоновой методики (в 1,5 раза, $p < 0,05$). Среднее значение ПСС при применении данной методики было достоверно выше, чем в 1-й и 2-й основных группах. Закономерно, что величины УО во всех основных группах относительно значения группы сравнения были достоверно ниже (табл. 1). В подострой фазе СОО в группе сравнения обнаружена тенденция к увеличению среднего значения ВИ, в то время как в основных группах достоверное снижение, более выраженное при использовании сочетанных технологий лимфодетоксикации (табл. 1). Величина УО в подострой фазе в группе сравнения и 1-й основной группе существенно не изменилась, во 2-й основной группе незначительно возросла, в 3-й и 4-й – достоверно снизилась. Наиболее выраженное

снижение, статистически значимое не только относительно уровня группы сравнения, но и других основных групп, отмечалось после курса сочетанной лимфотропно-озоновой методики. Величина ПСС в группе сравнения и 1-й основной снижалась, при применении сочетанных технологий возрастала (табл. 1). Статистически значимое увеличение данного показателя выявлено в группах пациентов, получавших МЛИ с полиоксидонием и лимфотропно-озоновую терапию (табл. 1).

Таблица 1.

Динамика маркеров первичной эндотоксемии при применении
различных методик лимфодетоксикации

Группы и сроки проведения исследования		Показатели		
Группы	Фаза проведения исследований	ВИ (ед.)	УО (см ³)	ПСС (дин-с) см-5
«ГС»	острая	24,7±1,9	65,6±1,3	1739±92,5
	подострая	28,5±1,8	66,0±1,4	1591±82,3
«1О-МЛИ»	острая	26,0±1,9**	61,8±0,8*	1670±67,5**
	подострая	21,3±1,8* **	61,9±1,2**	1689±64,1**
«2О-МЛИ+ЭС»	острая	24,4±1,6**	59,1±1,3* **	1769±64,4**
	подострая	17,0±1,7*	63,3±1,9**	1734±62,8**
«3О-МЛИ+ПО»	острая	23,6±2,2**	62,6±1,6	1801±86,5
	подострая	16,1±1,9 *	61,6±1,0 * **	1923±71,1*
«4О-МЛИ+ОТ»	острая	16,5±2,0 *	58,1±7,9 *	1998±96,3
	подострая	12,2±1,5 *	56,3±1,3 *	2107±71,0 *
Примечание: * – достоверный уровень различий по отношению к показателю группы сравнения (p<0,05); ** – между показателями основных групп (p<0,05)				

Таблица 2.

Динамика маркеров вторичной эндотоксемии при применении
различных методик лимфодетоксикации.

Группы и сроки проведения исследования		Показатели		
Группы	Фаза проведения исследований	ЦИК (у.е.)	ЛИИ (у.е.)	МСМ (у.е.)
«ГС»	острая	52,9±3,2	1,5±0,1	0,522±0,18
	подострая	41,7±2,4	1,3±0,1	0,709±0,24
«1О-МЛИ»	острая	41,4±4,6* **	1,1±0,2*	0,501±0,08
	подострая	47,6±5,1**	1,3±0,2**	0,443±0,06*
«2О-МЛИ+ЭС»	острая	43,60±2,9**	1,3±0,1	0,307±0,04*
	подострая	41,4±2,9	0,8±0,1*	0,299±0,03* **

«3О-МЛИ+ПО»	острая	36,9±4,5*	1,2±0,2	0,446±0,07
	подострая	44,5±4,4**	0,8±0,1*	0,351±0,05*
«4О-МЛИ+ОТ»	острая	29,4±2,9*	1,0±0,1*	0,488±0,08
	подострая	33,3±2,6*	0,7±0,1*	0,411±0,06*
Примечание: * – достоверный уровень различий по отношению к показателю группы сравнения ($p<0,05$); ** – между показателями основных групп ($p<0,05$)				

