

Динамические изменения показателей цитоллиза, холестаза и липидограммы у наркозависимых больных

Н.А.Овчаренко, Л.Л.Пинский,
Т.Н.Радченко, Оффор Модестус Икечукву

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»
Луганск, Украина

В работе проанализированы биохимические показатели сыворотки крови 157 больных с опиоидной зависимостью, из них 41 был без сопутствующего хронического гепатита С (1 группа), а 116 — с коморбидным гепатитом С (2 группа). Установлено, что у больных 1 группы в периоде острой интоксикации происходит достоверный рост активности цитолитических ферментов сыворотки крови — АлАТ и АсАТ, показателей холестаза — щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), с дальнейшим увеличением их уровня в периодах ранней и поздней абстиненции. Наличие сопутствующего хронического гепатита С у больных с опиоидной зависимостью обуславливает достоверное увеличение активности АсАТ ($P < 0,001$), АлАТ ($P < 0,001$), щелочной фосфатазы ($P < 0,005$), ГГТП ($P < 0,001$), снижение коэффициента де-Ритиса ($P < 0,001$) и содержание общего холестерина ($P < 0,036$) в сыворотке крови.

Ключевые слова: наркомания, печеночная недостаточность.

ВВЕДЕНИЕ

Наркотическая зависимость стала значимой не только в прогрессировании патопсихологических изменений наркозависимых пациентов, но и причиной развития множественной полиорганной коморбидной патологии [1, 3, 6, 12]. Существенные метаболические сдвиги, ранняя инвалидизация и смертность больных

с опиоидной зависимостью (ОЗ), в том числе сочетанной с хроническим гепатитом С (ХГС), нуждаются в изучения патогенетических механизмов прогрессирования этих заболеваний [4, 5, 7, 11]. Целесообразным является определение метаболических показателей сыворотки крови для оценки интенсивности процессов цитоллиза в ткани печени, холестаза, белково-синтетической функции печени, нарушений холестерина обмена [8, 9, 10].

Целью исследования было определение активности ферментов сыворотки крови — маркеров цитолитического, холестатического синдромов, дислипидемии, диспротеинемии у больных с опиоидной зависимостью, в том числе при наличии коморбидного хронического гепатита С.

Задачи исследования: определение интенсивности цитоллиза гепатоцитов и холестаза в сыворотке крови у больных с ОЗ; оценка динамики дислипидемии и диспротеинемии в сыворотке крови у больных с ОЗ в периодах острой интоксикации, ранней и поздней абстиненции; оценка влияния сопутствующего ХГС на биохимические показатели сыворотки крови у наркозависимых больных.

Работа выполнена в соответствии с основным планом НИР ГУ «Луганский государственный медицинский университет» и является фрагментом тем НИР «Опиоидная зависимость: клинико-патогенетические, эпидемиологические, патопсихологические аспекты, методы лечения и профилактики» (номер госрегистрации 0109U002768), «Клинико-патогенетические методы диагностики, лечения, профилактики и реабилитации наркотической зависимости и сопутствующей патологии внутренних органов» (номер госрегистрации 0109U002769).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 157 больных с ОЗ, из которых 41 больной с ОЗ без коморбидного ХГС (31 мужчина и 10 женщин) и 116 больных с ОЗ, сочетанной с ХГС (95 мужчин и 21 женщина), в возрасте от 21 до 48 лет, которые наблюдались в Луганском областном наркологическом диспансере и Луганском центре оказания гепатологической помощи больным с ОЗ. Критериями включения в исследование была постановка диагноза «опиоидная зависимость» согласно критериям МКБ-10 (F 11.30) и ХГС на основании комплекса клинико-биохимических показателей, определения антител анти-HCV и полимеразной цепной реакции — HCV-RNA. Всем пациентам проводилось клинико-лабораторное обследование, которое включало комплекс биохимических маркеров цитолиза, холестаза, дислипидемии и диспротеинемии в сыворотке крови у больных с ОЗ.

