

УДК 616.89-008.441.3

ОВЧАРЕНКО М.О., ПІНСЬКИЙ Л.Л., СОСІН І.К., КАЗАКОВА С.Є., РАДЧЕНКО Т.М.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Харківська академія післядипломної освіти

ВПЛИВ АКТИВНОСТІ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С НА КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ІНТЕНСИВНІСТЮ ПЕРЕКИС-ІНДУКОВАНОЇ ХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНЦІЇ ТА ВМІСТОМ ЦИТОКІНІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ОПІОЇДНУ ЗАЛЕЖНІСТЬ

Резюме. Метою дослідження стало визначення можливих кореляційних зв'язків між умістом фактора некрозу пухлини альфа (ФНО- α), інтерлейкіну-6 і показниками перекис-індукованої хемілюмінесценції (ХЛ) у хворих з опіоїдною залежністю (ОЗ) від активності коморбідного хронічного гепатиту С (ХГС). Обстежено 124 хворих з ОЗ (96 чоловіків і 28 жінок) віком від 19 до 48 років, у тому числі 87 хворих із коморбідним ХГС (69 чоловіків і 18 жінок) віком від 21 до 48 років. Установлено, що динаміка інтенсивності спонтанної, індукованої хемілюмінесценції, площі перекис-індукованої хемілюмінограми вказує на максимальну активацію процесів перекисного окислення ліпідів, збільшення вмісту прооксидантних речовин, зменшення буферної антиоксидантної ємності сироватки крові в ранньому абстинентному періоді у хворих з опіоїдною залежністю, поєднаною з помірною активністю гепатиту.

При оцінці кореляції сироваткового рівня ФНО- α з показниками перекис-індукованої ХЛ нами встановлено, що помірна активність коморбідного ХГС у порівнянні з малою активністю гепатиту обумовлює більш значимий вплив цього прозапального цитокіну на інтенсивність перекисного окислення ліпідів і зсув балансу «перекисне окислення ліпідів — антиоксидантний захист» (ПОЛ — АОЗ) до активації ПОЛ у ранній ($R = +0,679$; $P < 0,001$; $R = +0,525$; $P < 0,0017$ відповідно) і пізній абстиненції ($R = +0,821$; $P < 0,001$; $R = +0,808$; $P < 0,001$ відповідно). При помірній активності коморбідного ХГС у хворих з ОЗ інтерлейкін-6 має найбільший вплив на зростання вмісту прооксидантних речовин у сироватці крові в ранній абстиненції ($R = +0,740$; $P < 0,001$), збільшення активності ПОЛ у пізній абстиненції ($R = +0,480$; $P < 0,005$; $R = +0,724$; $P < 0,001$), вірогідний зсув балансу ПОЛ — АОЗ у бік активації ПОЛ у ранній ($R = +0,759$; $P < 0,001$) і пізній абстиненції ($R = +0,801$; $P < 0,001$).

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, опіоїдна залежність, хемілюмінесценція, цитокіни.

Вступ

Поширення соціально контагіозного захворювання — опіоїдної залежності (ОЗ) переважно в осіб молодого віку є найбільш значущою проблемою сучасної наркології [6, 10]. Швидке прогресування, рання смертність, інвалідизація при цій хворобі потребують вивчення патогенетичних механізмів ураження внутрішніх органів при ОЗ [2, 7, 8]. Значне поширення серед хворих на ОЗ парентеральних інфекцій, зокрема хронічного гепатиту С (ХГС), їх взаємообтяжливий вплив обумовлюють необхідність аналізу метаболічних та імунологічних зсувів у хворих із коморбідною патологією [4, 11, 12, 15]. Значущим є визначення впливу прозапальних цитокінів [1, 16], активації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та їх взаємозв'язків на прогноз перебігу ОЗ, поєднаної з ХГС [5, 13, 14].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконана відповідно до основного плану НДР ДЗ «Луганський державний медичний університет» і є фрагментом тем НДР «Опіоїдна залежність: клініко-па-

тогенетичні, епідеміологічні, патопсихологічні аспекти, методи лікування і профілактики» (номер держреєстрації 0109U002768), «Клініко-патогенетичні методи діагностики, лікування, профілактики та реабілітації наркотичної залежності та супутньої патології внутрішніх органів» (номер держреєстрації 0109U002769) та кафедри наркології Харківської медичної академії післядипломної освіти «Об'єктивізація діагностики і нові підходи до лікування і реабілітації патологічної залежності та коморбідних станів у наркології» (номер держреєстрації 0108U002113).

Мета дослідження — визначення інтенсивності перекис-індукованої хемілюмінесценції сироватки крові та оцінка корелятивних зв'язків між нею та вмістом фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) при різній активності коморбідного хронічного гепатиту С у хворих на опіоїдну залежність.

© Овчаренко М.О., Пінський Л.Л., Сосін І.К.,

Казакова С.Є., Радченко Т.М., 2013

© «Актуальна інфектологія», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

Завдання дослідження

1. Визначення інтенсивності спонтанного надслабкого світіння сироватки крові — спонтанної хемілюмінесценції у хворих на опіюїдну залежність у періоді гострої інтоксикації, ранньому абстинентному періоді, пізньому абстинентному періоді та періоді ремісії у хворих на опіюїдну залежність, поєднану з малою та помірною активністю хронічного гепатиту С.

2. Визначення перекис-індукованої хемілюмінесценції сироватки крові та площі хемілюмінограми у хворих на опіюїдну залежність, поєднану з хронічним гепатитом С із його різною активністю.

3. Оцінка динаміки показників перекис-індукованої хемілюмінесценції в сироватці крові хворих на опіюїдну залежність, коморбідну з хронічним гепатитом С, за допомогою тесту Wilcoxon.

4. Оцінка непараметричних корелятивних взаємозв'язків між спонтанною, перекис-індукованою хемілюмінесценцією сироватки крові, площею хемілюмінограми та концентрацією фактора некрозу пухлини альфа в сироватці крові хворих на опіюїдну залежність, поєднану з малою та помірною активністю хронічного гепатиту С.

