

Терапевтические эффекты применения лимфотропной терапии и энтеросорбции при синдроме отмены опиоидов

ОГУДОВ А.С.

к.м.н., зав. стационарным отделением №1

ЛЮБАРСКИЙ М.С.

ГБУЗ НСО «Новосибирский областной наркологический диспансер», Новосибирск

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, зам. директора по НИР,

ГУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии

СО РАМН», Новосибирск

СМАГИН А.А.

д.м.н., профессор, зав. отд. детоксикации ГУ экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск

Приведены результаты лечения двух однородных групп больных с синдромом отмены опиоидов (СОО). Контрольная группа получала стандартную терапию, основная — дополнительно к ней комплекс лимфотропной терапии и энтеросорбции. Установлено, что терапевтические эффекты сочетанной сорбционно-лимфотропной технологии заключаются в длительном подавлении болевого синдрома, отсроченном включении неспецифических ответных реакций организма, нормализации иммунного статуса и коррекции эндогенной интоксикации (ЭИ). Показано, что это позволяет уменьшить лекарственную нагрузку на организм больного, риск развития побочных токсических и соматогенных эффектов, способствует улучшению течения и исходов СОО.

Ключевые слова: синдром зависимости от опиоидов, лимфотропная терапия, энтеросорбция, болевой синдром, адаптационные реакции, иммунный статус, эндогенная интоксикация

Введение

В связи с высоким уровнем распространенности злоупотребления опиоидами в России разработка эффективных и безопасных методов терапии СОО остается актуальной задачей наркологии. К основным терапевтическим проблемам при купировании СОО относятся болевой синдром и ЭИ, обусловленные гиперактивностью ноцицептивной системы и нарушением механизмов естественной детоксикации организма. Эндотоксемия при СОО имеет смешанную природу и проявляется повышением в крови уровня как катехоламинов и их метаболитов, так и продуктов нарушенного метаболизма, внутриклеточных ферментов и других компонентов тканевой деструкции [3, 6]. В патогенезе ЭИ любой этиологии важная роль принадлежит лимфатической системе, так как эндогенные токсические вещества поступают из тканей в кровь при ее непосредственном участии [7]. Используя принципы естественного дренажа и очищения организма с помощью относительно простых малоинвазивных лечебных технологий, можно осуществить программу лимфогенной детоксикации организма. Основными этапами реализации такой программы являются усиление дренажной функции лимфатической системы лекарственными препаратами, обладающими лимфостимулирующим действием, и протезирование детоксикационной функции с помощью синтетических сорбционных материалов. Дополнительным преимуществом лимфотропной технологии является возможность эффективного подавле-

ния болевого синдрома при включении в лекарственный состав анальгетических средств, лимфотропное распределение которых способно обеспечить пролонгированность терапевтического эффекта и снижение лекарственной нагрузки на организм больного [4].

Целью настоящей работы было улучшение результатов лечения больных с СОО путем включения в стандартную схему терапии сорбционно-лимфотропных технологий.

Пациенты и методы исследования

Объектом исследования были 100 больных обоего пола, находящихся на стационарном лечении с диагнозом: синдром активной зависимости от опиоидов 2-й стадии; состояние отмены неосложненное. Больные были распределены на две группы, однородные по полу, возрасту, длительности заболевания и используемой дозе героина. Контрольная группа (67 чел.) получала патогенетическую терапию, соответствующую стандартам (моделям протоколов) лечения наркологических больных, основная (33 чел.) — дополнительно к ней комплекс лимфотропной терапии (ЛТ) и энтеросорбции (ЭС). Все больные дали добровольное информированное согласие на проведение ЛТ и ЭС. Обследование пациентов осуществлялось на 2-й (острая фаза СОО) и 8-й дни терапии (подострая фаза [5]) общепринятыми и унифицированными клиническими, инструментальными и лабораторными методами. Степень болевого синдрома оценивалась по 4-балльной градационной шкале (0 — от-