Одновременно технологии лимфодетоксикации обеспечивали коррекцию вторичной эндотоксемии (табл. 2). Установлено, что сочетанная лимфотропно-озоновая методика оказывала выраженное воздействие на содержание в крови больных ЦИК, что подтверждало достоверное снижение их концентраций у пациентов 4-й основной группы относительно величин группы сравнения в острой и подострой фазе СОО (в 1,8 и 1,3 раза, $p<0,05$). Различия в содержании ЦИК в крови больных 1-й и 3-й основных групп относительно значений группы сравнения были статистически значимыми только в острой фазе (табл. 2). Сорбции высокомолекулярные вещества, к которым относятся ЦИК, практически не подвергаются, что показало отсутствие выраженного снижения их уровня во 2-й основной группе. Средние значения второго исследуемого маркера – ЛИИ, косвенно характеризующего реакцию иммунной системы на СЭИ, в острой фазе СОО во всех основных группах были ниже величины группы сравнения в 1,2-1,5 раза (табл. 2). В подострой фазе достоверно более низкий уровень ЛИИ наблюдался в группах пациентов, получавших сочетанные методики лимфодетоксикации (в 1,6-1,9 раза ниже показателя группы сравнения, $p<0,05$). Наиболее низкая концентрация МСМ обнаружена у пациентов при сочетании МЛИ с энтеросорбцией (табл. 2). В острой фазе СОО данная концентрация была достоверно ниже уровня группы сравнения в 1,7 раза, в подострой фазе – достоверно ниже величин группы сравнения, 1-й и 4-й основных групп (соответственно, в 2,4, 1,5 и 1,4 раза, $p<0,05$). Это подтверждало высокую сорбционную активность энтеросгеля по отношению к веществам средней молекулярной массы. Статистически значимые различия в уровнях МСМ между 1-й, 3-й и 4-й основными группами и группой сравнения выявлены только в подострой фазе СОО.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, развитие СОО, церебральной основой которого является распад патологической межсистемной интеграции с выраженным повышением в биологических средах организма уровней катехоламинов и продуктов их метаболизма, закономерно приводит к снижению адаптационного потенциала вегетативной нервной системы (ВНС). В острой фазе СОО у пациентов группы сравнения средняя величина ВИ превышала верхний предел нормы в 3,5 раза (за норму принято ВИ считать +5 +7 единиц), что

свидетельствовало о значительном преобладании симпатического тонуса и определяло риск истощения функционального резерва ВНС. Логично следствием симпатикотонии явилось нарушение системной гемодинамики, наиболее информативными маркерами которого являлись показатели УО и ПСС (за норму величины УО принято считать 60-90 мл, ПСС – 900-2500 дин/с/см-5) [10]. Определение данных показателей в группе сравнения показало, что в острой фазе СОО величина УО находилась в пределах нижней половины нормы, что объяснялось влиянием входящего в стандартную схему терапии СОО клофелина, фармакологически активного в отношении системной гемодинамики. Среднее значение ПСС регистрировалось в пределах верхней половины нормы, что отражало компенсаторную перестройку состояния артериолярного тонуса. В подострой фазе СОО у пациентов группы сравнения выявлен умеренный прирост ВИ (на 15,4%), что подтверждало усиление степени симпатикотонии на фоне истощения адаптационного резерва ВНС. Средняя величина УО определялась на уровне нижней половины нормы, ПСС относительно значения острой фазы понижалась (на 8,5%), что являлось критерием нарастания дисметаболических нарушений в тканях.

Установлено, что в острой фазе СОО у пациентов 1-й основной группы средняя величина ВИ существенно не отличалась от группы сравнения (табл. 1), что отражало действие базисных механизмов патогенеза. В то же время, средняя величина УО была достоверно ниже уровня группы сравнения (на 6,1%, $p < 0,05$), что объяснялось уменьшением интенсивности катехоламиновой агрессии на уровне лимфатического региона и полностью согласуется с результатами экспериментальных исследования [11]. Аналогичная направленность изменений выявлена при изучении ПСС, средняя величина которого относительно уровня группы сравнения приобрела тенденцию к снижению. Соответствие ПСС среднему уровню нормы подтверждало увеличение функционального резерва системной гемодинамики. В подострой фазе СОО средняя величина ВИ в 1-й основной группе была достоверно ниже (на 25,3%, $p < 0,05$) показателя группы сравнения, что свидетельствовало о сохранении адаптационных ресурсов у пациентов на фоне курса МЛИ. Исследование параметров системной гемодинамики показало, что средняя величина УО в подострой фазе оставалась на уровне нижней половины нормы, в то время как ПСС приобрела тенденцию к увеличению, что являлось отражением снижения выраженности дисметаболических нарушений в тканях. Отсутствие различия в содержании МСМ в крови пациентов 1-й основной группы и группы сравнения в острой фазе СОО объяснялось стимулирующим эффектом МЛИ на механизмы лимфообразования и лимфооттока, определявшим усиление транспорта эндотоксинов из тканей в кровь. Это снижало токсическую нагрузку на ткани и ограничивало развитие процесса деструкции,

что в острой фазе СОО подтверждало достоверное ($p<0,05$) уменьшение продукции ЦИК и реакции на интоксикацию со стороны иммунной системы (ЛИИ). В подострой фазе СОО корригирующее влияние МЛИ на уровень местного тканевого токсикоза отражало существенное снижение концентрации МСМ (табл. 2).

