

Особенности кинетики воспалительной реакции при включении в стандартную терапию синдрома отмены опиоидов лимфогенных технологий

ОГУДОВ А.С.

к.м.н., зав. стационарным отделением №1 ГБУЗ НСО «Новосибирский областной наркологический диспансер», Новосибирск

ЛЮБАРСКИЙ М.С.

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. лабораторией лимфодетоксикации ГУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН», Новосибирск

Целью работы было изучение особенностей кинетики воспалительной реакции при включении в стандартную терапию синдрома отмены опиоидов (СОО) регионарной лимфотропной терапии и ее сочетания с озонотерапией. Объектом исследования стали 146 больных, распределенных по трем однородным группам. Контрольная группа получала стандартную терапию, 1-я основная — дополнительно к ней курс регионарной лимфотропной терапии, 2-я основная — комплекс регионарной лимфотропной терапии и озонотерапии. Клинические и лабораторные исследования осуществлялись в острой и подострой фазах синдрома. Установлено, что применение регионарной лимфотропной терапии, основной точкой приложения которой является капиллярное русло, обеспечивает коррекцию гемолимфоциркуляторных расстройств. Это проявляется снижением амплитуды колебаний параметров воспалительной реакции и ускорением ее регресса. Включение в лечебный комплекс озонотерапии, основной точкой приложения которой служит нижележащее тканевое звено лимфатической системы, предупреждает формирование деструктивных изменений клеточных мембран и межклеточного матрикса. Сочетанное применение лимфотропной и озонотерапии в результате двухуровневого воздействия на лимфатическую систему оказывало нормализующее влияние на кинетику воспалительной реакции и предотвращало риск лимфогематогенной генерализации. Клиническим выражением сочетанного эффекта стало отсутствие инфекционных осложнений, заметно улучшающее динамику и исходы СОО.

Ключевые слова: кинетика воспалительной реакции, синдром отмены опиоидов, гомеостаз, регионарная лимфотропная терапия, озонотерапия

Введение

Длительное злоупотребление опиоидами приводит к формированию особого типа церебрального гомеостаза — устойчивого патологического состояния (УПС) [1]. Дестабилизация УПС при прекращении наркотизации становится нейропатологической основой развития СОО, когда механизмы компенсации и стабилизации патологического процесса зависимости вследствие гиперактивности приобретают значение первичных патогенетических факторов [2]. Это приводит к нарушениям гомеостаза, являющимся причиной включения в патогенез синдрома неспецифических защитно-приспособительных реакций, направленных на повышение устойчивости организма к изменившимся условиям внутренней среды [3]. Однако в связи с ограниченностью адаптационных ресурсов у больных опиоидной наркоманией такие реакции характеризуются относительной целесообразностью. При достижении определенного уровня своего развития они способны оказывать повреждающее

действие на собственные ткани и вызывать вторичные нарушения гомеостаза, превращаясь во вторичные патогенетические факторы. Ранее нами установлено, что при проведении стандартной терапии в патогенезе СОО в качестве типовых патологических процессов проявляются стресс-реакция, цитотоксический, иммунный и воспалительный ответы [4]. Наиболее значимое патогенное влияние оказывает воспалительная реакция, которая в случае генерализации не только существенно осложняет течение синдрома, но и создает риск гибели больного. Традиционные лекарственные методы коррекции воспаления при осложненном течении СОО малоэффективны в связи с сопутствующими синдромами вторичного иммунодефицита, эндогенной интоксикации и острого стресса. В этой ситуации успех терапии зависит от применения средств и технологий, оказывающих комплексное лечебное воздействие на ведущие патогенетические факторы. Такому критерию соответствуют лимфогенные технологии, которые положительно зареко-

мендовали себя в ряде клинических специальностей, однако в наркологической практике до настоящего времени не использовались.

Целью настоящей работы было изучение особенностей кинетики воспалительной реакции при включении в стандартную терапию СОО регионарной лимфотропной терапии (РЛТ) и ее сочетания с озонотерапией (ОТ).

