

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*glomerulonephritis in terminal stage of chronic renal insufficiency it was revealed that 39,8 % patients of dialysis population were infected by hepatitis B, C, virus or their combination. The frequency of acute and chronic forms of hepatitis B in this group of patients was 21,5 %. The*

*frequency of HCV Ab-seropositive patients was 18,3 %. Among them 71,0 % were patients with acute or chronic hepatitis C. The level of infection increases proportionally to the terms of hemodialysis. The article describes the peculiarities of clinical course of virus hepatitis in such patients.*

© Бондаренко А.М., 2004  
УДК 616.89.008.441.13+615.015+616.15:616.36-002

**А.М. Бондаренко**

# **ВПЛИВ АБСТИНЕНЦІЇ НА ЕФЕКТОРНУ ЛАНКУ СИСТЕМИ АДАПТАЦІЇ У НАРКОЗАЛЕЖНИХ ХВОРИХ НА ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ**

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України

*У роботі наведено дані про вплив абстиненції на динаміку рівня кортизолу в крові наркозалежних хворих на парентеральні вірусні гепатити. Показано негативний вплив абстиненції на ефекторну ланку систем адаптації у таких осіб.*

Сьогодні в усьому світі відзначається неухильний ріст числа осіб, які парентерально вживають наркотики [1, 2]. Наркоманія стала надзвичайно складною не тільки соціальною, але й медичною проблемою. Провідною ланкою, що визначає ступінь і глибину наркотичної метаболічної та психічної залежності, у наркоспоживачів є абстинентний синдром [3, 4]. Відомо, що абстиненція впливає на регуляторну активність усіх систем організму. У першу чергу, це стосується тих функціональних систем і морфологічних структур, на які наркотики впливають безпосередньо, а саме нейрогуморальної ланки регуляції гомеокінезу, що включає гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову, симпатoadреналову та антистресові системи [5]. Дійсно, порушуючи роботу провідних регуляторних систем, абстиненція впливає на патогенез і клініку інтеркурентних захворювань у наркозалежних хворих [4]. Абстиненція нерідко веде до імунодефіциту та септичних ускладнень, судинних і вегетативних кризів, що можуть призвести навіть до загибелі хворого [4].

Маркерними інфекціями наркоманії вже стали вірусні гепатити (ВГ) і ВІЛ-інфекція, а в структурі захворюваності парентеральними ВГ наркоспоживачів становлять вже більше 60 % [1, 6].

Більшість дослідників відзначає, що наркотики мають істотний і безсумнівний вплив на патогенез і клініку ВГ у парентеральних наркоманів, пов'язуючи хвилеподібність, тривалість і тяжкий перебіг гепатитів з токсичністю наркотиків [7, 8]. Однак, незважаючи на провідну роль абстиненції в патогенезі наркоманії, роботи, в яких наведений її вплив на перебіг ВГ, поодинокі [6, 9], а механізми цього впливу взагалі не вивчені. Тому метою дослідження було вивчення впливу абстинентного синдрому у наркоспоживачів з ВГ на активність ефекторної ланки антистресової системи макроорганізму – глюкокортикоїдну активність надниркових залоз, що визначає в цілому сумарну спрямованість і ступінь компенсаторних захисних реакцій макроорганізму у відповідь на вірусну та фармакологічну інвазію та метаболічну залежність.

### **Матеріали і методи**

Обстежено 40 пацієнтів з опійною наркозалежністю та абстинентним синдромом, без клініко-біохімічних ознак гострого чи загострення хронічного ВГ, 22 хворих, що вживають опіати, з тяжким ступенем парентеральних вірусних мікст-гепатитів (В+С, В+D, В+С+D) та 25 клінічно здорових донорів. У 10 осіб з групи хворих на ВГ в гострому періоді недуги розвинулася абстиненція (основна група), а в 12 – перебіг ВГ не ускладнювався абстиненцією (контрольна група). Додаткову контрольну групу склали 15 хворих на хронічний ГС з легким

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

та середнім ступенем тяжкості, які не вживали наркотиків. Всі обстежені – чоловіки віком від 17 до 36 років. Усі групи були репрезентативні за основними параметрами. Більше 95 % пацієнтів вживали сурогати опію, добова доза яких коливалася від 0,5 до 15-25 мл. Тривалість вживання опіатів становила від 3-6 міс. до 10-15 років. Наркоспоживачі з ВГ у зв'язку із загрозою розвитку печінкової енцефалопатії в розпал клінічних проявів гепатиту та абстиненції, а також у стадії ранньої реконвалесценції ВГ і після припинення абстиненції одержували глюкокортикоїди. В основній групі 3 хворих померло.