Сочетание МЛИ с озонотерапией, стимулирующей иммунные механизмы лимфатической системы, обеспечивало достоверное снижение маркеров первичной эндотоксемии и уровня в крови ЦИК. Полученный результат логично объяснялся стимулирующим эффектом озонотерапии в отношении тканевого метаболизма и фагоцитарного звена иммунной системы, ответственного за биотрансформацию ЦИК [12]. Сочетание МЛИ с энтеросгелем, механизм лечебного действия которого заключается в протезировании барьерно-фильтрационной функции лимфатических узлов, определяло очищение организма от МСМ. Сочетание МЛИ с полиоксидонием, обладающим иммуномодулирующим и сорбционным эффектами, усиливало корригирующее действие МЛИ на маркеры как первичной, так и вторичной эндотоксемии. Наряду с этим, лечебная эффективность сочетанных технологий лимфодетоксикации заключалась в предупреждении лимфогематогенной генерализации СЭИ и повышении безопасности применения стандартного комплекса методов терапии, что подтверждало отсутствие у пациентов основных групп побочных токсических эффектов, соматических осложнений и заметное улучшение динамики купирования психопатологических расстройств.

ВЫВОДЫ

1. Проведенные исследования убедительно доказывают целесообразность и патогенетическую оправданность включения в комплексную терапию СОО технологий лимфодетоксикации, обеспечивающих коррекцию первичной и вторичной эндотоксемии.
2. Рациональное комбинирование МЛИ с энтеросорбцией, полиоксидонием и озонотерапией в зависимости от особенностей клинической ситуации позволяет дифференцированно использовать широкий спектр лечебных эффектов и значительно усилить детоксикацию организма в патогенетическом и неспецифическом направлениях.
3. Использование технологий лимфодетоксикации положительно влияет на течение и исходы СОО и значительно повышает уровень реабилитационного потенциала пациентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриева Т.Б. О наркологической ситуации в России к началу XXI в. и возможностях медицинских служб по ее улучшению / Т.Б. Дмитриева, А.Л. Игонин // Русский медицинский журнал. – 2007. - № 6. – С. 3-6.

2. Пятницкая И.Н. Общая и частная наркология. Руководство для врачей / И.Н. Пятницкая. – М.: Медицина, 2008. – 638 с.
3. Сиволап Ю.П. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость / Ю.П. Сиволап, В.А. Савченков. – М.: Медицина, 2005. – 304 с.
4. Бородин Ю.И. Теоретические предпосылки профилактической лимфологии и здоровье человека в Сибири / Ю.И. Бородин // Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии : мат. междунар. конф. – Новосибирск, 2008. – Т.1. – С. 54-56.
5. Огудов А.С. Способ коррекции болевого синдрома при состоянии отмены опиоидов / А.С. Огудов, В.И. Коненков, М.С. Любарский, А.А. Смагин // Решение о выдаче патента на изобретение от 19.10.2010, дата регистрации 26.01.2010, дата приоритета 26.01.2010, заявка на изобретение №2010102632/15.
6. Фурсов С.А. Сорбционные и лимфотропные технологии в профилактике, лечении инфекционных осложнений и коррекции эндотоксикоза в послеоперационном периоде при колоректальном раке : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.А. Фурсов. – Новосибирск, 2006. – 29 с.
7. Стандарты (модели протоколов) диагностики и лечения наркологических больных / Приложение к приказу Минздрава России от 22.04.98 № 140.
8. Сибельдина Л.А. Озоновые технологии в медицине с использованием аппаратуры производства ООО «Орион-Си» (методические рекомендации) / Л.А. Сибельдина, Л.И. Герасимова. – Москва, 2006. – 58 с.
9. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы (Справочник) / под ред. Т.С. Виноградовой. – М.: Медицина, 1986. – 416 с.
10. Митрофанова Г.М. Состояние центральной гемодинамики у больных опийной наркоманией и алкоголизмом : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Г.М. Митрофанова. – Москва, 1995. – 21 с.
11. Чевагина Н.Н. Морфофункциональная характеристика и катехоламин-обеспечение лимфатических узлов различной специализации в условиях хронической интоксикации алкоголем / Н.Н. Чевагина, В.А. Изранов // Лимфология: эксперимент, клиника : сб. науч. тр. / под ред. Ю.И. Бородина. – Новосибирск, 1995. – Т.3. – С. 61-64.
12. Гольдфарб Ю.С. Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов: Справочник / Ю.С. Гольдфарб, В.И. Казачков, Е.А. Лужников, С.Г. Мусселиус, Ю.Н. Остапенко, Г.Н. Суходолова; под ред. Е.А. Лужникова. – М.: Медицина, 2001. – 304 с.