5. Визначення впливу вмісту інтерлейкіну-6 в сироватці крові у хворих на опіюїдну залежність, коморбідну з хронічним гепатитом С із різною активністю гепатиту на показники перекис-індукованої хемілюмінесценції сироватки крові.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебувало 124 хворих на ОЗ (96 чоловіків та 28 жінок) віком від 19 до 48 років, у тому числі 87 хворих із коморбідним ХГС (69 чоловіків та 18 жінок) віком від 21 до 48 років, які спостерігались у Луганському обласному наркологічному диспансері та Луганському центрі з надання гепатологічної допомоги хворим з опіюїдною залежністю. Серед 87 хворих із поєднаною ОЗ і ХГС спостерігався гепатит малої активності у 54 пацієнтів, помірної — у 33. Критерієм включення до дослідження було встановлення у хворого діагнозу «опіюїдна залежність» за МКХ-10 (F11.30) та ХГС на підставі комплексу клініко-біохімічних показників, визначення антитіл до анти-HCV і полімеразної ланцюгової реакції HCV — RNA. Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження хворим на ОЗ проводилось динамічне визначення інтенсивності хемілюмінесценції (ХЛ) сироватки крові за Е.П. Сидорик [9] на хемілюмінометрі Emilite-1105 і рівня ФНП- α та ІЛ-6 у сироватці крові за допомогою сертифікованих в Україні наборів ТОВ «Укрмед-Дон» на імуноферментному аналізаторі Stat Fax 2100 (США).

Медико-статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета статистичних програм Statistica 8.0, Microsoft Excel 2003 у середовищі Windows 7 [3].

Результати та їх обговорення

При аналізі інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ) у сироватці крові у хворих на ОЗ, поєднану з малою активністю ХГС, при гострій інтоксикації (ГІ), нами встановлено, що її рівень перевищує показники донорів в 2,8 раза ($Me = 6,75 \pm 0,43 \text{ ум.од.} \times 10^{-2}$; $2,4 \pm 0,20 \text{ ум.од.} \times 10^{-2}$ відповідно; $P < 0,001$ за Mann — Whitney), що свідчить про помірне зростання інтенсивності перекисного окислення ліпідів у сироватці крові при малій активності гепатиту в періоді ГІ (табл. 1).

У ранньому абстинентному періоді має місце вірогідне збільшення рівня СХЛ до $10,05 \pm 0,75 \text{ ум.од.} \times 10^{-2}$, що перевищує рівень СХЛ періоду ГІ у 1,5 раза ($P < 0,002$ за Wilcoxon) і в 4,2 раза — показники донорів ($P < 0,001$ за Mann — Whitney) (табл. 1, 2).

У періоді пізньої абстиненції (ПАП) активність процесів ПОЛ досягає максимального значення $12,75 \pm 0,88 \text{ ум.од.} \times 10^{-2}$, що вірогідно вище за показники РАП ($P < 0,0085$ за Wilcoxon) (табл. 2). При аналізі показників СХЛ у періоді ремісії нами встановлено, що після проведення комплексного лікування пацієнти з ОЗ, поєднаною з малою активністю ХГС, мають хемілюмінесцентні ознаки зниження інтенсивності ПОЛ у сироватці крові, зокрема зниження інтенсивності СХЛ до $6,40 \pm 0,71 \text{ ум.од.} \times 10^{-2}$, що вірогідно нижче за показники ПАП ($P < 0,001$ за Wilcoxon) (табл. 2, рис. 1).

Аналізуючи інтенсивність СХЛ у хворих на ОЗ із помірною активністю ХГС, ми встановили, що в періоді ГІ цей показник ($9,30 \pm 0,69 \text{ ум.од.} \times 10^{-2}$) перевищує рівень СХЛ донорів в 3,9 раза ($P < 0,001$ за Mann — Whitney). При помірній активності ХГС у хворих на ОЗ СХЛ досягає максимального значення в ранньому абстинентному періоді ($14,80 \pm 0,93 \text{ ум.од.} \times 10^{-2}$), зберігаючи її високий рівень у періоді пізньої абстиненції ($13,40 \pm 0,78 \text{ ум.од.} \times 10^{-2}$) ($P < 0,0084$ за Wilcoxon) та ремісії ($11,50 \pm 1,02 \text{ ум.од.} \times 10^{-2}$) ($P > 0,2603$ за Wilcoxon) (табл. 3).

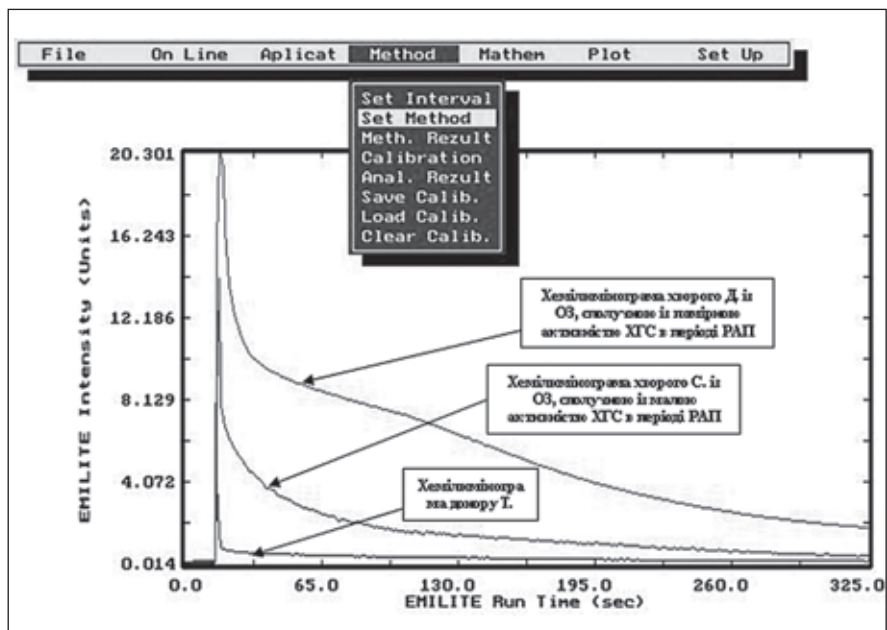


Рисунок 1. Перекисні хемілюмінограми хворих на опіюїдну залежність із коморбідною малою та помірною активністю хронічного гепатиту С

Таблиця 1. Показники переокис-індукованої хемілюмінесценції сироватки крові хворих на опіюїдну залежність

