

Оценка эффективности применения методов лимфогенной детоксикации при синдроме отмены опиоидов

¹А.С. Огудов к.м.н., ²М.С. Любарский д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН,
³В.Г. Сенцов д.м.н., профессор

Estimations of effectiveness of applications of the methods of lymphogeneous detoxication at a syndrome of abolition of opioids

A.S. Ogudov, M.S. Lubarsky, V.G. Sentsov

Резюме

Цель работы: Целью работы настоящей явилась оценка эффективности применения лимфотропно-озоновой и лимфотропно-сорбционной технологий при синдроме отмены опиоидов. Объектом исследования явились 142 больных, распределенных на три однородные группы. Контрольная группа получала стандартную терапию, 1-я основная дополнительно к ней комплекс лимфотропной терапии и озонотерапии, 2-я основная – лимфотропной терапии и энтеро-сорбции. Сравнительная оценка полученных результатов показала, что лимфотропно-озоновая технология более активно влияла на параметры иммунной системы и синдрома лабильности клеточных мембран, лимфотропно-сорбционная технология – на очищение организма от эндогенных метаболитов. Целенаправленное сочетание лимфотропной терапии с озонотерапией и энтеросорбцией, учитывающее ведущие механизмы эндотоксемии, позволяет обеспечить эффективную коррекцию эндогенной интоксикации и существенно улучшить качество патогенетической терапии.

Ключевые слова: лимфогенной детоксикации, синдром отмены опиоидов.

Summary

The aim of this paper was an estimation of effectiveness of application of lymphotropic and ozone and lymphotropic and absorption technologies at a syndrome of abolition of opioids. The object of research was 142 patients distributed in three homogeneous groups. The control group has been got the standard therapy, the main first group – additionally to it – a complex of lymphotropic therapy and ozone therapy, the main second group – a complex of lymphotropic therapy and enteroabsorption. The comparative estimation of the results has shown that the lymphotropic and ozone technology has influenced more actively on the parameters of immune system and syndrome of lability of the cellular membranes, the lymphotropic and absorption technology – on a purification of organism from endogenous metabolites. The purposive combination of lymphotropic therapy and ozone therapy and enteroabsorption taking into account the leading mechanisms of endotoxemia, allows to provide the effective correction of endogenous intoxication and improve a quality of standard therapy significantly.

Key Words: Lymphogeneous detoxication, syndrome of abolition of opioids.

Введение

В связи с высоким уровнем распространения злоупотребления опиоидами в России, разработка эффективных и безопасных методов терапии синдрома отмены опиоидов (СОО) является актуальной задачей наркологии. Недостаточно решенной проблемой наркологической практики остается коррекция эндогенной интоксикации (ЭИ), которая во всех случаях сопровождается формированием СОО. Первичным патогенетическим механизмом развития ЭИ является продукцион-

ный, обусловленный избыточной продукцией в острой фазе СОО нейромедиаторов, в первую очередь катехоламинов [1,4,16]. Вторичные механизмы эндотоксемии – резорбционный и ретенционный – проявляются преимущественно в подострой фазе накоплением в биологических средах организма эндогенных метаболитов в результате их резорбции из очагов тканевой деструкции и нарушения выведения системой естественной детоксикации организма [14]. В токсикологии к ее основным звеньям принято относить иммунофагоцитарную систему, секреторно-транспортную систему почек и систему микросомальных монооксигеназ печени [5]. В последние годы установлено, что в патогенезе вторичной эндотоксемии ведущая роль принадлежит лимфатической системе. Это связано с тем, что эндогенные метаболиты из тканей в кровь поступают при ее непосредственном участии, про-

¹ Новосибирский областной наркологический диспансер, Новосибирск;

² Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск;

³ Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург.