Визначали рівень кортизолу в крові методом імуноферментного аналізу (набори фірми «Хема-Медика», Росія) на автоматичному ридері «*Hu-man*» (Німеччина). З огляду на максимальну інтенсивність секреції глюкокортикоїдів у кров у ранкові години [10], кров відбирали о 7-й год ранку. Проведено динамічне дослідження – до розвитку абстинентного синдрому, на максимумі клінічних проявів абстиненції і після її припинення. Сироватку крові хворих відбирали протягом 1 год після її забору і заморожували при температурі мінус 27°C. Термін збереження зразків не перевищував 2 міс. Отримані дані оброблені за допомогою методів варіаційної математичної статистики, у тому числі з використанням методів для малих вибірок [11]. При аналізі враховували індивідуальні та середні динамічні показники рівня кортизолу в окремих хворих. Для обробки використані пакети програм *MS Excel (MS Office 2000)* і *Statgrafics*.

### Результати досліджень та їх обговорення

Клінічний досвід показав, що абстиненція впливає на перебіг і вислід ВГ у наркозалежних хворих, уможливаючи розвиток печінкової енцефалопатії й коми [6, 9]. Тому вивчення динаміки глюкокортикоїдної активності надниркових залоз було проведено саме у наркоспоживачів з тяжким ступенем парентеральних ВГ. Цьому сприяв і той факт, що в цій групі хворих у гострий період ВГ нерідко використовують глюкокортикоїди, що безпосередньо діють на провідні ланки патогенезу ВГ і підвищують резервні можливості систем адаптації. Зва-

жаючи на те, що при будь-якому порушенні гомеостазу, у тому числі і при ВГ, відбувається активація ефektorних ланок систем адаптації, а при тяжкому ступені захворювань нерідко відбувається зрив компенсаторних реакцій, додатково вивчали динаміку рівня кортизолу в крові хворих з опійною наркоманією та абстиненцією без клініко-біохімічних ознак гострого чи загострення хронічного ВГ. Отримані дані наведено в таблиці 1.

На тлі абстиненції у наркозалежних хворих з ВГ та осіб без клініко-біохімічних ознак гепатиту підвищується рівень кортизолу, перевищуючи значення у здорових осіб більше ніж у 2-3 рази, залежно від стадії абстинентного синдрому. Так, до розвитку абстиненції в обох групах рівень кортизолу перевищував показники у донорів в 2 рази, але достовірних відмінностей між групами не було. Відзначено достовірне підвищення рівня кортизолу на максимумі клінічних проявів абстиненції в обох групах і його зниження після припинення абстиненції. Однак треба зауважити, що в групі хворих з ВГ у період розпалу хвороби і на максимумі проявів абстинентного синдрому рівень кортизолу в крові був суттєво нижчим, ніж у групі пацієнтів без ознак гепатиту. Необхідно відзначити, що після припинення абстиненції вірогідних відмінностей у групах не виявлено, однак рівень кортизолу в цій стадії залишався підвищеним порівняно зі здоровими особами в 1,4-1,5 рази.

Варто наголосити, що до розвитку абстинентного синдрому, на тлі його клінічних проявів і після припинення абстиненції як у групі хворих на ВГ, так і у наркозалежних пацієнтів без ознак гепатиту рівень кортизолу достовірно перевищував значення у здорових осіб.

Наступним етапом досліджень було порівняння динаміки рівня кортизолу в групі хворих, у яких ВГ перебігав на тлі абстиненції, та у групі наркоспоживачів з ВГ без абстинентного синдрому (табл. 2). Па-

Таблиця 1

Рівень кортизолу в сироватці крові опійних наркоманів з абстинентним синдромом, нмоль/л ( $M \pm 2\sigma$ )

Група	Етапи абстинентного синдрому		
	До розвитку абстиненції	Розпал абстиненції	Ремісія
Наркозалежні хворі без ознак ВГ	609,90±76,15*	838,64±42,94*,**	385,90±87,43***
Хворі на тяжкі ВГ з абстинентним синдромом	526,15±117,34*	638,92±111,25*,**,*	420,51±93,55***
Клінічно здорові особи	277,74±61,19		

Примітки: \* – достовірна різниця порівняно зі здоровими особами ( $P < 0,05$ );

\*\* – між значеннями в рядку ( $P < 0,05$ );

