

Использование озонированного физиологического раствора в лечении пациентов, страдающих алкоголизмом и находящихся в состоянии отмены алкоголя

КУРЕКОВ И.В.
ДОЛГИХ В.Т.

врач-нарколог Городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1, Омск
д.м.н., профессор, зав. каф патофизиологии с курсом клинической патофизиологии
Омской государственной медицинской академии

Обследовано и пролечено 96 больных, страдающих алкоголизмом и находившихся в состоянии отмены алкоголя: 48 пациентов получали стандартную детоксикационную терапию, а 48 чел. в дополнение к стандартной детоксикационной терапии получали в течение 7 суток инфузии озонированного физиологического раствора хлорида натрия (400 мл/сут. с концентрацией озона 1200 мкг/л). Показано, что с помощью озонированного физиологического раствора хлорида натрия, восстанавливающего равновесие между интенсивностью процессов липопероксидации и мощностью антиоксидантной системы, можно профилактировать развитие на ранних этапах металкогольного психоза, улучшать когнитивные и мнестические функции, уменьшать частоту рецидивов и улучшать качество жизни.

Ключевые слова: алкоголизм, абстинентный синдром, озонотерапия, свободнорадикальное окисление

Введение

Алкоголизм — медико-социальное заболевание, характеризующееся неумеренным употреблением спиртных напитков, нарушением моральных и правовых норм поведения, снижением производительности труда, социальными эксцессами [7, 12, 21]. Заболеваемость алкоголизмом в России на протяжении многих лет остается стабильно высокой, и на этом фоне повышается риск критических, угрожающих жизни состояний [13, 15]. В последние годы наметилась тенденция к «омоложению» алкоголизма, участились случаи делирия у лиц моложе 30 лет [10, 14]. Особое значение в оценке уровня алкоголизации общества имеют металкогольные психозы [1, 6], поскольку именно эти состояния являются наиболее критическими, определяющими летальность [7]. Они развиваются вследствие длительной алкогольной интоксикации, нарушающей обмен веществ и поражающей внутренние органы. Наиболее часто в клинике встречаются алкогольный делирий (белая горячка), острый алкогольный галлюциноз и острый алкогольный бредовый психоз [13, 18]. Несмотря на различия клинических проявлений, их объединяет общее патогенетическое звено — при злоупотреблении алкоголем происходит перестройка нейрохимических процессов в ЦНС, меняется функционирование регуляторных систем, участвующих в формировании потребности в психоактивном веществе, определяющим влечение [25], изменяется метаболизм нейромедиаторов, что в конечном итоге приводит к тяжелой полиорганной недостаточности [17, 22]. Поскольку нель-

зя полностью решить эту проблему, то необходимо найти пути наиболее эффективной терапии [3]. В связи с этим целью настоящего исследования — на основе клинко-патофизиологического анализа патогенетических факторов развития металкогольных психозов оптимизировать с помощью озонированного физиологического раствора лечение больных алкоголизмом, находящихся в состоянии отмены алкоголя, а также профилактировать развитие на ранних этапах металкогольного психоза, с целью улучшения когнитивных и мнестических функций, уменьшения рецидивов и улучшения качества жизни.

Материалы и методы

Обследовано 357 чел. (330 мужчин и 27 женщин), страдающих алкоголизмом и поступивших в клинику в момент отмены алкоголя с клиническими проявлениями тяжелого алкогольного абстинентного синдрома (ААС) и алкогольной зависимостью продолжительностью 7—8 лет. В разработку включено 96 пациентов в возрасте $45 \pm 2,0$ лет с тяжелой степенью ААС [4]. Они были разделены на две группы по 48 чел. в каждой. Больные I группы (основной) в дополнение к стандартной детоксикационной терапии получали в течение 7 суток инфузии озонированного физиологического раствора хлорида натрия (400 мл/сут. с концентрацией озона 1200 мкг/л). При этом общий объем инфузии назначаемых растворов составляет 1600 мл/сут. Больные II группы (группы сравнения) получали стандартную детоксикационную терапию, включавшую в себя 5% раствор

глюкозы — 800 мл/сут., 4% раствор KCl — 10 мл/сут., 25% раствор MgSO₄ — 10 мл/сут., 2,4% раствор эуфиллина — 5 мл/сут., 1% раствор тиамин хлорида — 5 мл/сут., 0,9% раствор NaCl — 800 мл/сут., 5% раствор кислоты аскорбиновой — 5 мл/сут. Общий объем инфузии также составляет 1600 мл/сут. Контролем служили 30 клинически здоровых лиц того же возраста, не злоупотреблявших алкоголем.