Показники	Донори (n = 52)	Період гострої інтоксикації (n = 87)	Ранній абстинентний період (n = 87)	Пізній абстинентний період (n = 87)	Період ремісії (n = 87)
СХЛ сироватки донорів (ум.од. × 10 ⁻²)	2,4 ± 0,20 (0,20–5,60) (1,50–3,30)				
СХЛ сироватки в групі хворих на ОЗ, поєднану з малою активністю ХГС (ум.од. × 10 ⁻²)		6,75 ± 0,43* (0,50–11,90) (4,90–8,70)	10,05 ± 0,75* (0,80–18,80) (7,40–12,70)	12,75 ± 0,88* (1,70–22,00) (8,00–16,40)	6,40 ± 0,71* (0,00–18,00) (4,10–10,00)
СХЛ сироватки в групі хворих на ОЗ, поєднану з помірною активністю ХГС (ум.од. × 10 ⁻²)		9,30 ± 0,69** (3,10–16,30) (8,20–11,70)	14,80 ± 0,93** (5,30–25,20) (11,60–17,20)	13,40 ± 0,78* (7,10–21,30) (10,70–15,90)	11,50 ± 1,02** (1,40–18,60) (5,90 ± 14,00)
ІХЛ сироватки донорів (ум.од.)	4,1 ± 0,36 (1,20–7,40) (2,15–5,55)				
ІХЛ сироватки в групі хворих на ОЗ, поєднану з малою активністю ХГС (ум.од.)		13,05 ± 0,86* (1,80–23,60) (8,00–15,70)	13,05 ± 0,74* (3,50–20,80) (9,50–16,00)	14,90 ± 0,96* (7,40–29,00) (11,40–19,00)	11,95 ± 0,68* (1,80–17,90) (8,80–14,20)
ІХЛ сироватки в групі хворих на ОЗ, поєднану з помірною активністю ХГС (ум.од.)		16,20 ± 1,37** (3,50–33,20) (13,80–19,00)	19,90 ± 0,80** (13,00–24,90) (16,00–22,80)	17,70 ± 0,93** (5,30–26,20) (15,30–20,60)	17,30 ± 1,30** (6,60–28,60) (12,60–20,10)
Площа ХЛ сироватки донорів (ум.од.)	57,9 ± 5,1 (15,70–135,30) (39,75–88,10)				
Площа ХЛ сироватки в групі хворих на ОЗ, поєднану з малою активністю ХГС (ум.од.)		171,85 ± 10,98* (36,10–304,30) (121,60–218,20)	186,95 ± 11,30* (37,50–309,00) (159,90–244,50)	211,55 ± 13,55* (67,00–411,80) (167,00–281,60)	150,85 ± 14,53* (29,60–393,00) (121,50–235,90)
Площа ХЛ сироватки в групі хворих на ОЗ, поєднану з помірною активністю ХГС (ум.од.)		285,70 ± 14,42** (154,40–439,90) (246,80–324,80)	328,20 ± 16,28** (196,40–503,30) (300,20–400,10)	320,70 ± 8,69** (246,40–419,90) (300,30–349,60)	313,40 ± 11,00** (190,80–433,00) (284,40–351,10)

Примітки: значення груп подані як медіана (Me) та її похибка (mMe) (Me ± mMe); у дужках поряд зі значенням медіани (Me) вказані мінімальні та максимальні значення у вибірках (Min-Max) та 25–75% квартиль (Q25–Q75); * – при P < 0,001 за Mann – Whitney щодо показників донорів; # – при P < 0,02 за Mann – Whitney щодо показників хворих на ОЗ, поєднану з малою активністю ХГС.

Таблиця 2. Результати міжгрупового аналізу Wilcoxon показників хемілюмінесценції сироватки крові в динаміці перебігу опіюїдної залежності, поєднану з малою активністю хронічного гепатиту С

Показники	Вірогідність між показниками ГІ та РАП	Вірогідність між показниками РАП та ПАП	Вірогідність між показниками ПАП та ПР
Спонтанна хемілюмінесценція	< 0,002	< 0,0085	< 0,001
Індукована хемілюмінесценція	> 0,6984	> 0,1202	< 0,007
Площа хемілюмінограми	> 0,0617	< 0,0376	< 0,0208

Примітки (тут і в табл. 3): ГІ – період гострої інтоксикації; РАП – ранній абстинентний період; ПАП – пізній абстинентний період; ПР – період ремісії.

Таблиця 3. Результати міжгрупового аналізу Wilcoxon показників хемілюмінесценції сироватки крові в динаміці перебігу опіюїдної залежності, поєднану з помірною активністю хронічного гепатиту С

Показники	Вірогідність між показниками ГІ та РАП	Вірогідність між показниками РАП та ПАП	Вірогідність між показниками ПАП та ПР
Спонтанна хемілюмінесценція	< 0,001	< 0,0084	> 0,2603
Індукована хемілюмінесценція	< 0,0227	> 0,1891	> 0,6671
Площа хемілюмінограми	< 0,0033	> 0,2278	> 0,2419

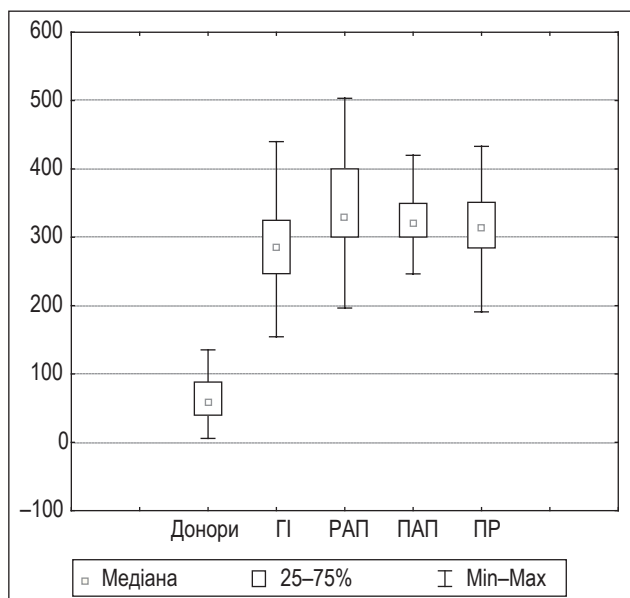


Рисунок 2. Динаміка показників площі перекис-індукованої хемілюмінограми сироватки крові хворих на опіоїдну залежність, поєднану з помірною активністю ХГС

Порівнюючи показники СХЛ між групами хворих із різною активністю коморбідного ХГС, ми встановили, що в усі періоди, окрім ПАП, показники СХЛ є вищими при помірній активності гепатиту ($P < 0,02$ за Mann — Whitney) (табл. 1).

Під час аналізу піку ІХЛ, що відображає вміст прооксидантних речовин у сироватці крові, нами встановлено, що при малій активності коморбідного ХГС у періоді ГІ, РАП, ПАП рівень ІХЛ ($13,05 \pm 0,86$ ум.од.; $13,10 \pm 0,74$ ум.од.; $14,90 \pm 0,96$ ум.од. відповідно) був вірогідно підвищеним до показників донорів ($P < 0,001$ за Mann — Whitney) і практично не змінювався в динаміці хвороби ($P > 0,6984$ за Wilcoxon між ГІ — РАП; $P > 0,1202$ за Wilcoxon між РАП — ПАП). У періоді ремісії відбувається зниження інтенсивності ІХЛ до $11,95 \pm 0,68$ ум.од., що вірогідно нижче за показники ПАП ($P < 0,007$ за Wilcoxon) і перевищує рівень ІХЛ донорів у 2,9 раза ($P < 0,001$ за Mann — Whitney) (табл. 1, 3).