\*\*\* – між значеннями в колонці ( $P < 0,05$ ). Межі фізіологічної норми рівня кортизолу в крові, за даними виробника ІФА-наборів фірми «Хема-Медика», 140-600 нмоль/л.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Рівень кортизолу в сироватці крові у хворих на ВГ, які вживали наркотики ( $M \pm 2\sigma$ )

Група		Рівень кортизолу, нмоль/л		
		До застосування гормонів (гострий період)	На фоні гормонотерапії (гострий період)	Після гормонотерапії (реконвалесценція)
Нарко-залежні особи	з абстинентним синдромом	526,15 $\pm$ 117,34*	638,92 $\pm$ 111,25***	420,51 $\pm$ 93,55***
	без абстинентного синдрому	535,11 $\pm$ 106,93***	285,00 $\pm$ 72,14***	615,43 $\pm$ 119,32***
		Період реактивації ВГ		Реконвалесценція ВГ
Хворі на ХГС, які не вживали наркотиків		206,53 $\pm$ 85,83		344,61 $\pm$ 94,33***
Клінічно здорові особи		277,74 $\pm$ 61,19		

Примітки: \* – достовірна різниця між значеннями у донорів і хворих на ВГ ( $P < 0,05$ );

\*\* – між показниками в рядку ( $P < 0,05$ );

\*\*\* – між показниками в колонці ( $P < 0,05$ ).

цієнти основної та контрольної групи одержували глюкокортикоїди. Розвиток абстинентного синдрому в основній групі відповідав гострому періоду ВГ, а період ранньої реконвалесценції – часу припинення абстинентного синдрому. Тому й збігаються показники основної групи в обох таблицях.

Як в основній, так і в контрольній групах рівень кортизолу суттєво змінювався залежно від періоду ВГ і достовірно перевищував показники здорових осіб. Цікавим виявився той факт, що в наркозалежних хворих на ВГ без ознак абстиненції на тлі терапії глюкокортикоїдами рівень кортизолу нормалізувався і був у 2 рази нижчим від показників основної групи. Крім цього, в період реконвалесценції у контрольній групі рівень кортизолу знову підвищувався, перевищуючи показники гострого періоду і значення в основній групі (у період після припинення абстиненції). У групі хворих на хронічний ГС, які не вживали наркотиків, спостерігалася картина, подібна динаміці рівня кортизолу в контрольній групі. Однак необхідно зазначити, що вірогідної відмінності показників у групі хворих на хронічний ГС від рівня кортизолу у здорових осіб не було.

Слід зазначити, що у 3 хворих основної групи, незважаючи на проведення інтенсивної і моделювальної терапії, розвинулася печінкова кома, яка закінчилася смертю. У цих пацієнтів, навіть на тлі високих доз глюкокортикоїдів, рівень кортизолу в крові на початку гормональної терапії залишався підвищеним, досягаючи 600–610 нмоль/л. Потім він поступово знижувався і вже при розвитку коми досягав нормальних показників. Перед смертю в одній особі відбувся викид кортизолу в кров і його рівень перевищував 1100 нмоль/л.

Треба вказати, що таке підвищення не було пов'язане з проведенням реанімаційних заходів, у комплекс яких входило введення високих доз гідрокортизону, а також з можливою помилкою аналізу (зразок сироватки був досліджений знову в тест-системі іншої серії і показники кортизолу практично не змінилися).

Аналіз клінічних даних показав, що наявність абстиненції вже в період реконвалесценції, на тлі східчастого зниження дози глюкокортикоїдів сприяла розвитку синдрому гормональної відміни. Крім цього необхідно відзначити, що призначення глюкокортикоїдів пом'яксувало клінічні прояви абстинентного синдрому та скорочувало час його припинення. Варто вказати й на те, що використання з замісною метою (замість сурогатів опію) трамадолу як парентерально, так і всередину в дозах, що не перевищують максимально припустимі [12], приводило до швидкого припинення абстиненції. Однак слід зауважити, що зниження фізичної залежності у деяких хворих при використанні трамадолу може супроводжуватися підвищенням психологічної залежності від опіатів, а для припинення абстиненції доза цього препарату повинна бути індивідуальною.