сутствие боли, 1, 2 и 3 — слабая, средняя и сильная степень выраженности боли соответственно). Иммуный статус оценивался по состоянию клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев. Определялось абсолютное и относительное количество фагоцитов и лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺), Т-супрессоров (CD8⁺), натуральных киллеров (CD56⁺, CD16⁺), В-лимфоцитов (CD20⁺), рассчитывался иммунорегуляторный индекс (ИРИ). Определялись иммуноглобулины А, М и G (JgA, JgM и JgG), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), проводился НСТ-тест (ИФ, КФМА). По данным лейкоцитарной формулы идентифицировались адаптационные реакции кругов нормального функционирования, риска развития патологии, сбалансированной патологии, острого (ОС) и хронического (ХС) стрессов, рассчитывались ранги напряженности адаптационных механизмов [1]. Для оценки выраженности ЭИ рассчитывался лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), определялись генерализованная аминоацидурия и активность в плазме крови внутриклеточных ферментов — креатинкиназы (КК), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Количественная оценка тяжести СОО осуществлялась с помощью шкалы Himmelsbach [2]. Статистическая обработка полученных данных проводилась путем расчета средних величин и их ошибок, дисперсий, t-критерия Стьюдента. За уровень достоверности принимали $p < 0,05$.

Для проведения ЛТ использовалась методика межостистых лимфотропных лимфостимулирующих инъекций (МЛЛИ) [8]. В асептических условиях интерспинально на уровне Th11 — Th12, L4 — L5 на глубину от 1,0 до 2,0 см одновременно в две точки по 5,0 мл в каждую вводили приготовленную ex tempore комплексную лекарственную смесь, содержащую лидазу (32 УЕ), лидокаин (80 мг), кеторол (120 мг) и даларгин (2 мг). МЛЛИ повторяли с интервалом 48 ч 2—4 раза на курс (в среднем 3), в зависимости от сроков купирования болевого синдрома и ЭИ. ЭС проводилась в те же дни, что и ЛТ, с помощью препарата «Энтеросгель», суточная доза которого составляла 45 г (в три приема). Продолжительность курсов ЛТ и ЭС была одинаковой. Отмечалась хорошая переносимость больными сочетания указанных лечебных методов. Осложнений как во время их проведения, так и на протяжении всего срока госпитализации не зарегистрировано. В базовую терапию входили клофелин, нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты, гепатопротекторы, антиоксиданты и поливитамины. Итоги лечения оценивались в процессе динамического наблюдения за пациентами по единой методике.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что применение сочетанной сорбционно-лимфотропной методики обеспечивает эффективное подавление болевого синдрома. В острой фазе СОО средний балл градационной шкалы в основной группе был достоверно ниже контрольного (соответственно $1,0 \pm 0,2$ и $1,8 \pm 0,1$, $p < 0,05$). В подострой фазе у большинства больных основной группы болевой синдром отсутствовал, контрольный — сохранялся на уровне слабой степени выраженности (соответственно $0,05 \pm 0,07$ и $0,99 \pm 0,12$ балла, $p < 0,001$). Анальгезирующий эффект используемого лекарственного состава ЛТ обусловлен комплексным воздействием на ноцицептивную систему — снижением сенсibilизации ноцицепторов (кеторол), регионарной химической денервацией симпатической нервной системы (лидокаин), активацией антиноцицептивной системы (даларгин) [7]. В результате лимфотропного распределения указанных препаратов терапевтический эффект сохранялся в течение 48—72 ч, что снижало остроту развития синдрома и степень напряженности адаптационных механизмов.