Максимальний вміст прооксидантних речовин у сироватці крові хворих на ОЗ, поєднану з помірною активністю гепатиту, має місце в періоді РАП ($19,90 \pm 0,80$ ум.од.) і зберіга-

ється на високому рівні в ПАП ($17,70 \pm 0,93$ ум.од.; $P > 0,1891$ за Wilcoxon між РАП — ПАП) та ПР ($17,30 \pm 1,30$ ум.од.; $P > 0,6671$ за Wilcoxon між ПАП — ПР) (табл. 3).

Порівнюючи показники ІХЛ між групами хворих із малою та помірною активністю ХГС, ми встановили, що в усі періоди хвороби при помірній активності гепатиту вміст прооксидантних речовин у сироватці крові більший, ніж при малій активності ХГС ($P < 0,02$ за Mann — Whitney) (табл. 1).

При оцінці площі перекис-індукованої хемілюмінограми (ХЛГ) як показника, що відображає співвідношення процесів ПОЛ та антиоксидантного захисту сироватки крові, нами встановлено, що у хворих на ОЗ, поєднану з малою активністю ХГС, цей показник при ГІ ($171,85 \pm 10,98$ ум.од.) та РАП ($186,95 \pm 11,30$ ум.од.; $P > 0,0617$ за Wilcoxon між ГІ — РАП) вірогідно перевищує рівень донорів у 3,0 і 3,2 раза відповідно ($P < 0,001$ за Mann — Whitney) (табл. 1). При пізній абстиненції площа ХЛГ досягає свого максимуму — $211,55 \pm 13,55$ ум.од., що вірогідно вище за показник РАП ($P < 0,0376$ за Wilcoxon) та перевищує площу ХЛГ донорів у 3,7 раза ($P < 0,001$ за Mann — Whitney). У періоді ремісії при малій активності коморбідного ХГС відбувається значне зниження цього показника до $150,85 \pm 14,53$ ум.од. ($P < 0,0208$ за Wilcoxon між ПАП — ПР) (табл. 3).

Інша динаміка площі перекис-індукованої хемілюмінограми спостерігається при помірній активності коморбідного ХГС. Свого максимуму площа ХЛГ досягає в ранній абстиненції ($328,30 \pm 16,28$ ум.од.) та зберігає значно підвищений рівень у пізній абстиненції ($320,70 \pm 8,69$ ум.од.; $P > 0,2278$ за Wilcoxon між РАП — ПАП) та періоді ремісії ($313,40 \pm 11,00$ ум.од.; $P > 0,2419$ за Wilcoxon між ПАП — ПР) (рис. 2).

Порівнюючи площу ХЛГ, ми встановили, що при помірній активності ХГС у всі періоди ОЗ цей показник був вірогідно вищий, ніж при малій активності гепатиту, що свідчить про зниження буферної антиоксидантної ємності сироватки крові ($P < 0,001$ за Mann — Whitney) та значне зсув балансу ПОЛ — АОЗ до зменшення АОЗ при помірній активності ХГС (табл. 4).

При непараметричному кореляційному аналізі Спірмена між вмістом ФНП- α та показниками перекис-індукованої ХЛ сироватки крові донорів вірогідних корелятивних зв'язків між цими ознаками встановлено не було

Таблиця 4. Результати непараметричного кореляційного аналізу Спірмена між концентрацією фактора некрозу пухлини альфа та показниками перекис-індукованої хемілюмінесценції сироватки крові у хворих на опіоїдну залежність, поєднану з ХГС із малою активністю

Показники	Донори (n = 52)	Період гострої інтоксикації (n = 54)	Ранній абстинентний період (n = 54)	Пізній абстинентний період (n = 54)	Період ремісії (n = 54)
Спонтанна хемілюмінесценція (ум.од. $\times 10^{-2}$)	$-0,141$ $> 0,319$	$+0,360$ $< 0,007$	$+0,524$ $< 0,001$	$+0,323$ $> 0,103$	$+0,224$ $> 0,210$
Індукована хемілюмінесценція (ум.од.)	$+0,151$ $> 0,287$	$+0,277$ $> 0,092$	$+0,482$ $< 0,002$	$+0,405$ $< 0,0024$	$+0,236$ $> 0,086$
Площа хемілюмінограми (ум.од.)	$+0,215$ $> 0,125$	$+0,200$ $> 0,146$	$+0,469$ $< 0,003$	$+0,393$ $< 0,0032$	$+0,083$ $> 0,551$

Примітка (тут і в табл. 5–7). У чисельнику вказаний міжознаковий коефіцієнт кореляції Спірмена, в знаменнику — похибка цього коефіцієнту. Жирним шрифтом вказані вірогідні коефіцієнти кореляції Спірмена, які мають похибку $P < 0,05$.

Таблиця 5. Результати непараметричного кореляційного аналізу Спірмена між концентрацією фактора некрозу пухлини альфа та показниками перекис-індукованої хемілюмінесценції сироватки крові у хворих на опіюдану залежність, поєднану з ХГС із помірною активністю

Показники	Донори (n = 52)	Період гострої інтоксикації (n = 33)	Ранній абстинентний період (n = 33)	Пізній абстинентний період (n = 33)	Період ремісії (n = 33)
Спонтанна хемілюмінесценція (ум.од. $\times 10^{-2}$)	-0,141 > 0,319	+0,517 < 0,002	+0,679 < 0,001	+0,821 < 0,001	+0,460 < 0,0071
Індукована хемілюмінесценція (ум.од.)	+0,151 > 0,287	+0,340 > 0,053	+0,583 < 0,004	+0,436 < 0,0112	+0,429 < 0,0128
Площа хемілюмінограми (ум.од.)	+0,215 > 0,125	+0,423 < 0,014	+0,525 < 0,0017	+0,808 < 0,001	+0,237 > 0,184

($R_{\text{ФНП-}\alpha - \text{СХЛ}} = -0,141$ ($P > 0,319$); ($R_{\text{ФНП-}\alpha - \text{ІХЛ}} = +0,151$ ($P > 0,287$); ($R_{\text{ФНП-}\alpha - \text{площа ХЛГ}} = +0,215$ ($P > 0,125$)).