Исследовали психоневрологический статус, оценивая уровень сознания, наличие психомоторного возбуждения, чувства тревоги, продуктивной симптоматики: бред, галлюцинации [19], когнитивные функции, такие, как память, мышление, критика и степень выраженности алкогольного абстинентного синдрома [4]. Учитывая тот факт, что большинство женщин находилось в постменопаузальном возрасте, на фоне интенсивно протекающей гормональной перестройки организма, что, как известно, приводит к изменению всех биологических процессов, включая и свободно-радикальное окисление [20], участия в исследовании не принимали, поскольку эти особенности не дают четкого представления об эффекте от проводимой детоксикационной и антигипоксантной терапии [24].

Кроме женщин (27 чел.), из исследования были исключено 234 мужчин, находившихся в состоянии отмены алкоголя с декомпенсированными изменениями со стороны почек, печени, сердца, легких, поджелудочной железы, а также при наличии в анамнезе туберкулеза, онкологической патологии, общем стаже алкоголизации менее 5 лет и более 10 лет, абстиненции средней и легкой степени выраженности (табл. 1).

Для оценки интенсивности свободнорадикальных процессов у больных исследовали люминолзависимую хемилюминесценцию цельной крови и плазмы крови [16], рассчитывая следующие показатели: I_{max} — максимальная интенсивность свечения, отражающую потенциальную способность биологического объекта к перекисному окислению липидов; S — светосумма за 30 с, отражающая содержание радикалов, осуще-

ствляющих обрыв цепи свободнорадикального окисления [5]; она обратно пропорциональна активности антиоксидантной системы; отношение I_{max}/S, характеризующее общую антиоксидантную активность плазмы крови; tgα — показатель, который характеризует скорость распада процессов свободнорадикального окисления в плазме и коррелирует с индексом I_{max}. В сыворотке крови определяли содержание диеновых и триеновых конъюгатов, оснований Шиффа [23], рассчитывая их содержание на 1 мг липидов. Активность супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов определяли по и рассчитывали на 1 мг гемоглобина [26].

Результаты исследований обработаны методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m) и среднего квадратичного отклонения (δ). Для определения достоверности различий вычислялся доверительный коэффициент Стьюдента (t); различия считались достоверными при p<0,05. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере с процессором «Pentium 200 MMX» с использованием программы «Biostat», а также «Non-Linear v.2.7 for Excel 2000/XP».

Результаты и их обсуждение

После проведенной инфузионной терапии, включавшей также озонированный раствор хлорида натрия, наблюдалось значительное улучшение общего состояния пациентов по сравнению с пациентами группы сравнения. Полностью купировались галлюциноз-бредовый синдром, мнестические и когнитивные расстройства, в то время как в группе сравнения они имели место (табл. 1). Галлюциноз-бредовый синдром в основной группе к седьмым суткам отсутствовал, а в группе сравнения выявлялся в 33% случаев; бредовые расстройства отсутствовали в основной группе, а в группе сравнения к седьмым суткам наблюдались у 18% пациентов. Также в группе срав-

Таблица 1

Вид патологии у пациентов, страдающих алкоголизмом, не включенных в исследование

Критерии исключения	Количество пациентов
Хроническая почечная недостаточность в стадии декомпенсации	20
Алкогольная кардиомиопатия в стадии декомпенсации	5
Алкогольный гепатит в стадии декомпенсации, цирроз печени	35
Онкологическая патология	1
Туберкулез легких	1
Хронический панкреатит в фазе декомпенсации	60
ААС средней и легкой степени	112
Итого	234

нения не были полностью купированы мнестические и когнитивные нарушения (2 и 52% соответственно).