Исследования показали, что включение в лечебный комплекс ЛТ и ЭС сопровождалось положительным влиянием на формирование адаптационных реакций организма. В острой фазе СОО в основной группе доли больных с идентифицированными адаптационными реакциями кругов ХС, риска развития патологии и нормального функционирования были больше в 3,0, 1,1 и 2,3 раза соответственно, а круга ОС — в 2,0 раза меньше, чем в контрольной группе. Среднее значение рангов напряженности адаптационных механизмов в основной группе достоверно отличалось от контрольного уровня (соответственно $4,2 \pm 0,2$ и $6,2 \pm 0,4$, $p < 0,025$). В подострой фазе после окончания курса сорбционно-лимфотропной терапии у больных основной группы обнаружена тенденция к активации адаптационных механизмов, проявляющаяся увеличением частоты реакций круга ОС. Однако среднее значение рангов напряженности адаптационных механизмов при этом оставалось ниже контрольного уровня в 1,2 раза и соответствовало верхнему пределу динамической нормы [1]. Отсроченное включение в патологический процесс реакций, оказывающих мобилизационный эффект и создающих риск быстрого истощения адаптационных ресурсов, оказывало положительное влияние на параметры иммунного статуса больных основной группы (табл. 1).

Из табл. 1 следует, что в острой фазе СОО, после начального этапа применения сорбционно-лимфотропной технологии, у больных основной группы наблюдалась нормализация средних значений В-лимфоцитов и натуральных киллеров в иммунограмме. В контрольной группе их уровни были достоверно выше, однако абсолютное содержание в крови достоверно не отличалось от показателей основной группы, что указывает на компенсатор-

но-приспособительный характер этих изменений. В подострой фазе СОО в обеих наблюдаемых группах обнаружена тенденция к увеличению абсолютного содержания в крови лимфоцитов и их субпопуляций, что свидетельствует о развитии иммунного ответа по клеточному типу. Достоверных различий между показателями иммунограммы в этой фазе не выявлено, однако в основной группе колебания ее параметров были менее выраженными. Проведенная индивидуальная оценка клеточного звена иммунитета показала сохранение в подострой фазе нормализующего влияния сорбционно-лимфотропной технологии на содержание CD8⁺- и CD20⁺-лимфоцитов. Повышение уровня этих субпопуляций у больных контрольной группы закономерно сопровождалось формированием иммунного ответа по гуморальному типу, проявляющегося достоверным ростом средних значений иммуноглобулинов G и A в острой фазе ($p < 0,05$) и тенденцией к их увеличению в подострой фазе по сравнению с показателями основной группы (табл. 1).

Оценка динамики показателей фагоцитарного звена иммунной системы обнаружила в обеих сравниваемых группах тенденцию к увеличению абсолютного числа фагоцитов в подострой фазе СОО (табл. 1). Результаты НСТ-теста показали, что в этой фазе у больных контрольной группы отмечается достоверное увеличение среднего значения ИФ, однако уровни КФМА по сравнению с показателями основной группы в обеих фазах снижены, что свидетельствует об истощении адапционных резервов нейтрофилов.

Стимуляция и протезирование лимфодетоксикационных механизмов сопровождалась снижением степени ЭИ (табл. 2).

Из табл. 2 следует, что в обеих фазах СОО у больных основной группы средние значения как ЛИИ, так и генерализованной аминоацидурии (ГА), являющейся биохимическим маркером вторичного эндотоксикоза, были достоверно ниже показателей контрольной группы. Это сопровождалось достоверным снижением в подо-

Таблица 1
Влияние сочетанной сорбционно-лимфотропной технологии на параметры иммунной системы в динамике СОО