При малій активності коморбідного ХГС у хворих на ОЗ вірогідні корелятивні зв'язки між умістом ФНП- α в сироватці крові і рівнем СХЛ, який відображає інтенсивність ПОЛ, спостерігались при ГІ ($R = +0,360$; $P < 0,007$) та ранній абстиненції ($R = +0,524$; $P < 0,001$). У пізньому абстинентному періоді ($R = +0,323$; $P > 0,103$) та періоді ремісії ця кореляція суттєво знижувалась до $R = +0,224$ ($P > 0,210$) у періоді ремісії (табл. 4, рис. 3).

При аналізі впливу ФНП- α на рівень перекис-індукованої ХЛ, що відображає вміст прооксидантних речовин у сироватці крові, нами встановлено, що при малій активності коморбідного ХГС вірогідна помірна кореляція між цими показниками має місце в періоді ранньої ($R = +0,482$; $P < 0,002$) та пізньої абстиненції ($R = +0,405$; $P < 0,0024$) (табл. 4).

Вивчаючи вплив рівня сироваткового ФНП- α на площу хемілюмінограми при малій активності ХГС у хворих на ОЗ, ми встановили, що вірогідні корелятивні зв'язки мають місце в ранній ($R = +0,469$; $P < 0,003$) та пізній абстиненції ($R = +0,393$; $P < 0,0032$) вірогідно знижуючись у періоді ремісії до $R = +0,083$ ($P < 0,551$) (табл. 4).

При порівнянні корелятивних зв'язків між ФНП- α та показниками перекис-індукованої ХЛ сироватки крові при помірній активності ХГС у хворих на ОЗ нами встановлено, що інтенсивність ПОЛ значно більшою мірою корелює з рівнем ФНП- α в усі періоди ОЗ, ніж при малій активності гепатиту.

Так, при ГІ коефіцієнт R дорівнює $+0,517$ ($P < 0,002$), у ранній абстиненції — $R = +0,679$ ($P < 0,001$), досягає максимуму в пізній абстиненції — $R = +0,821$ ($P < 0,001$) і знижується в періоді ремісії, зберігаючи вірогідні корелятивні зв'язки ($R = +0,460$; $P < 0,0071$) (табл. 5, рис. 3).

Кореляція концентрації ФНП- α з умістом прооксидантних речовин, які визначаються за рівнем ІХЛ сироватки крові, в ранньому та пізньому абстинентному періодах не відрізнялась від коефіцієнтів кореляції групи з малою активністю ХГС ($R = +0,583$; $P < 0,004$ та $R = +0,436$; $P < 0,0112$ відповідно). Проте в періоді ремісії на відміну від групи з малою активністю ХГС спостерігається збереження підвищеного корелятивного зв'язку між ФНП- α та ІХЛ ($R = +0,429$; $P < 0,0128$) (табл. 5).

Під час аналізу впливу ФНП- α на баланс ПОЛ — АОЗ, що визначався площею перекис-індукованої ХЛГ, нами

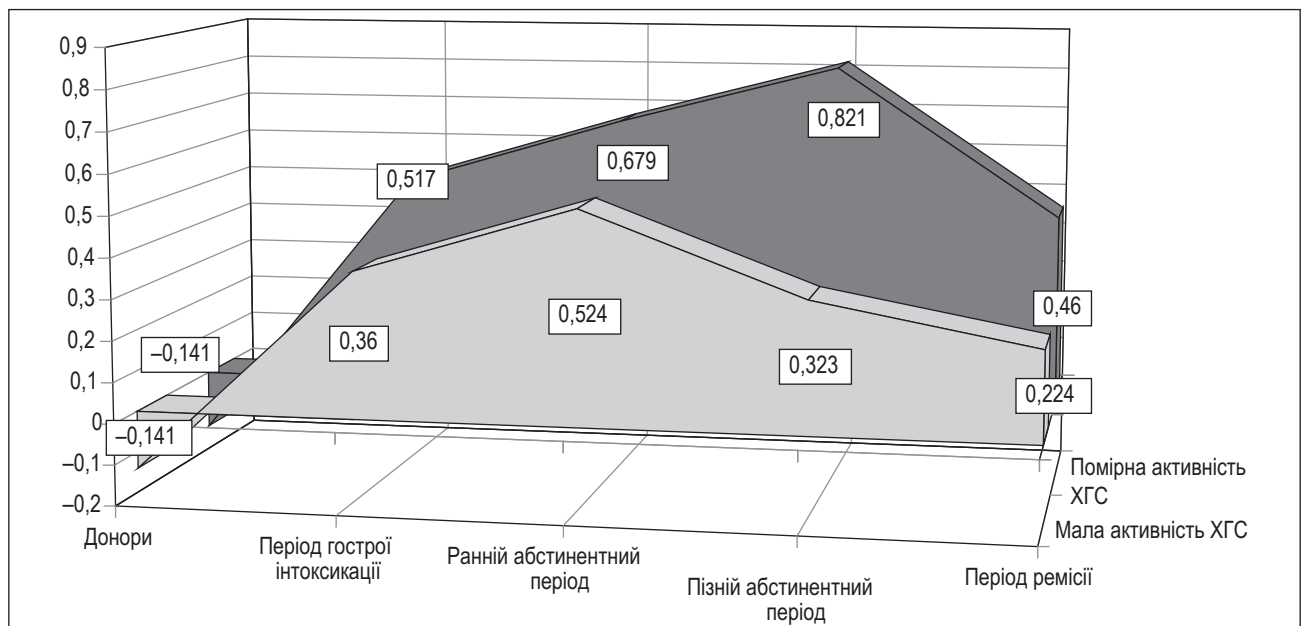


Рисунок 3. Коефіцієнт кореляції Спірмена між концентрацією фактора некрозу пухлини альфа та спонтанною хемілюмінесценцією сироватки крові у хворих на опіюдану залежність, поєднану з хронічним гепатитом С із різною активністю гепатиту

Таблиця 6. Результати непараметричного кореляційного аналізу Спірмена між концентрацією фактора інтерлейкіну-6 та показниками перекис-індукованої хемілюмінесценції сироватки крові у хворих на опіюїдну залежність, поєднану з ХГС із малою активністю

Показники	Донори (n = 52)	Період гострої інтоксикації (n = 54)	Ранній абстинентний період (n = 54)	Пізній абстинентний період (n = 54)	Період ремісії (n = 54)
Спонтанна хемілюмінесценція (ум.од. $\times 10^{-2}$)	-0,096 > 0,500	+0,198 > 0,151	+0,236 > 0,085	+0,277 < 0,042	+0,154 > 0,265
Індукована хемілюмінесценція (ум.од.)	-0,226 > 0,108	+0,263 > 0,055	+0,336 < 0,013	+0,468 < 0,001	+0,200 > 0,147
Площа хемілюмінограми (ум.од.)	-0,013 > 0,925	+0,076 > 0,587	+0,406 < 0,002	+0,443 < 0,008	+0,242 > 0,077

встановлено, що при помірній активності супутнього ХГС вірогідні корелятивні зв'язки мали місце між цими показниками в гострій фазі інтоксикації ($R = +0,423$; $P < 0,0140$) (табл. 5).