При использовании озонотерапии к концу седьмых суток полностью исчезали признаки абстиненции, восстанавливалась критика, в то время как в группе сравнения эти показатели составили 42 и 32% соответственно. После лечения озонированным физиологическим раствором к седьмым суткам у пациентов основной группы уменьшалось психомоторное возбуждение, восстанавливался сон по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию. Изменений в волевой сфере не отмечалось как в основной, так и в группе сравнения.

Кроме этого, озонированный физиологический раствор ограничивал интенсивность свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов.

Как следует из табл. 3, к седьмым суткам отмечалось более значимое снижение I_{\max} и S плазмы по сравнению с одноименными показателями группы сравнения. Уменьшилось количество диеновых и триеновых конъюгатов, возросла активность супероксиддисмутазы эритроцитов. Все эти изменения свидетельствуют об активации процессов ПОЛ. А поскольку в формировании алкогольного абстинентного синдрома гипоксия играет одну из ведущих ролей, следовательно, применение озонированного физиологического раствора не только целесообразно, но и в большей степени необходимо, так как озонированный физиологический раствор при попадании в кровь, усиливает мощность антиоксидантной системы защиты, о чем свидетельствует снижение содержания промежуточных и конечных продуктов ПОЛ. Следовательно,

Таблица 2

Влияние озонотерапии на изменение психического статуса больных алкоголизмом, находящихся в состоянии отмены алкоголя

Исследуемый показатель	Контрольная группа (n=30)	Больные (n=96)		
		Сроки исследования, сутки	Основная группа (n=48)	Группа сравнения (n=48)
Чувство тревоги, %	3	1	96	95
		3	37	70
		7	12	57
Психомоторное возбуждение, %	0	1	82	100
		3	63	90
		7	12	53
Галлюцинаторный синдром, %	0	1	7	8
		3	9	24
		7	0	33
Бредовый синдром, %	0	1	6	40
		3	3	23
		7	0	18
Помрачение сознания, %	0	1	8	39
		3	5	25
		7	0	23
Мнестические нарушения, %	0	1	13	14
		3	0	4
		7	0	2
Когнитивные нарушения, %	0	1	35	50
		3	30	56
		7	0	52
Волевые нарушения, %	5	1	100	100
		3	100	100
		7	100	100
Нарушения сна, %	7	1	100	100
		3	64	71
		7	33	67
Отсутствие критики, %	0	1	9	41
		3	4	34
		7	0	32
Признаки абстиненции, %	0	1	100	100
		3	50	80
		7	0	42

антиоксидантная система в данном случае работает на стадии разветвления цепи ПОЛ, которая характеризуется образованием малонового диальдегида, т.е. цепная реакция обрывается, а малоновый диальдегид инактивируется. О быстрой компенсации реакций свободнорадикального окисления также свидетельствуют и результаты индуцированной биохемилюминесценции (БХЛ) плазмы пациентов, изучение которой является наиболее адекватным методом для оценки свободнорадикальных процессов в биологических субстратах. Снижение I_{max} и светосуммы происходило уже после второй процедуры озонотерапии. Это также свидетельствует о снижении потенциала ПОЛ и активации антиоксидантной системы защиты. Общая антиоксидантная активность (АОА) плазмы, по данным БХЛ (I_{max}/S), также неуклонно увеличивалась, и к концу терапии истощения антиоксидантной системы не происходило, возрастала активность супероксиддисмутазы.

Патогенетическим фактором относительной нормализации в системах «ПОЛ — АОА» может быть повышение уровня липопротеидов высокой плотности

(ЛПВП), которые обладают антиоксидантными свойствами, или угнетения образования продуктов ПОЛ за счет увеличения активности ферментов антиоксидантной защиты под влиянием внутривенной озонотерапии. Уменьшение I_{max} и светосуммы также свидетельствует о сбалансированности процессов липопероксидации и общей антиокислительной активности после озонотерапии.