Показатели иммунитета	Основная группа		Контрольная группа	
	Острая фаза	Подострая фаза	Острая фаза	Подострая фаза
Лейкоциты, абс. ($\times 10^9$ /л)	6,3 \pm 0,3	8,0 \pm 0,5	6,8 \pm 0,3	7,8 \pm 0,4
Фагоциты, абс. ($\times 10^9$ /л)	4,2 \pm 0,2	5,7 \pm 0,4	5,0 \pm 0,3	5,6 \pm 0,3
Лимфоциты, абс. ($\times 10^9$ /л)	2,1 \pm 0,2	2,5 \pm 0,2	1,8 \pm 0,1	2,2 \pm 0,2
CD3 ⁺ (%)	55,6 \pm 1,9	55,8 \pm 2,1	57,4 \pm 1,6	57,1 \pm 1,5
CD4 ⁺ (%)	35,4 \pm 1,6	33,2 \pm 1,8	37,6 \pm 1,3	37,0 \pm 1,3
CD8 ⁺ (%)	27,4 \pm 1,9	26,8 \pm 1,7	29,5 \pm 1,5	30,6 \pm 1,4
CD20 ⁺ (%)	13,8 \pm 1,0*	16,4 \pm 1,3	19,2 \pm 1,3	18,9 \pm 1,1
CD56 ⁺ , 16 ⁺ (%)	12,3 \pm 0,5*	14,3 \pm 1,3	17,2 \pm 1,2	16,6 \pm 0,7
ЦИК (усл. ед.)	35,0 \pm 2,9*	40,5 \pm 2,9	52,9 \pm 3,2	41,7 \pm 2,4
НСТ-тест: ИФ	72,0 \pm 8,2	44,7 \pm 6,3*	77,4 \pm 5,4	60,5 \pm 3,9
КФМА	0,33 \pm 0,05*	0,36 \pm 0,05	0,15 \pm 0,02	0,22 \pm 0,03
JgG (г/л)	10,6 \pm 0,3*	10,5 \pm 0,5	12,7 \pm 0,4	12,0 \pm 0,4
JgM (г/л)	2,16 \pm 0,2	2,47 \pm 0,2	2,09 \pm 0,1	2,66 \pm 0,2
JgA (г/л)	2,02 \pm 0,1*	2,19 \pm 0,1	2,37 \pm 0,1	2,51 \pm 0,1

Примечание.* — достоверный уровень различий по отношению к показателю контрольной группы ($p < 0,05$)

Таблица 2
Динамика показателей, характеризующих выраженность ЭИ при применении различных схем терапии СОО

Показатели	Острая фаза		Подострая фаза	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
ЛИИ (ед.)	1,0 \pm 0,1*	1,5 \pm 0,1	0,7 \pm 0,1*	1,3 \pm 0,1
ГА (мг%)	3,9 \pm 0,6*	6,5 \pm 0,4	2,3 \pm 0,3*	3,7 \pm 0,3
КК (Ед./л)	1299,8 \pm 238,9	1698,4 \pm 200,1	704,3 \pm 127,5*	1780,5 \pm 184,7
АЛТ (Ед./л)	126,4 \pm 23,8	112,5 \pm 10,6	61,1 \pm 6,6	84,0 \pm 6,7
АСТ (Ед./л)	88,1 \pm 11,9	73,2 \pm 5,3	53,6 \pm 3,4	64,5 \pm 4,1

Примечание.* — достоверный уровень различий по отношению к показателю контрольной группы

строй фазе общей активности в плазме крови больных основной группы КК и тенденцией к снижению активности трансаминаз по сравнению с уровнем контрольной группы, что свидетельствует о снижении выраженности цитотоксического эффекта эндогенных токсикантов при использовании сорбционно-лимфотропной технологии.

Корректирующее действие исследуемого способа лечения на болевой синдром, ЭИ и неспецифические ответные реакции организма способствовало достоверному снижению интенсивности клинических проявлений СОО. Количественная оценка выраженности СОО показала, что в острой фазе средний балл по шкале Himmelsbach в основной группе был ниже контрольного в 1,9 раза (соответственно $10,6 \pm 0,7$ и $20,6 \pm 0,8$, $p < 0,001$), в подострой фазе — в 5,1 раза (соответственно $2,9 \pm 0,4$ и $14,7 \pm 0,9$, $p < 0,001$). В основной группе не было отмечено ни одного случая развития побочных токсических эффектов и соматических осложнений, заметно улучшилась динамика купирования психопатологических расстройств и качество жизни пациентов в период лечения.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали, что использование сорбционной и лимфотропной технологий в комплексной терапии СОО является патогенетически обоснованным. Терапевтические эффекты сочетанного применения этих технологий заключаются в длительном подавлении болевого синдрома (48—72 ч) в результате комплексного воздействия на ноцицептивную систему входящих в лекарственную смесь препаратов и лимфотропного характера их распределения в организме, отсроченном включении неспецифических ответных реакций организма и снижении степени их напряженности (что обеспечивает благоприятное течение синдрома), усилении естественных процессов очищения организма путем стимуляции и протезирования дренажно-детоксикационной функции лимфатической системы и модулирующего влияния на функции иммунной системы, в первую очередь ее фагоцитарного звена, резуль-