Коефіцієнт кореляції поступово зростає в ранній абстиненції ($R = +0,525$; $P < 0,0017$) і досягає свого максимуму в пізньому абстинентному періоді ($R = +0,808$; $P < 0,001$), що вірогідно вище ніж при наявності супутнього ХГС із малою активністю.

При аналізі впливу прозапального цитокіну ІЛ-6 на показники ХЛ у хворих з ОЗ, поєднану з ХГС малої активності, вірогідні корелятивні зв'язки мали місце тільки в ранньому та пізньому абстинентному періоді з індукованою ХЛ ($R = +0,336$; $P < 0,013$; $R = +0,468$; $P < 0,001$ та площею ХЛГ ($R = +0,406$; $P < 0,002$; $R = +0,443$; $P < 0,008$) (табл. 6).

Проте помірна активність ХГС, як коморбідний фактор ОЗ, обумовила значне зростання коефіцієнтів кореляції між вмістом ІЛ-6 та показниками ХЛ. Зокрема, практично в усі періоди хвороби коефіцієнт кореляції із СХЛ був вірогідно підвищеним і поступово зростав у фазі П від $R = +0,362$ ($P < 0,039$) до $R = +0,480$ ($P < 0,0050$) у ранній абстиненції і $R = +0,724$ ($P < 0,001$) у пізньому абстинентному періоді. У ремісії мало місце незначне зниження впливу ІЛ-6 на інтенсивність ПОЛ у сироватці крові до $R = +0,448$ ($P < 0,009$) (табл. 7).

Прозапальний цитокін ІЛ-6 при помірній активності супутнього ХГС у хворих на ОЗ індукував зростання вмісту прооксидантних речовин у сироватці крові в ранній абстиненції ($R = +0,740$; $P < 0,001$), пізньому абстинентному періоді ($R = +0,492$; $P < 0,0036$) та періоді ремісії ($R = +0,441$; $P < 0,010$) (табл. 7).

При помірній активності коморбідного ХГС мав місце вірогідний вплив ІЛ-6 на баланс ПОЛ — АОЗ, що значно перевищував коефіцієнт кореляції при малій активності гепатиту, зокрема при гострій інтоксикації ($R = +0,436$;

$P < 0,011$; $R = +0,076$; $P > 0,587$ відповідно), ранній ($R = +0,759$; $P < 0,001$; $R = +0,406$; $P < 0,002$ відповідно) та пізній абстиненції ($R = +0,801$; $P < 0,001$; $R = +0,443$; $P < 0,008$ відповідно) (табл. 6, 7).

Аналізуючи поєднаний вплив ФНП- α та ІЛ-6 на показники перекис-індукованої хемілюмінесценції сироватки крові у хворих на ОЗ, коморбідну із ХГС, ми встановили найбільший поєднаний позитивний вплив цих прозапальних цитокінів на площу ХЛГ, що відбувався переважно в ранньому та пізньому абстинентному періодах (рис. 4).

ВИСНОВКИ

1. Рівень спонтанної хемілюмінесценції, що відображає інтенсивність перекисного окислення ліпідів в сироватці крові, у хворих на опіюїдну залежність, поєднану з помірною активністю хронічного гепатиту С, вірогідно більший, ніж при малій активності в періодах гострої інтоксикації ($9,30 \pm 0,69$ ум.од. $\times 10^{-2}$; $P < 0,001$ за Mann — Whitney), ранній абстиненції ($14,80 \pm 0,93$ ум.од. $\times 10^{-2}$; $P < 0,001$ за Mann — Whitney) та ремісії ($11,50 \pm 1,02$ ум.од. $\times 10^{-2}$; $P < 0,0010$ за Mann — Whitney) і досягає максимального значення в періоді ранньої абстиненції.

2. Опіюїдна залежність, поєднана з помірною активністю хронічного гепатиту С, також супроводжується динамічним зростанням у сироватці крові вмісту прооксидантних речовин, що верифікується збільшенням індукованої хемілюмінесценції до $19,90 \pm 0,80$ ум.од. у періоді ранньої абстиненції та збереженням високого рівня ІХЛ у пізній абстиненції ($17,70 \pm 0,93$ ум.од.; $P > 0,1891$ за Wilcoxon) та періоді ремісії ($17,30 \pm 1,30$ ум.од.; $P > 0,6671$ за Wilcoxon). У всі періоди опіюїдної залежності рівень індукованої хемілюмінесценції при помірній активності гепатиту вірогідно перевищував показники групи з малою активністю ХГС ($P < 0,001$ за Mann — Whitney).

Таблиця 7. Результати непараметричного кореляційного аналізу Спірмена між концентрацією фактора інтерлейкіну-6 та показниками перекис-індукованої хемілюмінесценції сироватки крові у хворих на опіюїдну залежність, поєднану з ХГС із помірною активністю

Показники	Донори (n = 52)	Період гострої інтоксикації (n = 33)	Ранній абстинентний період (n = 33)	Пізній абстинентний період (n = 33)	Період ремісії (n = 33)
Спонтанна хемілюмінесценція (ум.од. $\times 10^{-2}$)	-0,096 > 0,500	+0,362 < 0,039	+0,480 < 0,005	+0,724 < 0,001	+0,448 < 0,009
Індукована хемілюмінесценція (ум.од.)	-0,226 > 0,108	+0,278 > 0,117	+0,740 < 0,001	+0,492 < 0,0036	+0,441 < 0,010
Площа хемілюмінограми (ум.од.)	-0,013 > 0,925	+0,436 < 0,011	+0,759 < 0,001	+0,801 < 0,001	+0,253 > 0,1560