Результаты биохимического анализа статистически обрабатывались с помощью электронных таблиц Excel 2010 и пакета программ STATISTICA 8.0 в операционной системе Windows 7 на компьютере Intel Core 2 Duo [2]. В каждой из обследованных групп нами определялась нормальность распределения вариант по критериям Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors test и Shapiro-Wilk's W test. В случае несоответствия критериям нормальности в каждой группе нами вычислялись значение медианы (Me), ее погрешности (mMe), минимальное (Min), максимальное значение (Max), нижний (25%) и верхний (75%) квартиль (Q25 — Q75). Для оценки достоверности межгрупповых отличий нами использовались тесты Mann-Whitney и Wilcoxon.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя биохимические показатели цитолиза гепатоцитов у больных с ОЗ, нами установлено, что активность АлАТ сыворотки крови достоверно ($P < 0,01$ по Mann-Whitney) растет в раннем абстинентном периоде (РАП) ($0,53 \pm 0,01$ ммоль/л*г) по отношению к показателям острой интоксикации (ОИ) ($0,39 \pm 0,01$ ммоль/л*г; $P < 0,001$ по Wilcoxon) и сохраняется достоверно повышенной и в поздней абстиненции (ПАП) — $0,52 \pm 0,01$ ммоль/л*г ($P > 0,286$ по Wilcoxon). Активность АсАТ в РАП увеличивается до $0,36 \pm 0,01$ ммоль/л*г, превышая уровень АсАТ в периоде ОИ в 1,3 раза ($0,28 \pm 0,01$ ммоль/л*г;

$P < 0,001$ по Wilcoxon). Этот повышенный уровень активности АсАТ сохраняется и в ПАП ($0,37 \pm 0,01$ ммоль/л*г; $P > 0,627$ по Wilcoxon). Во все периоды ОЗ коэффициент де-Ритиса был достоверно сниженным по отношению к показателям доноров — $0,7 \pm 0,01$, $0,74 \pm 0,01$, $0,76 \pm 0,01$ соответственно ($P < 0,01$ по Mann-Whitney).

При определении интенсивности холестаза у больных с ОЗ нами установлено, что в периоде ОИ активность щелочной фосфатазы (ЩФ) ($1,52 \pm 0,01$ ммоль/л*г) превышала показатели доноров ($1,28 \pm 0,01$ ммоль/л*г) в 1,2 раза ($P < 0,001$ по Wilcoxon). В ранней и поздней абстиненции имел место дальнейший достоверный рост этого показателя до $1,7 \pm 0,04$ ммоль/л*г и $1,8 \pm 0,04$ ммоль/л*г соответственно ($P < 0,001$ и $P > 0,244$ по Wilcoxon соответственно). Активность ГГТП у больных с ОЗ постепенно росла с $670,0 \pm 6,99$ ммоль/л*г при ОИ до $730,98 \pm 12,68$ ммоль/л*г в РАП ($P < 0,001$ по Wilcoxon), и сохранялся повышенный уровень в ПАП — $704,15 \pm 7,12$ ммоль/л*г ($P > 0,264$ по Wilcoxon).

Анализируя показатели обмена липидов, нами установлено, что происходит снижение уровня общих липидов в сыворотке крови во все периоды ОЗ. Так, уровень этого показателя в ОИ был $5,2 \pm 0,03$ мкмоль/л, РАП — $5,26 \pm 0,03$ мкмоль/л и ПАП — $5,18 \pm 0,03$ мкмоль/л, что достоверно менее содержания общих липидов доноров ($6,08 \pm 0,02$ мкмоль/л; $P < 0,01$ по Mann-Whitney).

Наименьший уровень бета-липопротеидов низкой плотности имел место в периоде ОИ — $3,4 \pm 0,03$ мкмоль/л, что в 1,4 раза было меньше показателей доноров — $4,89 \pm 0,02$ мкмоль/л ($P < 0,01$). В РАП имел место умеренный рост этого показателя до $3,52 \pm 0,03$ мкмоль/л и сохранения сниженной концентрации бета-липопротеидов низкой плотности в ПАП $3,44 \pm 0,04$ мкмоль/л ($P < 0,01$ по Mann-Whitney) по отношению к показателям доноров.