ходя через лимфатические узлы, которые являются важным полифункциональным органом лимфодетоксикации [12]. Использование принципов естественного дренажа и очищения организма, лежащих в основе функционирования лимфатической системы, позволяет с помощью относительно простых и малоинвазивных лечебных методик провести действенную лимфогенную детоксикацию организма, технологически доступную для наркологических стационаров любого уровня и применимую в условиях массового поступления больных. Дополнительные преимущества лимфогенных технологий заключаются в снижении лекарственной нагрузки на организм больного и риска развития побочных токсических эффектов.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности применения лимфотропно-озоновой и лимфотропно-сорбционной технологий при СОО.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 142 больных обоего пола, поступивших на стационарное лечение в Новосибирский областной наркологический диспансер с диагнозом: синдром активной зависимости от опиоидов 2-й стадии; состояние отмены неосложненное. Больные были распределены на три группы, однородные по полу, возрасту, длительности заболевания и используемой дозе героина. Контрольная группа («К», 67 чел.) получала патогенетическую терапию, соответствующая стандартам (моделям протоколов) лечения наркологических больных, 1-я основная («ЛТ+ОТ», 42 чел.) дополнительно к ней комплекс лимфотропной терапии (ЛТ) и озонотерапии (ОТ), 2-я основная («ЛТ+ЭС», 33 чел.) — комплекс ЛТ и энтеросорбции (ЭС). Все больные дали добровольное информированное согласие на проведение ЛТ, ОТ и ЭС. Обследование пациентов осуществлялось на 2-й (острая фаза СОО) и 8-й (подострая фаза [9]) дни терапии с помощью общепринятых и унифицированных клинических, инструментальных и лабораторных методов. Иммунный статус оценивался по состоянию клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев. Определялось абсолютное и относительное количество фагоцитов и лимфоцитов, Т-лимфоцитов (СД 3+), Т-хелперов (СД 4+), Т-супрессоров (СД 8+), натуральных киллеров (СД 56+, СД 16+), В-лимфоцитов (СД 20+), рассчитывался иммунорегуляторный индекс (ИРИ). Определялись иммуноглобулины А, М и G (Jg A, Jg M и Jg G), проводился НСТ-тест (ИФ, КФМА). Оценка степени эндогенной интоксикации осуществлялась путем исследования общепринятых лабораторных марке-

ров: циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), осмолярности плазмы (Оп), лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), генерализованной аминоацидурии (ГА). Для оценки выраженности синдрома лабильности клеточных мембран определялась активность в плазме крови цитозольных ферментов: креатинкиназы (КК), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Количественная оценка тяжести СОО оценивалась по шкале Himmelsbach [7]. 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 лимфотропной терапии использовался метод межкостистых лимфотропных лимфостимулирующих инъекций [14]. В асептических условиях интерспинально на уровне Th 11 – Th 12, L 4 – L 5 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 mg), кеторол (120 mg) и даларгин (2 mg). Лимфостимулирующие инъекции повторяли через 48 часов от 2-х до 4-х раз на курс (в среднем 3), в зависимости от сроков купирования ЭИ и болевого синдрома. Стимуляции дренажной функции лимфатической системы сочеталась с усилением детоксикационной функции озono-кислородной смесью и ее протезированием синтетическим сорбционным препаратом. ОТ проводилась методом орошения озono-кислородной смесью всего тела в терапевтическом комбинезоне, соединенном с озонатором «Орион-Си». Курс ОТ включал 3–4 сеанса продолжительностью 30 минут, проводимых в 1-й день терапии до начала основных лечебных мероприятий, а также на 4-й, 6-й и 8-й дни. По времени сеансы ОТ предшествовали процедурам ЛТ. 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 всех указанных методов. Осложнений как во время их проведения, так и на протяжении всего срока госпитализации не зарегистрировано. В стандартную терапию входили клофелин, нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты, гепатопротекторы, антиоксиданты и поливитамины. Итоги лечения оценивались в процесс динамического наблюдения за пациентами по единой методике.

Результаты и обсуждение

Одним из основных звеньев системы естественной детоксикации организма является

иммунофагоцитарная система, объединяющая управление процессами метаболизма и детоксикации [5]. Применение лимфотропно-озоновой и лимфотропно-сорбционной технологий сопровождалось положительным влиянием на параметры иммунного статуса больных (табл. 1).

Из табл. 1 следует, что в острой фазе синдрома, после проведения больным первых процедур лимфогенной детоксикации, в обеих основных группах отмечалась нормализация содержания в иммунограмме СД 20+ и СД 56+, СД 16+ – лимфоцитов. В контрольной группе средние значения этих субпопуляций лимфоцитов были достоверно выше и выходили за верхние пределы нормы. Такие нарушения клеточного звена иммунитета служат критерием сохранения у больных компенсаторно-приспособительных реакций, формирующихся в результате хрониче-

ской интоксикации героином [10]. Показатели Т-клеточного звена, особенно цитотоксических СД 8+ – лимфоцитов, в основных группах также были ниже контрольного уровня.