Объект и методы исследования

Объектом исследования стали 146 больных обоего пола, находящихся на стационарном лечении в Новосибирском областном наркологическом диспансере с диагнозом *синдром активной зависимости от опиоидов 2-й стадии; состояние отмены*. Больные в зависимости от применяемой лечебной технологии были разделены на три группы, однородные по полу, возрасту, длительности заболевания и используемой дозе героина. Контрольная группа («К», 67 чел.) получала стандартную терапию, 1-я основная («Ю-РЛТ», 37 чел.) дополнительно к стандартной терапии курс РЛТ, 2-я основная («Ю-РЛТ+ОТ», 42 чел.) дополнительно к стандартной терапии комплекс РЛТ и ОТ. Все больные дали добровольное информированное согласие на проведение РЛТ и ОТ. Обследование пациентов осуществлялось на 2-й (острая фаза СОО) и 8-й (подострая фаза [5]) дни терапии с помощью общепринятых и унифицированных клинических, инструментальных и лабораторных методов. Степень цитотоксического ответа оценивалась путем определения общей активности в плазме крови лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинкиназы (КК). Соотношение деструктивных и репаративных процессов в соединительной ткани оценивалось по уровню экскреции с мочой глюкокуроновой кислоты (ГК) и гликозаминогликанов (ГАГ). Оценка активности воспалительной реакции осуществлялась путем определения в крови реактантов острой фазы: α_1 -антитрипсина (α_1 АТ), С-реактивного белка (СРБ), серомукоида и фибриногена. Для оценки фагоцитарного звена иммунной системы проводился НСТ-тест, включающий в себя определение индекса фагоцитоза (ИФ) и коэффициента функционально-метаболической активности (КФМА). По данным лейкоцитарной формулы идентифицировались адаптационные реакции и рассчитывались ранги напряженности адаптационных механизмов [6]. Для количественной оценки тяжести СОО использовалась шкала Himmelsbach [7]. Статистическая обработка полученных данных проводилась путем расчета средних величин и их ошибок, дисперсий, t-критерия Стьюдента, коэффициента корреляции Спирмена. За уровень достоверности принимали $p < 0,05$.

РЛТ проводилась методом межкостистых лимфотропных лимфостимулирующих инъекций [8].

В строго асептических условиях интерспинально на уровне позвонков 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). Курс РЛТ повторяли от 2 до 4 раз (в среднем 3 раза) через 48 ч, в зависимости от тяжести течения синдрома. ОТ осуществлялась путем орошения озono-кислородной смесью всего тела больного в комбинезоне, соединенном с озонатором терапевтическим ОТ-15/155 «Орион-Си» (ОП1-М). Курс ОТ включал в себя 3—4 сеанса продолжительностью 30 мин, проводимых в первый день терапии до начала основных лечебных мероприятий, а также на 3-й, 5-й и 7-й дни. По времени сеансы ОТ предшествовали процедурам РЛТ. Отмечалась хорошая переносимость больными обоих лечебных методов. Осложнений как во время их проведения, так и на протяжении всего срока госпитализации не зарегистрировано. В стандартную терапию входили клофелин, нейролептики, транквилизаторы, анальгетики, антидепрессанты, гепатопротекторы, антиоксиданты и поливитамины. Эффективность лечебных технологий оценивались в процессе динамического наблюдения за пациентами по единой методике.

Результаты и обсуждение

В острой фазе СОО в роли ведущего патогенного агента, вызывающего повреждение тканей, выступает первичная эндотоксемия, обусловленная избыточной продукцией катехоламинов, в подострой фазе — вторичная эндотоксемия, развивающаяся в результате накопления в биологических средах организма токсических метаболитов [5]. Патогенное влияние эндотоксемии на ткани усугубляется расстройствами гемолимфодинамики, обусловленными болевым синдромом и стресс-реакцией [9]. Альтерирующее воздействие совокупности этих факторов на клеточном уровне проявляется увеличением проницаемости плазматической мембраны, являющимся универсальным механизмом цитотоксичности [10, 11, 12]. Исследования показали, что применение РЛТ и сочетанной лимфотропно-озоновой технологии оказывает положительное влияние на параметры цитотоксического ответа в основных группах (табл. 1).