Для анализа биохимических изменений у больных с ОЗ, коморбидной с ХГС, нами были изучены маркеры цитолиза, холестаза, дислипидемии и диспротеинемии. Установлено, что в группе больных с ОЗ, сочетанной с ХГС, имеет место интенсивный (в 3,3 раза) рост активности АлАТ ($1,22 \pm 0,02$ ммоль/л*г; $0,37 \pm 0,01$ ммоль/л*г; $P < 0,001$ по Mann-Whitney). В ранней абстиненции активность АлАТ увеличивается еще до уровня $1,6 \pm 0,02$ ммоль/л*г ($P < 0,001$ по Wilcoxon), сохраняясь на высоком уровне в поздней абстиненции — $1,59 \pm 0,02$ ммоль/л*г ($P > 0,457$ по Wilcoxon). Подобная тенденция наблюдалась при анализе активности АсАТ сыво-

ротки крови у больных ОЗ, коморбидной с ХГС. Так, уровень АсАТ в этой группе ($0,72 \pm 0,01$ ммоль/л*г) превышал показатели доноров ($0,27 \pm 0,01$ ммоль/л*г) в 2,7 раза ($P < 0,01$ по Mann-Whitney). Дальнейший рост активности АсАТ имел место в периодах ранней и поздней абстиненции ($0,96 \pm 0,01$ ммоль/л*г; $P < 0,001$ по Wilcoxon и $0,92 \pm 0,01$ ммоль/л*г; $P > 0,289$ по Wilcoxon соответственно). Значимым было снижение коэффициента де-Ритиса во все периоды ОЗ — ОИ, РАП, ПАП — $0,61 \pm 0,01$; $0,63 \pm 0,01$ и $0,61 \pm 0,01$ соответственно.

В группе больных с ОЗ, сочетанной с ХГС, показатели холестаза, в частности ЩФ, имели повышенный уровень во все периоды болезни — $1,96 \pm 0,02$ ммоль/л*г, $1,86 \pm 0,01$ ммоль/л*г, $1,83 \pm 0,02$ ммоль/л*г — и достоверно ($P < 0,04$ по Mann-Whitney) превышали показатели доноров ($1,28 \pm 0,01$ ммоль/л*г). Несколько другая динамика наблюдалась при анализе активности ГГТП. Максимальные показатели ГГТП имели место в периоде ОИ — $979,91 \pm 25,62$ мкмоль/л*г, которые превышали уровень ГГТП группы доноров — $531,1 \pm 1,9$ ммоль/л*г ($P < 0,01$ по Mann-Whitney). В течение болезни наблюдалось постепенное снижение активности ГГТП до $902,6 \pm 22,4$ ммоль/л*г в ранней ($P < 0,044$ по Wilcoxon) и $844,91 \pm 19,0$ мкмоль/л*г в поздней абстиненции ($P < 0,008$ по Wilcoxon).

В группе больных с ОЗ, сочетанной с ХГС, уровень общих липидов был снижен во все периоды ОЗ — $5,14 \pm 0,02$ мкмоль/л, $5,07 \pm 0,02$ мкмоль/л, $5,1 \pm 0,02$ мкмоль/л соответственно ($P < 0,01$ по Mann-Whitney). Содержимое бета-липопротеидов также было достоверно ниже при ОИ, чем в группе доноров ($3,44 \pm 0,02$ мкмоль/л, $4,89 \pm 0,02$ мкмоль/л соответственно; $P < 0,01$ по Mann-Whitney). В течение следующих этапов болезни имело место еще большее снижение уровня бета-липопротеидов низкой плотности — до $3,36 \pm 0,02$ мкмоль/л в ПАП ($P < 0,031$ и $P > 0,584$ по Wilcoxon соответственно).

При сочетании ОЗ с ХГС также имели место изменения в концентрации белков сыворотки крови. Во все периоды болезни отмечался рост концентрации в сыворотке крови альфа-1 глобулинов — $4,09 \pm 0,03$ г/л, $3,98 \pm 0,03$ г/л и $3,84 \pm 0,02$ г/л соответственно в периоде ОИ, РАП, ПАП, что превышало показатели доноров ($3,55 \pm 0,02$ г/л по Mann-Whitney). В этой группе больных имело место увеличение содержимого гамма-глобулинов до $19,5 \pm 0,11$ г/л в ОИ, $19,1 \pm 0,13$ г/л в РАП, $18,62 \pm 0,13$ г/л в ПАП, что достоверно выше показателей доноров ($17,38 \pm 0,27$ г/л; $P < 0,01$ по Mann-Whitney).