В подострой фазе СОО в 1-й основной группе параметры иммунограммы практически полностью нормализовались, во 2-й – средние значения СД 20+ и СД 8+ – лимфоцитов были незначительно выше нормы, однако различия между основными группами не достигали уровня статистической значимости. У больных контрольной группы в подострой фазе выявлена тенденция к увеличению абсолютного количества лимфоцитов (на 20 %) и численности их субпопуляций, что свидетельствует о развитии иммунного ответа по клеточному типу [11]. Иммунограмма сохраняла признаки компенсаторно-приспособительных изменений: средние значения СД 8+ – лимфо-

Таблица 1. Влияние методов лимфогенной детоксикации на параметры иммунной системы в динамике СОО

Показатели иммунитета	«ЛТ+ЭС»		«ЛТ+ОТ»		«К»	
	Острая фаза	Подострая фаза	Острая фаза	Подострая фаза	Острая фаза	Подострая фаза
Лейкоциты, абс. (10^9 /л)	6,3±0,3	8,0±0,5	7,4±0,4	7,6±0,3	6,8±0,3	7,8±0,4
Фагоциты, абс. (10^9 /л)	4,2±0,2	5,7±0,4	5,2±0,4**	5,2±0,2	5,0±0,3	5,6±0,3
СД 3+ (%)	55,6±2,0	55,8±2,1	54,1±1,7	54,3±1,8	57,4±1,6	57,1±1,5
СД 4+ (%)	35,4±1,6	33,2±1,8	32,6±1,7	33,6±1,4	37,6±1,3	37,0±1,3
СД 8+ (%)	27,4±1,9	26,8±1,7	24,3±1,5	23,4±1,2*	29,5±1,5	30,6±1,4
СД 20+ (%)	14,3±1,0*	16,4±1,3	13,8±1,1*	14,0±1,0*	19,2±1,3	18,9±1,1
СД 56+, 16+ (%)	12,3±0,5*	14,3±1,3	9,9±0,9*	11,5±0,8*	17,2±1,2	16,6±0,7
НСТ-тест: ИФ КФМА	72,0±8,2 0,33±0,05*	44,7±6,3* 0,36±0,05	82,9±7,9 0,32±0,05*	70,1±5,9 0,28±0,04	77,4±5,4 0,15±0,02	60,5±3,9 0,22±0,03
Jg G (г/л)	10,6±0,3*	10,5±0,5	10,8±0,5*	10,9±0,4	12,7±0,4	12,0±0,4
Jg M (г/л)	2,16±0,2	2,47±0,2	2,18±0,2	2,18±0,1	2,09±0,1	2,66±0,2
Jg A (г/л)	2,02±0,1*	2,19±0,1	1,79±0,1*	2,03±0,1	2,37±0,1	2,51±0,1

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

цитов превышали показатели основных групп на 14,2 – 30,8 %, СД 20+ на 15,2 – 35,0 %, СД 56+, СД 16+ на 16,1 – 44,3 %, при этом различия с 1-й основной группой являлись достоверными ($p < 0,05$). Выявленные в контрольной группе нарушения клеточного звена иммунитета закономерно сопровождалось развитием иммунного ответа по гуморальному типу. На это указывало достоверное повышение средних значений Jg G и Jg A ($p < 0,05$) в острой фазе и тенденция к увеличению уровня всех контролируемых иммуноглобулинов в подострой фазе по сравнению с показателями основных групп (табл. 1). Учитывая данные литературы о том, что иммуноглобулины в патогенезе интоксикаций играют роль «второго эшелона» защиты, иммунный ответ по гуморальному типу при СОО следует рассматривать как компенсаторно-приспособительную реакцию, возникающую в результате превышения функциональных возможностей «первого эшелона» – ферментов и клеточных систем неспецифической защиты [2].

Это подтвердила сравнительная оценка фагоцитарной системы с помощью НСТ-теста. Установлено, что в подострой фазе СОО в контрольной группе по сравнению с 2-й основной отмечалось достоверное увеличение средних

значений ИФ, свидетельствующее об активизации механизмов кислородозависимого метаболизма нейтрофилов, однако это сопровождалось снижением уровня КФМА, указывающим на истощение адаптационных резервов (табл. 1).