Из табл. 1 следует, что у больных контрольной группы в динамике СОО наблюдается тенденция к усилению активности ЛДГ и КК в плазме крови, свидетельствующая о нарастании степени цитотоксического эффекта. Тенденция к усилению активности ЛДГ в подострой фазе обнаружена и в 1-й основной группе, однако средние величины были в 1,1—1,2 раза меньше контрольных. Активность КК в этой группе в обеих фазах СОО была достоверно ниже контрольных зна-

Динамика параметров цитотоксического ответа при использовании различных лечебных технологий терапии СОО

Группа наблюдения	Активность ЛДГ и КК в разные фазы СОО (Е/л)			
	Острая фаза		Подострая фаза	
	ЛДГ	КК	ЛДГ	КК
"К"	557,3±29,8	1698,4±200,9	670,2±38,2	1780,5±184,7
"1О-РЛТ"	468,5±27,0*	1054,8±131,6*	613,4±54,8	1048,6±223,5*
"2О-РЛТ+ОТ"	474,4±28,1	705,6±89,1*	455,1±12,7**	229,5±25,8**

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

чений ($p < 0,05$). Включение в стандартную терапию комплекса РЛТ и ОТ оказывало более выраженное корригирующее влияние на динамику цитотоксического ответа. В острой фазе СОО это проявлялось достоверным снижением активности КК по сравнению с контрольным уровнем, в подострой фазе — достоверным снижением активности как КК, так и ЛДГ по сравнению с величинами контрольной и 1-й основной групп ($p < 0,05$). Результаты корреляционного анализа, обнаружившего взаимосвязь активности КК с динамикой маркеров эндотоксикоза и рангов напряженности адаптационных механизмов, позволяют констатировать, что положительное влияние РЛТ, выражающееся преимущественно в снижении активности КК, обусловлено коррекцией эндогенной интоксикации и острого стресса. Применение комплекса РЛТ и ОТ, дополнительно к этому, предупреждало развитие цитотоксического эффекта воспалительной реакции, что проявлялось снижением активности ЛДГ, уровень которой коррелировал с содержанием реактантов острой фазы в крови и числом фагоцитов.

Исследуемые лечебные технологии оказывали различное влияние на развитие защитно-приспособительных реакций системы соединительной ткани, играющих важную роль в формировании воспалительного ответа [9]. Установлено, что при включении в стандартную схему РЛТ уровень экскреции с мочой ГК, являющейся маркером интенсивности деструктивных процессов в межклеточном матриксе [13], в острой фазе СОО не отличался от контрольного уровня (табл. 2). В подострой фазе ГК в моче больных 1-й основной группы отсутствовала, однако наблюдалась тенденция к увеличению по сравнению с контрольным уровнем экскреции с мочой ГАГ, активно продуцирующихся фибробластами при формировании пролиферативной фазы воспаления [9]. Анализ механизмов лечебного действия РЛТ дает основание предположить, что эти различия объясняются ускорением купирования экссудативной фазы воспалительной реакции и становления пролиферативной фазы в результате коррекции расстройств гемолимфодинамики, составляющих основу сосудистого компонента воспали-

ния. Сочетанное применение РЛТ и ОТ способствовало снижению в острой фазе СОО уровня экскреции с мочой ГК в 10 раз по сравнению с величинами контрольной и 1-й основной групп. Это определяло изменение амплитуды активности пролиферативных процессов, отражением которого было достоверное снижение экскреции с мочой ГАГ в подострой фазе в 1,8 раза по сравнению с уровнем 1-й основной группы ($p < 0,05$). Обнаруженное снижение степени альтерации соединительной ткани свидетельствует о терапевтической эффективности ОТ в отношении мезенхимального компонента воспалительной реакции. Это подтвердила сравнительная оценка активности в наблюдаемых группах фагоцитоза, являющегося центральным звеном воспалительной реакции (табл. 3).