Увеличение активности супероксиддисмутазы способствует достоверному снижению исходно повышенного содержания первичных, промежуточных и конечных продуктов липопероксидации: диеновых и триеновых конъюгатов и оснований Шиффа, что свидетельствует об активации системы антиоксидантной регуляции. Причиной нормализации свободнорадикальных реакций может быть угнетение образования продуктов ПОЛ за счет увеличения активности ферментов антиоксидантной системы под влиянием инфузии озонированного физиологического раствора хлорида натрия или повышение уровня ЛПВП, которые обладают антиоксидантными свойствами.

Таблица 3

Влияние озонотерапии на интенсивность процессов свободнорадикального и перекисного окисления липидов у больных алкоголизмом, находящихся в состоянии отмены алкоголя ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Контрольная группа (n=30, III)	Больные (n=96)		
		Сроки исследования, сутки	Основная группа (n=48, I)	Группа сравнения (n=48, II)
I_{max} плазмы, имп./с	120±5,0	1	142,4±4,3*	120,0±5,0
		3	136,8±3,6*	146,8±3,0
		7	134,3±4,0*	144,3±4,1
S плазмы, 30 с	112±3,0	1	134,2±2,1*	136,2±2,1
		3	130,9±3,0*	131,8±2,0
		7	125,8±3,2*	128,5±3,0
I_{max}/S	109±9,0	1	66,7±3,8*	65,7±2,5
		3	72,5±3,4	73,5±3,2
		7	88,3±4,1*	80,3±3,1
tga плазмы	133±7,0	1	154,5±6,0*	159,2±3,0
		3	148,8±5,7*	150,8±3,7
		7	144,2±5,3*	148,7±5,5
Диеновые конъюгаты, ед.опт.плотности	90,6±3,5	1	123,7±1,4*	124,0±1,5
		3	121,3±2,1*	121,6±2,5
		7	99,7±1,5*	102,4±0,5
Триеновые конъюгаты, ед.опт.плотности	23,7±5,0	1	45,5±2,2*	49,5±2,4
		3	38,6±2,0*	40,6±3,0
		7	31,1±4,0*	34,8±4,2
СОД, ед. акт./мг Нв мин	330±5,7	1	178,5±5,5	179,5±5,0
		3	230,3±1,5*	226,6±1,0
		7	257,5±3,6*	250,0±3,0
Общие липиды, г/л	88,4±3,3	1	123,5±3,1*	127,8±0,1
		3	100,3±2,5*	106,3±2,0
		7	97,5±1,2*	98,7±1,0
Основания Шиффа, отн. ед./мг	99,5±1,0	1	118,6±3,8*	124,6±1,8
		3	112,7±6,2	111,5±5,2
		7	97,9±5,4	97,3±5,2

Изучение нейropsychического статуса в динамике позволило выявить положительное влияние использования в комплексной терапии озонированного раствора на ранних стадиях формирования и развития металкогольного психоза. Общее состояние пациентов улучшалось, очевидно, благодаря тому, что при инфузии озонированного физиологического раствора в крови пациента образуются так называемые озониды (вторичные соединения озона), которые транспортируются по всему организму. Учитывая интенсивность мозгового кровотока, значительная часть озонидов проникает через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, где оказывает, прежде всего, мембраномодулирующий эффект путем улучшения структурно-функциональных свойств липидного бислоя нейронных мембран.

Клеточные мембраны являются основной мишенью воздействия озона на структуры организма. В результате этого улучшаются процессы передачи, обработки и хранения информации в ЦНС [8]. На этой основе происходит оптимизация интегративной деятельности головного мозга и как результат — более быстрое развитие компенсаторных процессов с улучшением и восстановлением сенсорных, моторных функций. На основании этого целесообразно использовать в комплексной терапии методики озонотерапии уже на ранних стадиях формирования и развития металкогольного психоза. Нужно упомянуть о том, что качество жизни пациентов повышается, увеличивается процент ремиссий, снижается количество обращений в клинику, улучшается самочувствие.