В обеих сравниваемых группах выявлена тенденция к увеличению абсолютного числа лейкоцитов и фагоцитов в динамике СОО. В группе больных, получавших курс лимфотропно-озоновой детоксикации, в обе фазы синдрома содержание лейкоцитов и фагоцитов находилось на одном уровне и наблюдалось сбалансированное увеличение средних величин ИФ и КФМА. Оптимизация активности фагоцитарного звена иммунитета, осуществляющего биотрансформацию ЦИК, способствовала снижению содержания в крови больных этого гуморального маркера ЭИ (табл. 2).

Из табл. 2 следует, что в 1-й основной группе среднее значение ЦИК в острой фазе СОО было достоверно ниже уровня контрольной группы, в подострой фазе – как контрольной, так и 2-й основной групп ($p < 0,05$). Содержание ЦИК в крови больных, получавших комплекс ЛТ и ЭС, достоверно различалось с показателем контрольной группы только в острой фазе синдрома. Это обусловлено тем, что высокомолекулярные вещества,

Таблица 2. Влияние лимфотропно-озоновой и лимфотропно-сорбционной технологий на маркеры ЭИ в динамике СОО

Показатели	Острая фаза			Подострая фаза		
	«К»	«ЛТ+ОТ»	«ЛТ+ЭС»	«К»	«ЛТ+ОТ»	«ЛТ+ЭС»
ЦИК (у.е.)	52,9±3,2	29,4±2,9*	35,0±2,9*	41,7±2,4	33,0±2,6**	40,5±2,9
ЛИИ (у.е.)	1,55±0,1	1,02±0,1*	0,97±0,1*	1,40±0,1	0,77±0,1*	0,84±0,1*
ГА (мг%)	6,5±0,4	5,6±0,7	3,9±0,6*	3,7±0,3	3,6±0,3	2,3±0,3**
Оп (ммосм/л)	286,4±0,6	295,3±1,4*	296,6±1,4*	285,6±0,9	291,0±0,9*	294,9±1,2*
КК (Е/л)	1698,4±200,9	705,6±89,1**	1299,8±238,9	1780,5±184,7	229,5±25,8**	704,3±127,5*
АЛТ (Е/л)	112,5±10,6	81,1±4,8*	126,4±23,8	84,0±6,6	43,6±3,0*	61,0±6,6
АСТ (Е/л)	73,3±5,3	72,2±6,7	88,1±11,9	64,5±4,1	49,1±3,5*	53,6±3,4

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

к которым относятся ЦИК, сорбции практически не подвергаются [8]. Средние значения второго исследуемого маркера эндотоксикоза – ЛИИ, характеризующего реакцию на ЭИ системы крови, в обеих основных группах были достоверно ниже показателей контрольной группы: в острой фазе в 1,5 – 1,6 раза, в подострой фазе в 1,7 – 1,8 ($p < 0,05$). Достоверных различий между величинами ЛИИ основных групп не выявлено. Наиболее низкий уровень генерализованной аминокислотурии (ГА), характеризующей степень нарушения белкового обмена и накопления эндогенных метаболитов в биосредах организма, обнаружен у больных, получавших курс лимфотропно-сорбционной детоксикации. В острой фазе синдрома этот уровень был достоверно ниже показателя контрольной группы, в подострой фазе – как контрольной, так и 1-й основной групп. Эти различия объясняются тем, что энтеросгель обладает высокой сорбционной активностью и избирательностью по отношению к веществам с молекулярной массой от 100 до 1000, к которым относятся аминокислоты. Статистически значимых различий в уровнях экскреции аминокислот между группой больных, получавших комплекс лимфотропно-озоновой детоксикации и контрольной группой, не выявлено.