Из табл. 3 следует, что в острой фазе СОО в контрольной группе наблюдалось достоверное увеличение средних значений ИФ, указывающее на компенсаторную активизацию кислородозависимого метаболизма нейтрофилов. Однако средние значения КФМА, характеризующие величину фагоцитарных резервов нейтрофилов, по сравнению с уровнем в основных группах были снижены. Применение сочетанной лимфотропно-озоновой технологии обеспечивало сбалансированный рост средних величин и ИФ, и КФМА, что свидетельствует об увеличении реактивности организма больных и способствует становлению полноценных защитно-приспособительных реакций.

Формирование на тканевом уровне структурно-функциональной организации деструктивных процессов является причиной вовлечения в воспалительную реакцию многих функциональных систем организма. Взаимосвязь местных и общих изменений при воспалении осуществляется посредством реактантов острой фазы [13]. Исследования показали, что выявленные в наблюдаемых контингентах различия в интенсивности и характере клеточно-тканевых проявлений определяли различия содержания в крови пациентов — реактантов острой фазы (табл. 2).

Из табл. 2 следует, что при включении в стандартную терапию РЛТ в обе фазы СОО наблюдается тенденция к снижению содержания в крови больных — реактантов острой фазы по сравнению с уровнем

Таблица 2

Динамика параметров воспалительной реакции и защитно-приспособительных реакций соединительной ткани при применении различных лечебных технологий терапии СОО

Показатели	Острая фаза			Подострая фаза		
	"К"	"1О-РЛТ"	"2О-РЛТ+ОТ"	"К"	"1О-РЛТ"	"2О-РЛТ+ОТ"
α_1 АТ	161,5±5,4	150,9±6,4	146,2±7,9	177,3±6,3	173,4±14,7	158,4±6,3
Серомукоид	0,275±0,02	0,227±0,02	0,195±0,01	0,363±0,04	0,349±0,04	0,219±0,01**
СРБ	4,6±1,4	1,4±0,9	0,9±0,5	13,9±2,2	10,2±3,2	3,8±1,3*
Фибриноген	3,0±0,1	2,3±0,1	3,1±0,1	3,6±0,1	3,1±0,1	2,8±0,1
ГАГ	6,6±0,6	10,6±1,6*	6,2±0,7	8,6±0,7	9,1±1,6	4,8±0,4**
ГК	0,3±0,1	0,3±0,1	0,03±0,03	0,2±0,08	0	0

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

Таблица 3

Динамика параметров фагоцитарной системы при применении различных технологий терапии СОО

Исследуемые показатели	"1О-РЛТ"		"2О-РЛТ+ОТ"		"К"	
	Острая фаза	Подострая фаза	Острая фаза	Подострая фаза	Острая фаза	Подострая фаза
Фагоциты, абс. ($\times 10^9$ л)	4,7±0,4	5,5±0,3	5,2±0,4	5,2±0,2	5,0±0,3	5,6±0,3
НСТ-тест:						
ИФ	52,1±3,8*	49,2±4,8	82,9±7,9**	70,1±5,9	77,4±5,4	60,5±3,9
КФМА	0,25±0,04	0,25±0,05	0,32±0,05*	0,28±0,04	0,15±0,02	0,22±0,03