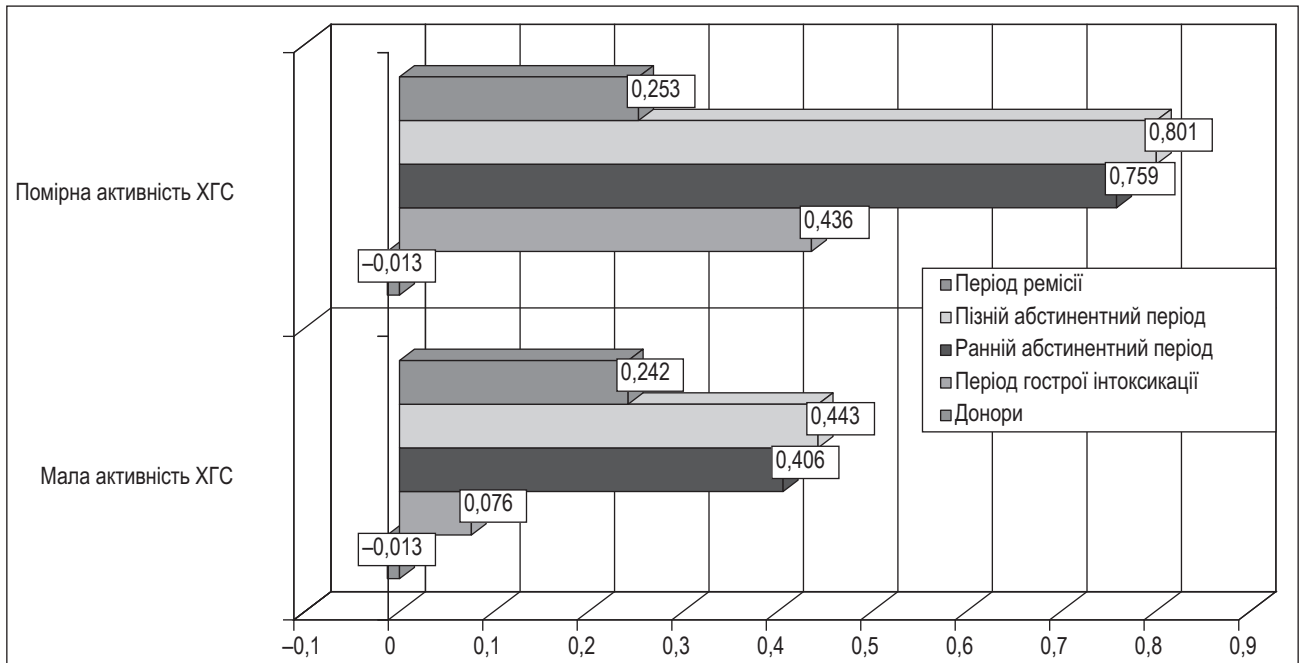


Рисунок 4. Коефіцієнт кореляції Спірмена між концентрацією інтерлейкіну-6 та площею хемілюмінограми сироватки крові у хворих на опіоїдну залежність, поєднану з хронічним гепатитом С із різною активністю гепатиту

3. При динамічній оцінці співвідношення ПОЛ — АОЗ за результатами визначення площі перекис-індукованої хемілюмінограми встановлено, що при помірній активності коморбідного ХГС площа хемілюмінограми досягає свого максимуму в ранній абстиненції ($328,30 \pm 16,28$ ум.од.) та зберігає значно підвищений рівень у пізній абстиненції ($320,70 \pm 8,69$ ум.од.; $P > 0,2278$ за Wilcoxon між РАП — ПАП) та періоді ремісії ($313,40 \pm 11,00$ ум.од.; $P > 0,2419$ за Wilcoxon між ПАП — ПР), перевищуючи параметри групи з малою активністю в усі періоди хвороби ($P < 0,001$ за Mann — Whitney).

4. При оцінці кореляції сироваткового рівня ФНП- α із показниками перекис-індукованої ХЛ нами встановлено, що помірна активність коморбідного хронічного гепатиту С у порівнянні з малою активністю гепатиту обумовлює більш значний вплив цього прозапального цитокіну на інтенсивність перекисного окислення ліпідів і зсув балансу ПОЛ — АОЗ до активації ПОЛ у ранній ($R = +0,679$; $P < 0,001$; $R = +0,525$; $P < 0,0017$ відповідно) та пізній абстиненції ($R = +0,821$; $P < 0,001$; $R = +0,808$; $P < 0,001$ відповідно).

5. При помірній активності коморбідного ХГС у хворих на ОЗ інтерлейкін-6 має найбільший вплив на зростання вмісту прооксидантних речовин у сироватці крові в ранній абстиненції ($R = +0,740$; $P < 0,001$), зростання активності ПОЛ у ранній та пізній абстиненції ($R = +0,480$; $P < 0,005$; $R = +0,724$; $P < 0,001$ відповідно), вірогідний зсув балансу ПОЛ — АОЗ у бік активації ПОЛ у ранній ($R = +0,759$; $P < 0,001$) та пізній абстиненції ($R = +0,801$; $P < 0,001$).

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку

У подальших дослідженнях доцільною була б розробка методів корекції метаболічних та імунологічних зсувів у хворих на опіоїдну залежність, у тому числі з коморбідним хронічним гепатитом С.

Список літератури

1. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / Под ред. акад. АМН Украины Ю.А. Зозули. — К.: Черновильинтеринформ, 1997. — 257 с.
2. Битенский В.С. Современные аспекты патогенеза психических и наркологических заболеваний / Битенский В.С., Мельник Э.В. // Вісник психічного здоров'я. — 2001. — № 3. — С. 20-23.
3. Боровников В.П., Боровников И.П. Statistica — статистический анализ и обработка данных в среде Windows. — М.: Информационно-издательский дом «Филин», 1997. — 608 с.
4. Бондаренко А.М. Особенности патогенеза та терапії парентеральных вирусных гепатитов у хворих, які вживають наркотики: дис... д-ра мед. наук: 14.01.13 / Институт епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського. — К., 2005. — 42 с.
5. Дранник Г.Н. / Клиническая иммунология и аллергология / Дранник Г.Н. — Одесса: Астропринт, 1999. — 604 с.
6. Линский И.В. Метод и результаты реконструкции динамики распространения опиомании в Украине в период с 1981 по 1998 гг. / Линский И.В. // Таврический журнал психиатрии. — 1999. — Т. 3, № 4. — С. 77-84.
7. Минко А.И. Наркология / Минко А.И., Линский И.В. — М.: Эксмо, 2004. — 2 изд., испр. и доп. — 736 с.
8. Мішєв В.Д. Психічні та поведінкові розлади внаслідок вживання опіоїдів: клініка, діагностика, терапія. — Львів: Видавництво Мс, 2005. — 200 с.
9. Сидорик Е.П., Баглей Е.А., Данко М.И. Биохимилуминесценция клеток при опухолевом процессе. — К.: Наук. думка, 1989. — 219 с.
10. Сосин И.К. Наркология (монография) / Сосин И.К., Чуев Ю.Ф. — Х.: Коллегиум, 2005. — 800 с.
11. Сосин И.К. Диагностическая значимость функциональных проб печени при наркозависимых токсических гепатитах / Сосин И.К., Чуев Ю.Ф., Задорожная Т.К. // Современные проблемы

диагностики и терапии гепатитов. — Прил. к журн. *School of Fundamental Medicine Journal*. — December, 1999. — Vol. 5, № 2. — X., 2000. — С. 128-132.