Осмолярность плазмы также служит достаточно информативным маркером ЭИ [8]. Гипоосмолярность, обусловленную задержкой воды в организме, некоторые исследователи определяют как «водную интоксикацию» [13]. Такое нарушение осмотического гомеостаза выявлено в контрольной группе, у больных которой в обе фазы синдрома средние значения осмолярности плазмы были ниже нормы (табл. 2). В основных группах ее уровень соответствовал норме и достоверно превышал контрольный ($p < 0,001$). Снижение осмолярности плазмы у больных контрольной группы в острой фазе СОО сопровождалось тенденцией к олигурии, указывающей на увеличение канальцевой реабсорбции воды. Это дает основание предположить, что гипоосмолярный синдром является проявлением развития альтернативного механизма детоксикации. Гемодилуция, возникающая в условиях превышения возможностей основных путей биотрансформации и выведения токсичных метаболитов, направлена на снижение их концентраций в крови за счет разведения. Это является признаком развития 3-й стадии эндотоксикоза – стадии субкомпенсации [6]. В подострой фазе у больных контрольной группы выявлена тенденция к полиурии, указывающая на компенсаторное напряжение почечных механизмов естественной детоксикации организма, что служит критерием перехода эндотоксикоза во

2-ю стадию – стадию напряжения. В основных группах в обе фазы синдрома нарушений диуреза не наблюдалось.

Обобщение результатов оценки иммунного статуса и лабораторных маркеров ЭИ сравнимых групп позволяет констатировать, что применение технологий лимфогенной детоксикации позволяет полностью компенсировать токсическую нагрузку на систему естественной детоксикации организма, возникающую при развитии СОО. Вследствие этого колебания параметров ее функционирования в обе фазы синдрома не выходят за пределы 1-й стадии эндотоксикоза – стадии компенсации [6].

К основным путям реализации токсических эффектов эндогенных метаболитов относится нарушение проницаемости клеточных мембран, проявляющееся усилением активности в крови внутриклеточных ферментов [17]. Комплекс таких изменений являющийся критерием качественной и количественной оценки ЭИ, получил название «синдром лабильности клеточных мембран» [3,8]. Применение методов лимфогенной детоксикации оказывало положительное влияние на выраженность синдрома лабильности клеточных мембран в основных группах (табл. 2).

Из табл. 2 следует, что у больных контрольной группы в динамике СОО отмечалась тенденция к усилению активности КК в сыворотке крови. При сочетании методов ЛТ и ЭС активность КК имела положительную динамику и в подострой фазе была в 2,5 раза ниже контрольного уровня ($p < 0,05$). Использование комплекса ЛТ и ОТ сопровождалось наиболее выраженным снижением активности указанного фермента, статистически достоверным по сравнению с показателями как контрольной, так и 2-й основной групп в обе фазы синдрома ($p < 0,05$). Анализ средних значений активности трансаминаз показал, что во всех наблюдаемых группах отмечается тенденция к снижению их уровня в динамике СОО (табл. 2). Однако темп снижения активности АЛТ в основных группах был выше контрольного в 1,5 – 1,6, АСТ – в 1,4 – 1,5 раза. В группе пациентов, получавших курс лимфотропно-озоновой детоксикации, в подострой фазе СОО средние величины активности трансаминаз приближались к норме и были достоверно ниже уровня контрольной группы ($p < 0,05$). Различия между показателями пациентов 2-й основной группы и контрольной группы не достигали степени статистической значимости. Более активное влияние ОТ на параметры синдрома лабильности клеточных мембран, вероятно, объясняется не только снижением степени эндотоксемии, что происходит и при применении ЭС, но и интенсивности окис-

лительного стресса, являющегося ведущим механизмом развития указанного синдрома [15].

Интегральным маркером ЭИ в клинической практике является общее состояние больных [8]. Количественная оценка выраженности клинических проявлений СОО с помощью шкалы Himmelsbach показала, что в острой фазе средний балл этой шкалы в 1-й и 2-й основных группах был ниже контрольного в 1,7 — 1,9 раза ($11,8 \pm 0,6$; $10,6 \pm 0,7$ и $20,6 \pm 0,8$ соответственно, $p < 0,001$), в подострой фазе в 5,1 — 5,2 раза ($2,9 \pm 0,4$; $2,8 \pm 0,4$ и $14,7 \pm 0,9$ соответственно, $p < 0,001$). В основных группах заметно улучшалась динамика купирования психопатологических расстройств, незарегистрировано ни одного случая развития побочных токсических эффектов и соматических осложнений, сократились сроки госпитализации.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования убедительно доказывают целесообразность включения методов лимфогенной детоксикации в стандартную терапию СОО. Механизм детоксикационного эффекта ЛТ заключается в стимуляции лимфообразования и лимфооттока, что способствует разведению и удалению токсических метаболитов из интерстициальной ткани, предотвращает их транспорт в кровь и развитие эндотоксемии. Стимуляция ферментативной и иммунной функций лимфатической системы с помощью ОТ и протезирование барьерно-фильтрационной функции с помощью ЭС обе-