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

контрольной группы. Однако при этом средние значения серомукоида и СРБ в подострой фазе синдрома оставались выше нормы в 1,2 и 1,7 раза соответственно. Сочетанное применение РЛТ и ОТ способствовало их достоверному снижению по сравнению с контрольными величинами (в 1,7 и 3,7 раза соответственно, $p < 0,05$). Средние значения других контролируемых реактантов во 2-й основной группе также не превышали нормы. Это свидетельствует о том, что параметры неспецифического ответа организма на повреждение тканей при сочетанном использовании РЛТ и ОТ не выходят за пределы физиологических колебаний. Возникающие местные реакции затухают и не приводят к развитию синдрома системного воспалительного ответа. При изолированном применении РЛТ активизация компенсаторных механизмов системного уровня происходит только в подострой фазе СОО, колебания параметров ответной реакции организма превышают физиологические пределы незначительно и на короткие сроки, в связи с чем клинически значимая манифестация воспалительной реакции у больных отсутствует. Использование стандартной терапии сопровождается формированием выраженных и длительно сохраняющихся тканевых повреждений, которые уже в острой фазе СОО приводят к включению в патогенез стереотипных компенсаторно-приспособительных реакций тканевого, системного и организменного уровней, вызывающих истощение адаптивного

потенциала и создающих риск клинической манифестации синдрома системного воспалительного ответа.

В ходе исследований установлено, что дополнительные преимущества РЛТ и технологии сочетанного применения РЛТ и ОТ заключаются в эффективном подавлении болевого синдрома, коррекции реакции острого стресса и эндогенной интоксикации, снижении лекарственной нагрузки на организм больного. Совокупность лечебных эффектов лимфогенных технологий определяла достоверное уменьшение интенсивности клинических проявлений СОО и сокращение сроков госпитализации. При этом ни у одного из пролеченных больных не зарегистрировано развития соматических осложнений на фоне генерализации воспалительной реакции.

Таким образом, проведенные исследования убедительно доказывают эффективность применения лечебных лимфогенных технологий при СОО, которая проявляется в отношении как сосудистого, так и мезенхимального компонентов воспалительной реакции. Установлено, что основной точкой приложения РЛТ является капиллярное русло. Усиление дренажной функции лимфатической системы в результате лимфостимулирующего влияния препаратов, входящих в лекарственную смесь, обеспечивает коррекцию гемолимфоциркуляторных расстройств, возникающих в фазе экссудации [14]. В меньшей степени лечебное воздействие РЛТ распространяется и на нижележащий тканевый уровень, проявляясь снижением выраженности цитотоксического ответа. В совокупности это способствует

снижению амплитуды колебаний параметров воспалительной реакции и ускорению ее регресса. Основной точкой приложения ОТ является тканевое звено лимфатической системы, включающее межклеточное пространство и непосредственно клетки тканей. Использование ОТ предупреждает формирование деструктивных изменений клеточных мембран и межклеточного матрикса. Следствием этого является снижение токсической и антигенной нагрузки на лимфоузлы и усиление активности фагоцитоза, что способствует улучшению качества проведения лечебной лимфостимуляции. Сочетанное использование лимфотропной и озонотехнологий, предопределяющее многоуровневое лечебное воздействие на лимфатическую систему, обеспечивает нормализацию кинетики воспалительной реакции, предотвращает развитие ее лимфогематогенной генерализации и клинической манифестации. Вместе с тем, достигается возможность значительного уменьшения дозы лекарственных средств, при сохранении терапевтической эффективности в отношении эндогенной интоксикации, болевого синдрома и острого стресса. Это повышает управляемость процессом выздоровления, благоприятно влияет на течение и исходы синдрома, заметно улучшает качество жизни больных в период госпитализации.

Список литературы

1. Бехтерева Н.П., Камбарова Д.К., Поздеев В.К. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга. — Л.: Медицина, 1978. — 240 с.
2. Анохина И.П., Иванец Н.Н., Веретинская А.Г., Винникова М.А. Влияние антаксона на клинические симптомы и нейрохимические процессы при героиновой наркомании // Вопросы наркологии. — 2004. — №3. — С. 3—9.
3. Давыдовский И.В. Общая патология человека. Второе издание, перераб. и доп. — М.: Медицина, 1969. — 611 с.