Кроме того, значение своевременного введения озонированного физиологического раствора на ранних этапах формирования и развития психотического состояния нельзя переоценить. Пациент, находясь в состоянии абстиненции, испытывает чувство тревоги, а она способствует усиленному выбросу в кровь катехоламинов и глюкокортикоидов, которые реализуют свой эффект во многом через активацию свободнорадикального окисления. Увеличивается потребность организма в энергетическом обеспечении, которая покрывается преимущественно за счет усиления липидного метаболизма. Увеличение поступления в кровь незэстерифицированных жирных кислот, представляющих собой субстраты ПОЛ, является одним из факторов, способствующих интенсификации ПОЛ [2]. В первые минуты острого стресса в мозге происходит повышение антиоксидантной активности, ингибирование ПОЛ. Содержание фосфолипидов в мембранах мозга и их окисляемость увеличиваются, а содержание холестерина снижается. При продолжительном действии стрессового фактора происходит постепенная нормализация всех показателей, а затем активация ПОЛ на фоне накопления холестерина и

истощение легкоокисляемых фосфолипидов [11]. Патологический характер долговременной адаптации проявляется на уровне мембран мозга в расогласовании регуляции ПОЛ и липидного состава мембран.

Заключение

Таким образом, регуляция процессов ПОЛ и АОО в организме является одним из основных лечебных механизмов действия озонотерапии. Многие авторы считают активацию ПОЛ одним из универсальных патогенетических факторов при различных заболеваниях, в частности при гипоксии [9, 11]. Кроме того, озонотерапия восстанавливает динамическое равновесие между ПОЛ и антиоксидантной системой защиты, что особенно важно при лечении многих заболеваний, в частности при лечении алкоголизма. Благодаря своевременному купированию психотических и абстинентных симптомов происходит значительное улучшение состояния пациента. Оценивая полученные результаты, можно констатировать, что курс озонотерапии необходим в общей системе лечебных мероприятий при лечении алкоголизма, так как он способствует нормализации процессов ПОЛ, улучшает качество жизни пациента. Следовательно, активация антиоксидантной системы на ранних этапах будет способствовать предотвращению неблагоприятных последствий для организма в более позднем периоде, значительно облегчая выход из психотического состояния. Метод озонотерапии эффективен не только в лечении алкогольного абстинентного синдрома, но и в лечении различного рода энцефалопатий, тревожно-фобических состояний, где наряду с соматическим дефектом имеют место мнестическое снижение и когнитивный дефицит.

Список литературы

1. Агаронов В.Р. Металкогольные психозы (клиника и лечение) // Наркология. — 2007. — №1. — С. 63—70.
2. Александровский Ю.А., Панин Л.Е. Неврозы и перекисное окисление липидов // Невропатология и психиатрия. — 1993. — Т. 3, №3. — С. 118—121.
3. Альтшулер В.Б. Фармакотерапия алкоголизма. Справочник поликлинического врача. — М., 2006. — №1. — С. 82—87.
4. Афанасьев В.В. Терапия психических расстройств в общемедицинской практике. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2002. — 396 с.
5. Афанасьев И.Б. Кислородные радикалы в химии и биологии // Невропатология и психиатрия. — 1994. — Т. 3, №4. — С. 1198—1201.
6. Гусев Е.И. Алкоголизм: медицинская статистика // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2003. — Т. 3, №3. — С. 75—80.
7. Дмитриева Т.Б., Игонин А.Л., Клименко Т.В. и др. Злоупотребление психоактивными веществами (клинические и правовые аспекты). — М.: МНЦ «Инфокоррекция», 2003. — 316 с.
8. Ерин А.Н., Гуляева Н.В., Никушин Е.В. Свободнорадикальные механизмы в церебральных патологиях // Психиатрия и психофармакотерапия. — 1994. — Т. 1, №2. — С. 35—40.