спечивает ускорение биотрансформации и выведения эндогенных токсикантов. Это вызывает эффективное корректирующее влияние на выраженность ЭИ, нормализует функционирование системы естественной детоксикации и других гомеостатических систем организма. Сравнительная оценка детоксикационной эффективности исследуемых методик показала, что лимфотропно-озоновая технология обладает преимуществом в нормализации иммунного статуса больного, ускорении биотрансформации ЦИК и снижении выраженности синдрома лабильности клеточных мембран, лимфотропно-сорбционная технология — в выведении из организма эндогенных метаболитов. Применение обеих технологий лимфогенной детоксикации при СОО обеспечивает Рациональное сочетание исследуемых технологий в различных клинических ситуациях позволяет дифференцированно использовать широкий спектр синергичных детоксикационных эффектов. Дополнительными преимуществами методов лимфогенной детоксикации являются снижение лекарственной нагрузки на организм и предотвращение развития побочных токсических эффектов, эффективное подавление болевого синдрома и оптимизация напряженности адаптационных механизмов. Это положительно влияет на течение и исходы СОО, существенно улучшает качество жизни больных в период лечения и способствует повышению реабилитационного потенциала после его окончания.

Литература:

- 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: 3 - 9.
- Голиков С. Н., Саноцкий И. В., Тиунов Л. А. Общие механизмы токсического действия. Л: Медицина; 1986.
- Зильбер А.П. Влияние анестезии и операции на основные функции организма. М: Медицина; 1994.
- Кардашян Р.А., Дроздов А.Э., Коган Б.М. Обмен катехоламинов при героиновом синдроме отмены: клинико-биологические корреляции. Наркология 2005; 2: 43-53.
- Лужников Е. А., Костомарова Л. Г. Острые отравления. М: Медицина; 1989.
- Марусанов В.Е., Михайлович В.А., Доманская И.А., Гуло С.Л. Характеристика стадий эндогенной интоксикации. Эффективная терапия; 1995; 1 (№2): 26-30.
- Мянко А.И., Линский И.В. Наркология в вопросах и ответах. Ростов н/Д Феникс; Харьков: Торсинг; 2003.
- Наров Ю.Э. Патогенетические аспекты сорбционных и лимфотропных методов коррекции эндотоксикоза у онкологических больных на фоне полихимиотерапии [диссертация]. Новосибирск; 2005.
- Огулов А.С. Патофизиологические аспекты обоснования дифференцированной патогенетической терапии состояния отмены опиоидов // Актуальные вопросы психиатрии и наркологии в XXI веке: Тезисы докл. межрегион-ой научно-практ. конф; 2008 май 28; - Новосибирск, 2008. 87-8.
- Иванец Н.Н. Руководство по наркологии. М: Медпрактика-М; 2002.
- Сизязкина Л.П., Андреева И.И. Справочник по клинической иммунологии. Ростов н/Д: Феникс; 2005.
- Любарский М.С., редактор. Синдром диабетической стопы. Новосибирск: ООО «РИП»; 2005.
- Старченко А.А. Справочное руководство по клинической нейрореаниматологии. СПб: ООО «СПб мед изд-во», 2002.
- Фурсов С.А. Сорбционные и лимфотропные технологии в профилактике, лечении инфекционных осложнений и коррекции эндотоксикоза в послеоперационном периоде при колоректальном раке [диссертация]. Новосибирск; 2006.
- Atici S., Cinel I., Cinel L., Doruk N., Eskandari G., Oral U. Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids: an experimental long term treatment model. J. Biosci 2005; 30: 245-52.
- Brust J.C.M. Neurological aspects of substance abuse. — 2nd ed. — Philadelphia: Elsevier Inc; 2004.
- Werther K., Sorensen S., Christensen I.J. Circulating vascular endothelial growth factor six months after primary surgery as a prognostic marker in patients with colorectal cancer. Acta Oncol 2003; 42(8): 837-45.