При аналізі отриманих даних стає очевидним, що абстиненція негативно впливає на патогенез ВГ у наркозалежних пацієнтів. У даному випадку це твердження вже базується не тільки на клінічних спостереженнях, а підтверджено даними про вплив абстинентного синдрому на ефекторну ланку системи адаптації. В опійних наркоспоживачів формується жорстка метаболічна залежність від наркотику. У випадку його скасування відбувається зрив регуляції гомеостазу, провідною ланкою яко-

го стали опіати, а наслідком є надмірна активація систем адаптації [4]. Абстиненція призводить до додаткової значної активації глюкокортикоїдної активності надниркових залоз і напруження адаптивних реакцій. Подібна картина відзначається і при ВГ у наркоспоживачів. При розвитку абстиненції на тлі ВГ в осіб, які вживають опіати, сумація активізувальної дії патологічного процесу при ВГ та абстиненції може призвести до надмірної активації системи адаптації, наслідком чого може бути зрив пристосувальних реакцій і система функціонуватиме в стані субкомпенсації або може відбутися декомпенсація з наступним летальним вислідом. Фактичний матеріал, наведений вище, практично цілком це підтверджує, а отримані дані не суперечать основним механізмам діяльності функціональних систем макроорганізму і в першу чергу нейроендокринної [4, 5].

Відсутність достовірної різниці між показниками рівня кортизолу до розвитку абстиненції в групі наркоспоживачів з ВГ і у хворих без ознак гепатиту цілком логічна з огляду на неспецифічність реакцій адаптації. Активацію ефекторної ланки систем адаптації можна пояснити в одному випадку – розвитком патологічного процесу, викликаного вірусами парентеральних гепатитів, у другому – регулярним введенням наркотиків та їх токсичним і медіаторним впливом на органи й системи макроорганізму, що формує стан хронічного стресу, але ще не викликає декомпенсацію адаптивних систем. Можливо, у цьому випадку розвивається субкомпенсація, що не проявляється клінічно і на гормональному рівні регуляції.

Нижчі показники глюкокортикоїдної активності надниркових залоз у розпал абстиненції у хворих на ВГ порівняно з пацієнтами без ознак гепатиту радше пов'язані з тим, що при ВГ абстиненція призводить до додаткової активації антистресових систем, що вже до цього на тлі ВГ тяжкого ступеня і регулярного токсичного впливу наркотиків перебувала на межі резервних можливостей. Тож додаткова і сильна активація, пов'язана з абстиненцією, привела ефекторну ланку адаптивних систем у стан субкомпенсації. Дійсно, це пояснює негативний вплив абстиненції на перебіг ВГ, тому що зниження активності та резервних можливостей адаптивних реакцій завжди пов'язане з ускладненням різних патологічних процесів, а декомпенсація може призвести до летального вислуду [5]. Можливо, зіграло роль і те, що у розпал абстиненції пацієнти з ВГ одержували глюкокортикоїди, застосування яких, як

правило, веде до зниження синтезу ендогенних глюкокортикоїдів [10]. Підтвердженням цьому може бути нормалізація підвищеного рівня кортизолу після застосування глюкокортикоїдів у наркоспоживачів у розпал ВГ, в яких недуга перебігала без ознак абстиненції. У цьому випадку зниження рівня кортизолу на тлі клінічного поліпшення не пов'язане зі зниженням резервних можливостей системи адаптації, а, швидше, обумовлено зменшенням синтезу кортизолу у відповідь на введення екзогенних гормонів. Підвищення глюкокортикоїдної активності надниркових залоз у цих хворих після відміни глюкокортикоїдів можна розцінювати як компенсаторну реакцію системи адаптації з метою відновлення нормальної функції надниркових залоз.

Пояснити, чому абстиненція може призводити до індукції синдрому скасування глюкокортикоїдів при зниженні їх дози, можна тим, що антистресова система під впливом абстинентного синдрому підвищує вимоги до надниркових залоз і потребує від них активації синтезу ендогенних глюкокортикоїдів, синтез яких пригнічений застосуванням екзогенних гормонів за рахунок регуляторного механізму зворотного зв'язку в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі. Внаслідок цього підвищені вимоги до синтезу глюкокортикоїдів надниркові залози не в змозі задовольнити і в результаті виникає синдром відміни глюкокортикоїдів.