4. Огудов А.С. Системный анализ влияния неспецифических компенсаторно-приспособительных реакций на динамику синдрома отмены опиоидов // Вопросы наркологии. — 2008. — №5. — С. 48—57.

5. Огудов А.С., Любарский М.С. Анализ механизмов лечебного действия регионарной лимфотропной терапии в динамике развития состояния отмены опиоидов // Наркология. — 2008. — №6. — С. 38—43.

6. 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.

7. Минко А.И., Линский И.В. Наркология в вопросах и ответах / Серия «Медицина для всех». — Ростов н/Д: Феникс, Харьков: Торсинг, 2003. — 480 с.

8. Синдром диабетической стопы (очерки по клинической лимфологии) / Под ред. Любарского М.С. — Новосибирск: ООО «РИЦ», 2005. — 172 с.

9. Воспаление: Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.

10. Еропкин М.Ю., Смирнова Т.Д., Еропкина Е.М. Метаболическая активация минимальными токсическими дозами ксенобиотиков как общая закономерность острого цитотоксического ответа фибробластов человека в культуре // Токсикологический вестник. — 1999. — №5. — С. 26—31.

11. Зильбер А.П. Влияние анестезии и операции на основные функции организма. Операционный стресс и пути его коррекции // Руководство по анестезиологии / Под ред. Бунатяна А.А. — М.: Медицина, 1994. — 656 с.

12. Werther K., Sorensen S., Christensen I.J. et al. Circulating vascular endothelial growth factor six months after primary surgery as a prognostic marker in patients with colorectal cancer // Acta Oncol. — 2003. — Vol. 42(8). — P. 837—845.

13. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справочник. В 2 т. 2-е изд-е. — Мн.: Интерпрес-сервис, 2003. — 958 с.

14. Овсянникова Т.В. Особенности нарушений гемолимфоциркуляции в патогенезе обострения хронического воспалительного процесса органов малого таза у женщин и их коррекция лимфогенными технологиями: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — Новосибирск, 2007. — 38 с.

THE FEATURES OF INFLAMMATORY REACTION KINETICS AFTER INCLUSION OF LYMPHOGENOUS TECHNOLOGIES INTO THE STANDARD THERAPY OF THE OPIOIDS ABOLITION SYNDROME

OGUDOV A.S.

LYUBARSKIY M.S.

SMAGIN A.A.

cand.med.sci., Novosibirsk Regional Narcologic Prophylactic centre, Novosibirsk
dr.med.sci., professor, Research Institute of clinic and Experimental Lymphology
(Russian Academy of Medical Science), Novosibirsk
dr.med.sci., professor, Research Institute of clinic and Experimental Lymphology
(Russian Academy of Medical Science), Novosibirsk

The purpose of this paper was an experimental of the features of kinetics of inflammatory reaction at inclusion of syndrome of abolition of the opioids of regionary lymphotropic therapy into standard therapy and its combination with ozone therapy. The subjects of research was 146 patients distributed in three homogeneous groups. The control group has received the standard therapy, the 1st main one — additionally, a course of regionary lymphotropic therapy, the 2nd main one — a complex of regionary lymphotropic therapy and ozone therapy. The clinic and laboratory researches were done at acute and sub-acute phases of syndrome. It was revealed, that an application of regionary lymphotropic therapy, the key point of application of which was a capillary channel, provided a correction of hemolymphocirculatory disorders. It is seen through a reduction of amplitude of oscillations of parameters of inflammatory reaction and acceleration of its regress. The inclusion of ozone therapy into the medical complex, the key point of application of which was lower locating tissue chain of lymphatic system, prevents a formation of destructive changed of cellular membranes and into — cellular matrix. The combination application of lymphotropic and ozone technologies in a result of double level influence onto lymphatic system has affected the normalizing influence on a kinetics of inflammatory reaction and prevented a risk lymphohematogeneous generalization. The clinic expression of combination affect was an absence of infection complications remarkably improving a dynamics and results of syndrome.