Далее нами был проведен непараметрический анализ Mann-Whitney между биохимическими показателями групп больных с ОЗ и ОЗ, коморбидной с ХГС, в РАП, когда имели место наибольшие биохимические сдвиги в обеих группах. Нами установлено, что показатели группы больных с ОЗ с ХГС были достоверно выше группы больных с ОЗ: АсАТ ($P < 0,001$ по Mann-Whitney), АлАТ ($P < 0,001$ по Mann-Whitney), ЩФ ($P < 0,005$ по Mann-Whitney), а также снижение коэффициента де-Ритиса ($P < 0,001$ по Mann-Whitney), общего холестерина ($P < 0,036$ по Mann-Whitney), бета-липопротеидов низкой плотности ($P < 0,042$ по Mann-Whitney), содержания общих липидов ($P < 0,001$ по Mann-Whitney).

Таким образом, наличие коморбидного ХГС у больных с ОЗ обуславливает рост интенсивности цитолиза, который подтверждается увеличением активности АлАТ и АсАТ, рост выраженности холестаза, который сопровождается увеличением активности ЩФ и ГГТП и уменьшением уровня холестерина, бета-липопротеидов низкой плотности, общих липидов и триглицеридов.

ВЫВОДЫ

1. Период острой интоксикации у больных с опиоидной зависимостью сопровождается достоверным ростом активности цитолитических ферментов сыворотки крови — АлАТ и АсАТ, показателей холестаза — щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, с дальнейшим нарастанием их уровня в периодах ранней и поздней абстиненции.

2. В сыворотке у наркозависимых пациентов наблюдается снижение уровня общих липидов в сыворотке крови, в частности при острой интоксикации — $5,2 \pm 0,03$ ммоль/л, ранней абстиненции — $5,26 \pm 0,03$ ммоль/л и поздней абстиненции — $5,18 \pm 0,03$ ммоль/л, что достоверно ниже показателей доноров ($6,08 \pm 0,02$ ммоль/л; $P < 0,01$ по Mann-Whitney).

3. Наименьший уровень бета-липопротеидов низкой плотности имел место в периоде острой интоксикации — $3,4 \pm 0,03$ ммоль/л, что в 1,4 раза было меньше показателей доноров — $4,89 \pm 0,02$ ммоль/л ($P < 0,01$ по Mann-Whitney). В периоде ранней абстиненции происходит умеренный рост этого показателя до $3,52 \pm 0,03$ ммоль/л и снижение в периоде поздней абстиненции до $3,44 \pm 0,04$ мкмоль/л ($P < 0,01$ по Mann-Whitney по отношению к показателям доноров).