9. Каган В.Е., Орлов О.Н., Прилипко Л.Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов // Невропатология и психиатрия. — 1999. — Т. 2, №2. — С. 198—201.
10. Кошкина Е.А., Киржанова В.В., Павловская Н.И. и др. Особенности употребления алкоголя среди молодежи в России на современном этапе // Наркология. — 2007. — №1. — С. 23.
11. Меерсон Ф.З. Общий механизм адаптации и роль в нем стресс-реакции, основные стадии процесса: Руководство по физиологии: Физиология адаптационных процессов. — М.: Медицина, 1994. — С. 77—129.
12. Москвичев В.Г., Волохова Р.Ю., Верткин А.А. Соматическая патология у больных с неотложными состояниями, связанными с употреблением этанола // Лечащий врач. — 2007. — №1. — С. 77—81.
13. Огурцов П.П., Жиров И.В. Неотложная алкогольная патология. — СПб.: Невский Диалект, 2002. — 118 с.
14. Скворцова Е.С., Шелонина О.А., Александров Е.А. Динамика потребления ПАВ старшеклассниками г.Дубны в 2000—2003 гг. // Наркология. — 2004. — №6. — С. 45—48.
15. Степанова М.Г., Смирнов В.А. Особенности лечения неотложных состояний в психиатрии // Невропатология и психиатрия. — 2004. — Т. 9, №4. — С. 182—189.
16. Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А. Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине. — Уфа, 1995. — 23 с.
17. Шамов С.А., Рыхлацкий П.З., Ахметов Э.Р. Этиопатогенетические основы интенсивной терапии алкогольных психозов // Наркология. — 2006. — №6. — С. 5—7.
18. Agarwal D.P., Goedde H.W. Alcohol metabolism, alcohol intolerance, and alcoholism. — Berlin: Springer-Verlag, 1997. — 355 p.
19. Andreasen N.C. Thought, language, and communication disorders: Clinical assessment, definition of terms, and evaluation of reliability // Arch. Gen. Psychiatry. — 1999. — №6. — P. 1156—1159.
20. Anthony J.C., Le Resche L., Niaz U. Neurological Aspects of Substance Abuse. — Boston: Butterworth-Heinemann, 1999. — 302 p.
21. Chapman A.H., Graham D.I., Doudel W.A. Primary brain damage in non-missile head injury: Mechanism of secondary brain damage // NY Plenum. — 2002. — №4. — P. 1130—1136.
22. Diaz L.T., Montero A., Gonzales-Gross M. Influence of alcohol consumption on immunological status a review // Europ. J. Clin. Nutr. — 2002. — Vol. 56. — Suppl. 3. — S. 50—54.
23. Fletcher D.L., Dillard C.J., Tappel A.Y. Measurement of fluorescent lipid peroxidation products in biological system and tissues // Analytical biochemistry. — 1993. — Vol. 7. — P. 152—161.
24. Folstein M.F., Folstein S., Mc Hugh P.R. Further studies on the efficacy of the cytoprotective lipid peroxidation inhibitor tinlaxad. — International conference on recent advances in neurotraumatology Italy. — 2002. — 37 p.
25. Hoffman P.L. Biochemical pharmacology of alcohol // Psychopharmacology. — 2003. — №8. — P. 1335—1339.
26. Nishicimi M., Roo A., Xagi K. The occurrence of superoxide anion in reactions of reduced phenaxinemetasulfate and molecular oxygen // Biochemistry. — 1992. — Vol. 12, №2. — P. 1456—1459.

USE OZON PHYSIOLOGICAL SOLUTION IN TREATMENT OF PATIENTS, SUFFERING OF ALCOHOLISM AND FOUND ABLE CANCELLING THE ALCOHOL

KUREKOV I.V., DOLGIH V.T.

It is examined and procured 96 sick, suffering from alcoholism and found able cancelling the alcohol. 48 patients got standard detoxycation terastump, but 48 persons further to standard detoxycation terastump got during 7 day infusion ozon physiological solution of the chloride sodium (400 ml with concentration of ozone 1200 mkg/l). It is shown that by means of ozon physiological solution of the chloride sodium, restoring balance between intensity of the processes lipoperoxydations and system antioxydations power, possible preventive maintenance development on early stage methalcohol psychosis, perfect the cognitions and memory functions, reduce the frequency a relapse and perfect the quality of life.

Key words: alcoholism, alcohol syndrome, ozonotherapy, freeradicaloxidation