Підбиваючи підсумок, необхідно відзначити, що абстиненція у наркозалежних хворих на ВГ серйозно погіршує перебіг недуги та за певних умов може призвести до розвитку печінкової енцефалопатії та летального вислуду. Отже, однією з важливих проблем комплексної терапії ВГ у наркозалежних хворих є запобігання та інтенсивна терапія абстинентного синдрому, в тому числі й замісна (агоністами опіатних рецепторів). З огляду на істотний вплив на систему адаптації у наркоспоживачів з ВГ і її надмірну активацію, а також позитивний вплив на перебіг абстинентного синдрому глюкокортикоїдів, застосування їх у таких пацієнтів можна вважати доцільним. У цьому випадку глюкокортикоїди мають комплексну дію: імуносупресію – необхідну для запобігання імунному та аутоімунному лізису гепатоцитів та гальмування запальної реакції в цілому; зниження навантаження на надниркові залози при підвищенні вимог центральної ланки регуляції гомеостазу до синтезу глюкокортикоїдів за рахунок відшкодування недостатнього рівня ендогенних гормонів.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### Висновки

1. Абстиненція негативно впливає на патогенез ВГ у наркозалежних хворих за рахунок додаткової активації глюкокортикоїдної функції надниркових залоз і зниження резервних можливостей системи адаптації.
2. Запобігання абстиненції та її припинення у хворих на ВГ – необхідна умова комплексної терапії ВГ у наркоспоживачів.
3. У гострий період ВГ при наявності опійної наркозалежності з метою профілактики абстиненції доцільно використовувати замісну терапію фармакологічними агоністами опіатних рецепторів.
4. Абстиненція у наркоспоживачів з ВГ сприяє розвитку синдрому відміни глюкокортикоїдів.
5. Наявність абстиненції у хворих на ВГ є прямим показанням для застосування глюкокортикоїдів.

### Література

1. Gunn R.A., Murray P.J., Ackers M.L. et al. Screening for chronic hepatitis B and C virus infections in an urban sexually transmitted disease clinic: rationale for integrating services // Sex Transm. Dis. – 2001. – V. 28, N 3. – P. 166-170.
2. Sherlock Sh. Diseases of the liver and biliary system. – 8<sup>th</sup> ed. – Oxford: Blackwell Sci. Publication, 1993. – 749 p.
3. Веселовская Н.В., Коваленко А.Е. Наркотики. – М.: Три-ада-Х, 2000. – 206 с.
4. Мясников Н.К. Патогенетическая фармакотерапия острой фазы абстинентного синдрома при опийной наркомании // Журнал неврологии и психиатрии. – 2001. – № 3. – С. 48-49.
5. Фомин В.В., Козлова С.Н., Князев Ю.А. Гипоталамо-гипофизарная система и иммунный ответ при инфекцион-

ных заболеваниях у детей. – Свердловск: Изд-во Уральского университета, 1991. – 240 с.

6. Бондаренко А.Н. Влияние абстиненции на течение вирусных гепатитов у наркозависимых лиц // Гепатиты в практике терапевта, семейного врача и инфекциониста. Современные методы диагностики и терапии: Матер. науч.-практ. конф. (11-12.03.2003). – Харьков, 2003. – С. 45-49.
7. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: Гэотар-Мед, 1999. – 424 с.
8. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – 2-е изд. – СПб: Теза, 1998. – 332 с.
9. Возіанова Ж.І., Шкурба А.В., Сиротинський В.С., Чуба П.С. Клінічний перебіг гепатиту В і С у хворих, які вживають опіати // Інфекційні хвороби. – 1998. – № 2. – С. 15-17.
10. Березняков И.Г. Глюкокортикоиды: клиническое применение (пособие для врачей). – Харьков: ХИУВ, 1995. – 42 с.
11. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. вузов. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
12. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М.: АстраФармСервис, 2001. – 1536 с.

### INFLUENCE OF ABSTINENCE ON A FINAL WORKING PART OF THE SYSTEM OF ADAPTATION AT THE PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS, USING DRUGS

A.M. Bondarenko

*SUMMARY. The article presents data concerning the influence of abstinence on the changes of cortisol level in blood of the patients with parenteral viral hepatitis, using drugs. The negative influence of the abstinence on a working part of the system of adaptation in such patients is shown.*

© Бялковська-Важеча Й., 2004  
УДК 616.34-022-085.373.3

Й. Бялковська-Важеча

## МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ТЕСТУ ПЛАЗМАТИЧНОГО КЛІРЕНСУ<sup>99m</sup>Tc-HEPIDA ДЛЯ МОНІТОРИНГУ ГОСТРИХ І ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ

Лодзинський медичний університет (Польща)

Печінковий плазматичний кліренс <sup>99m</sup>Tc-HePida (HEPIDA) є високо специфічним і чутливим тестом для оцінки функції печінки. Шляхом дослідження

110 хворих (гострий гепатит В, хронічний активний гепатит, цироз печінки) встановлено, що цей тест ефективний у моніторингу терапії гострого