3. По результатам непараметрического анализа Mann-Whitney установлено, что наличие коморбидного хронического гепатита С у больных с опиоидной зависимостью обуславливает в сопоставлении с показателями группы без хронического гепатита С достоверное (согласно критерию Mann-Whitney) увеличение активности АсАТ ($P < 0,001$), АлАТ ($P < 0,001$), щелочной фосфатазы ($P < 0,005$), ГГТП ($P < 0,001$), снижение коэффициента де-Ритиса ($P < 0,001$) и содержания общего холестерина ($P < 0,036$) в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Битенский В.С. Современные аспекты патогенеза психических и наркологических заболеваний / В.С.Битенский, Э.В.Мельник // Вісник психічного здоров'я. — 2001. — №3. — С. 20-23.
2. Боровников В.П., Боровников И.П. STATISTICA — Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. — М.: Фелин, 1997. — 608 с.
3. Волошин П.В. Епідеміологічна ситуація, що склалася внаслідок розповсюдження залежності від психоактивних речовин в Україні / П.В.Волошин, А.І.Мінко, І.В.Лінський, Н.П.Волошина, К.Д.Гапонов // Український вісник психоневрології. — 2001. — Т. 9. — Вип. 3 (28). — С. 7-10.
4. Минко А.И. Наркология / А.И.Минко, И.В.Линский. — М.: Эксмо, 2004. — 2-е изд., испр. и доп. — 736 с.
5. Мішиев В.Д. Психічні та поведінкові розлади внаслідок вживання опіоїдів: клініка, діагностика, терапія. — Львів: Мс, 2005. — 200 с.
6. Сосин И.К. Наркология (монография) / И.К.Сосин, Ю.Ф.Чуев. — Харьков: Коллегиум, 2005. — 800 с.
7. Сосин И.К. Диагностическая значимость функциональных проб печени при наркозависимых токсических гепатитах / И.К.Сосин, Ю.Ф.Чуев, Т.К.Задорожная // Современные проблемы диагностики и терапии гепатитов. Приложение к журналу «School of Fundamental Medicine Journal» December. — 1999. — Vol. 5, №2. — С. 128-132.
8. Сосин И.К. Реографический мониторинг функционального состояния печени при хронической интоксикации психоактивными веществами / И.К.Сосин, В.И.Сема // Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів. Збірник праць науково-практичної конференції. — Харків, 2005. — С. 206-208.
9. Dalgard O. Patients on maintenance therapy for opiate dependence should be treated for hepatitis C / O.Dalgard, S.Skrede // Tidsskr. Nor. Laegeforen. — 2009. — Vol. 129 (23). — P. 2498-2499.
10. Gombas W. Prevalence and distribution of hepatitis C subtypes in patients with opioid dependence / W.Gombas, G.Fischer, R.Jagsch et al. // Eur. Addict. Res. — 2000. — Vol. 6 (4). — P. 198-204.
11. Kovatsi L. Evaluation of prooxidant-antioxidant balance in chronic heroin users in a single assay: an identification criterion for antioxidant supplementation / L.Kovatsi, S.Njau, K.Nikolaou et al. // Am. J. Drug. Alcohol. — Abuse. — 2010. — Vol. 36 (4). — P. 228-232.
12. Sakoman S. Prevention and treatment of hepatitis C in illicit drug users / S.Sakoman // Acta Med Croatica. — 2009. — Vol. 63 (5). — P. 437-442.

М.О.Овчаренко, Л.Л.Пінський, Т.М.Радченко, Оффор Модестус Ікечукву. Динамічні зміни показників цитолізу, холестази і ліпидограми у наркозалежних хворих. Луганськ, Україна.

Ключові слова: наркоманія, печінкова недостатність.

У роботі проаналізовані біохімічні показники сироватки крові 157 хворих на опіоїдну залежність, з яких 41 був без супутнього хронічного гепатиту С (1 група), а 116 — з коморбідним гепатитом С (2 група). Встановлено, що у хворих 1 групи в періоді гострої інтоксикації відбувається вірогідне зростання активності цитолітичних ферментів сироватки крові — АлАТ і АсАТ, показників холестази — лужної фосфатази і гама-глутамілтранспептидази. з подальшим збільшенням їх рівня в періодах ранньої та пізньої абстиненції. Наявність супутнього хронічного гепатиту С у хворих з опіоїдною залежністю обумовлює при зіставленні із групою без хронічного гепатиту С достовірне збільшення активності АсАТ ($P < 0,001$), АлАТ ($P < 0,001$), лужної фосфатази ($P < 0,005$), ГГТП ($P < 0,001$), зниження коефіцієнта де-Рітиса ($P < 0,001$) і вміст загального холестерину ($P < 0,036$) в сироватці крові.

N.A.Ovcharenko, L.L.Pinsky, T.N.Radchenko, Offor Modestus Ikechukwu. Dynamic changes of cytolysis, cholestasis and in lipidogramme in addicts patients. Lugansk, Ukraine.

Key words: narcotic addiction, liver failure.

The biochemical indexes of blood serum were analysed at 157 patients with opioid addiction. 41 of them had chronic hepatitis, and 116 — concomitant hepatitis. It was shown that for the patients of a 1 group in period of acute intoxication reliable of activity of cytolytic of serum ALT and AsT, alkaline phosphatase and gamma-glutamyltranspeptidase with a further increase to their in the periods of early and late abstinence. Presence of chronic opioid dependence without CHC reliable the criterion of Mann-Whitney, increase of activity of AsT ($P < 0,001$), ALT ($P < 0,001$), alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase, decline the coefficient of de-Ritis (maintenance of general cholesterol ($P < 0,036$) in the serum of blood.

Надійшла до редакції 16.08.2012 р.