12. Сосин И.К. Реографический мониторинг функционального состояния печени при хронической интоксикации психоактивными веществами / Сосин И.К., Сема В.И. // Проблемы клініки, діагностики та терапії гепатитів: Зб. праць наук.-практ. конф. — X., 2005. — С. 206-208.

13. Царегородцева Т.М. / Цитокины в гастроэнтерологии / Царегородцева Т.М., Серова Т.И. — М.: Анахарсис, 2003. — 96 с.

14. Kuang Y.M. Changes of the immune cells, cytokines and growth hormone in teenager drug addicts / Kuang Y.M., Zhu Y.C., Kuang Y.,

Sun Y., Hua C. // *Xi Bao Yu Fen Zi*. — 2007 Sep. — 23(9). — P. 821-823.

15. Schäfer A. Psychopathological changes and quality of life in hepatitis C virus-infected, opioid-dependent patients during maintenance therapy / Schäfer A., Wittchen H.U., Backmund M., Soyka M. // *Addiction*. — 2009 Apr. — 104(4). — P. 630-640.

16. Litwin A.H. Successful treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin in a methadone maintenance treatment program / Litwin A.H., Harris K.A. Jr, Nahvi S., Zamor P.J., Soloway I.J. // *J. Subst. Abuse. Treat.* — 2009 Jul. — 37(1). — P. 32-40.

Отримано 03.09.13 □

Овчаренко Н.А., Пинский Л.Л., Сосин И.К.,
Казакова С.Е., Радченко Т.М.

ГУ «Луганский государственный медицинский
университет»

Харьковская академия последипломного образования

Ovcharenko M.O., Pinsky L.L., Sosin I.K.,
Kazakova S.Ye., Radchenko T.M.

State Institution «Lugansk State Medical University»

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,
Kharkiv, Ukraine

ВЛИЯНИЕ АКТИВНОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С НА КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ИНТЕНСИВНОСТЬЮ ПЕРЕКИСЬ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ И СОДЕРЖАНИЕМ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

Резюме. Целью исследования стало определение возможных корреляционных связей между содержанием фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкина-6 и показателями перекись-индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) у больных с опиоидной зависимостью (ОЗ) от активности коморбидного хронического гепатита С (ХГС). Обследовано 124 больных с ОЗ (96 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 19 до 48 лет, в том числе 87 больных с коморбидным ХГС (69 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 21 до 48 лет. Установлено, что динамика интенсивности спонтанной, индуцированной хемилюминесценции, площади перекись-индуцированной хемилюминограммы указывает на максимальную активацию процессов перекисного окисления липидов, увеличение содержания прооксидантных веществ, уменьшение буферной антиоксидантной емкости сыворотки крови в раннем абстинентном периоде у больных с опиоидной зависимостью, сочетанной с умеренной активностью гепатита.

При оценке корреляции сывороточного уровня ФНО- α с показателями перекись-индуцированной ХЛ нами установлено, что умеренная активность коморбидного ХГС в сравнении с малой активностью гепатита обуславливает более значимое влияние этого провоспалительного цитокина на интенсивность перекисного окисления липидов и сдвиг баланса «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» (ПОЛ — АОЗ) к активации ПОЛ в ранней ($R = +0,679$; $P < 0,001$; $R = +0,525$; $P < 0,0017$ соответственно) и поздней абстиненции ($R = +0,821$; $P < 0,001$; $R = +0,808$; $P < 0,001$ соответственно). При умеренной активности коморбидного ХГС у больных с ОЗ интерлейкин-6 имеет наибольшее влияние на рост содержания прооксидантных веществ в сыворотке крови в ранней абстиненции ($R = +0,740$; $P < 0,001$), увеличение активности ПОЛ в поздней абстиненции ($R = +0,480$; $P < 0,005$; $R = +0,724$; $P < 0,001$), достоверный сдвиг баланса ПОЛ — АОЗ в сторону активации ПОЛ в ранней ($R = +0,759$; $P < 0,001$) и поздней абстиненции ($R = +0,801$; $P < 0,001$).

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, опиоидная зависимость, хемилюминесценция, цитокины.

INFLUENCE OF CHRONIC HEPATITIS C ACTIVITY ON THE CORRELATION BETWEEN THE INTENSITY OF PEROXID-INDUCED CHEMILUMINESCENCE AND CONCENTRATION OF CYTOKINES IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH OPIOID DEPENDENCE

Summary. The aim of the research is to determinate possible correlations between content of tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukine-6 and indexes of peroxide-induced chemiluminescence (CHL) in patients with opioid dependence (OD) on the activity of comorbid chronic hepatitis C (CHC). We examined 124 patients with OD (96 men and 28 women) in age from 19 to 48 years, including 87 patients with comorbid CHC (69 men and 18 women) aged from 21 to 48 years. It is found that the dynamics of intensity of spontaneous, induced chemiluminescence, area of peroxide-induced chemiluminogram indicates the maximal activation of lipid peroxidation, increase in the content of prooxidant substances, reduction of buffer antioxidant capacity of blood serum in early abstinence period in patients with opioid dependence, associated with mild hepatitis activity.

At the estimation of correlation of TNF- α serum level with the indexes of peroxide-induced CHL, it was set that moderate activity of comorbid CHC in comparison with low activity of hepatitis determines more significant impact of this proinflammatory cytokines on the intensity of lipid peroxidation and shift of balance «lipid peroxidation — antioxidant protection» (LP — AOP) to the activation of LP in early ($R = +0.0679$; $P < 0.0001$; $R = +0.0525$; $P < 0.00017$, respectively) and late abstinence ($R = +0.0821$; $P < 0.0001$; $R = +0.0808$; $P < 0.0001$, respectively). At moderate activity of comorbid CHC in patients with OD, interleukin-6 has the greatest impact on the increase of content of prooxidant substances in the blood serum in early abstinence ($R = +0.0740$; $P < 0.0001$), increase of LP activity in late abstinence ($R = +0.0480$; $P < 0.0005$; $R = +0.0724$; $P < 0.0001$), reliable shift in LP — AOP balance to the LP activation in early ($R = +0.0759$; $P < 0.0001$) and late abstinence ($R = +0.0801$; $P < 0.0001$).

Key words: chronic viral hepatitis C, opioid dependence, chemiluminescence, cytokines.