татом которого стал выраженный детоксикационный эффект. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о целесообразности включения сорбционно-лимфотропной технологии в стандартную терапию СОО. Преимуществами указанной технологии по сравнению с экстракорпоральными методами являются относительная простота выполнения, малая инвазивность, безопасность и экономичность при сопоставимой детоксикационной эффективности. Это позволяет даже в условиях массового поступления наркологических больных существенно улучшить качество проводимого лечения, снизить лекарственную нагрузку на организм больного, риск развития побочных токсических эффектов и соматических осложнений, обеспечить к окончанию подострой фазы оптимальный уровень реабилитационного потенциала.

Список литературы

1. Копанев В.А., Коваленко Л.Г., Степанов А.Д. Использование метода оценки адаптационных состояний в медицинской практике: Методическое пособие для врачей. — Новосибирск: Лира, 2005. — 50 с.
2. Минко А.И., Линский И.В. Наркология в вопросах и ответах / Серия «Медицина для всех». — Ростов н/Д.: Феникс, Харьков: Торсинг, 2003. — 480 с.
3. Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов: Справочник / Под ред. Е.А. Лужникова. — М.: Медицина, 2001. — 304 с.
4. Огудов А.С., Любарский М.С., Смагин А.А. Использование лимфотропных лимфостимулирующих блокад для купирования синдрома отмены опиоидов // Актуальные вопросы психиатрии и наркологии в XXI веке: Тезисы докл. межрегиональной научно-практ. конф. (Новосибирск, 28 мая 2008 г.) / Под ред. В.А. Дресвянникова. — Новосибирск: Сибмедииздат; Изд-во НГТУ, 2008. — С. 90—91.
5. Огудов А.С., Букин В.Н., Слюсаренко О.Н. Методические подходы к выделению фаз состояния отмены опиоидов // Материалы межрегиональной научно-практ. конф. «Актуальные вопросы профессиональной патологии и общей клиник». Новосибирск, 28—29 сентября 2007 г. — С. 156—159.
6. Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость. — М.: Медицина, 2005. — 304 с.
7. Синдром диабетической стопы (очерки по клинической лимфологии) / Под ред. М.С. Любарского. — Новосибирск: ООО «РИЦ», 2005. — 172 с.
8. Фурсов С.А. Сорбционные и лимфотропные технологии в профилактике, лечении инфекционных осложнений и коррекции эндотоксикоза в послеоперационном периоде при колоректальном раке: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — Новосибирск, 2006.

THERAPEUTIC EFFECTS OF APPLICATION OF LYMPHOTROPIC THERAPY AND ENTEROSORPTION AT A SYNDROME OF ABOLITION OF OPIOIDS

OGUDOV A.S.
LUBARSKY M.S.
SMAGIN A.A.

Novosibirsk, Regional narcology dispenser
GU NII of clinic and experimental lymphology of SO RAMN
GU NII of clinic and experimental lymphology of SO RAMN

At this paper, the results of a treatment of two homogeneous groups of the patients with a syndrome of abolition of opioids are given. The control group has been provided with the standard therapy, the main one besides it — the complex of lymphotropic therapy and enterosorption. It was revealed that the therapeutic effects of combined sorption and lymphotropic technology were meant the long-term suppression of painful syndrome, post-poned entering of non-specific reply reactions of organism, normalization of immune status and correction of endogenous intoxication. It was indicated that these allowed to reduce the medicinal load onto organism of patient, the risk of a development of the additional toxic and somatogeneous effects, these stimulated an improvement of a course and results of SAO.

Key words: syndrome of abolition of opiod, lymphotropic therapy, enterosorption, painful syndrome, adaptation reactions, immune status, endogenous intoxication