Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА

«ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

ІМ. Л. В. ГРОМАШЕВСЬКОГО

 АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

### **БІЛА-ПОПОВИЧ ГАННА СЕРГІЇВНА**

 УДК: 616.36-002:616.98-056.83-036-092-08

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ

ТЕРАПІЇ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ В І С У НАРКОСПОЖИВАЧІВ

14.01.13- інфекційні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Дніпропетровській державній медичній академії Міністерства охорони здоров’я України.

|  |  |
| --- | --- |
| **Науковий керівник:** | кандидат медичних наук, доцент **Суременко Микола Степанович**,доцент кафедри інфекційних хвороб Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України. |
| **Офіційні опоненти:**  | доктор медичних наук, професор, член-кореспондент АМН України, заслужений діяч науки і техніки України, **Андрейчин Михайло Антонович,** завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України;доктор медичних наук, доцент**Рябоконь Олена Вячеславівна**, завідувач кафедри інфекційних хвороб зепідеміологією Запорізького державного медичного університету МОЗ України.  |

Захист відбудеться “25” червня 2009 р. об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України” за адресою: вул. Івана Мазепи, 23, м. Київ, 01015.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України” за адресою: вул. М. Амосова, 5, м. Київ, 03038.

Автореферат розісланий “21” травня 2009р.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вчений секретар**спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01,** к. мед. н.  |  | Панасюк О. Л.  |

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Вірусні гепатити (ВГ) у наркоспоживачів є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем у багатьох країнах світу, що обумовлено широким розповсюдженням вживання наркотичних речовин серед молодої працездатної частини населення [Соринсон С.Н., 1997; Андрейчин М.А., 2001; Шахгильдян И. В., 2003; Roy K. at al., 2002; Backmund M. at al., 2003; Judd A. at al., 2005]. Саме ін’єкційні наркоспоживачі є головним джерелом вірусів гепатитів з парентеральним механізмом передачі [Возіанова Ж. І., 1998; Гусев Д. А., 2001; Томилка Г. С., 2001; Шамис М. В., 2001; Чуба П. С., 2002].

Останнім часом з’являється багато досліджень, які присвячені проблемі ВГ у наркоспоживачів, однак клініко-патогенетичні особливості залишаються недостатньо вивченими [Кожевникова Г. М., 2000; Иванова Г.Ф., 2001, Котов С. В., 2003; Srinivas Cheruvu at al., 2007]. Більшість дослідників схиляється до думки про негативний вплив наркотиків, особливо сурогатів опію, на перебіг і прогноз ВГ [Фролов А. Ф., 2002; Клименко Т. В., 2002; Бондаренко А. М., 2005]. Імунологічні ланки патогенезу ВГ на тлі супутнього наркоспоживання, насамперед зміни цитокінового статусу та гуморальної ланки імунної системи, потребують подальшого вивчення. Враховуючи невелику кількість публікацій, що присвячені виявленню особливостей морфологічних змін в печінці при ВГ у наркоспоживачів, та нерідко суперечливі дані сучасної літератури стосовно цього питання [Богомолова И. Н., 2001; Гусев Д. А., 2001; Пермитина М. И., 2001; Бондаренко А. М., 2005], необхідним є з’ясування патогістологічних змін печінки при ВГ у цієї категорії хворих.

У науковій літературі є лише окремі роботи, що присвячені лікуванню ВГ у наркоспоживачів [Иоанниди Е. А., 1999; Бондаренко А. М., 2005]. Вони свідчать про доцільність особливої терапевтичної тактики гепатиту, що пов’язано з необхідністю впливати не тільки на основні патогенетичні ланки ВГ, але й зменшувати негативний вплив токсичних сурогатів на організм [Мусаткина Л. И., 2003; Miller C. L. at al., 2002]. Більшість лікарів вважає за необхідне повне утримання від наркотиків [Майер К. П., 2001; Фролов А. Ф., 2002; Малый В. П., 2005]. Однак це призводить до розвитку абстиненції, яка, у свою чергу, погіршує перебіг ВГ внаслідок негативного впливу на активність антистресових систем, систем протеолізу і антипротеаз, інтерфероногенез [Томилка Г. С., 2001; Бондаренко А. М., 2005]. Замісна терапія токсичних сурогатів опію фармакологічними опіатами, зокрема бупренорфіном, тільки впроваджується в наркологічних клініках, а використання його при ВГ ще не розроблено [Fiellin D. A. et al., 2004; Comer S., 2005; Marsch L. A. et al., 2005].

Враховуючи деякі загальні механізми формування наркотичної та алкогольної залежності, в останні роки з’явились дані про позитивну лікувальну дію у наркоспоживачів, в тому числі при ВГ, препаратів, прямим показанням до застосування яких є алкоголізм і алкогольний абстинентний синдром [Федуняк О. И., 2000; Клячин А. И., 2007]. Одним з таких препаратів є медихронал, який використовується перорально, відноситься до «безрецептурної» групи та здійснює дезінтоксикаційний та метаболічний ефект [Харченко Н. К., 1997; Белая Н. Э. и др., 2007]. З огляду на це, потребує вивчення ефективність комплексного лікування з використанням медихроналу при ВГ у наркоспоживачів.

Всі ці питання обґрунтовують необхідність з’ясування клініко-патогенетичних особливостей ВГ у наркоспоживачів, в тому числі, вивчення цитокінового статусу, гуморальної ланки імунної системи, патогістологічної картини печінки. З огляду на токсичний вплив сурогатів наркотиків, утруднений доступ до периферичних вен наркоспоживачів та необхідність впливу на механізми абстиненції, є доцільним і актуальним пошук нових підходів до оптимізації патогенетичного лікування цієї категорії хворих.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб Дніпропетровської державної медичної академії «Діагностика та лікування хворих на вірусні гепатити поєднаної етіології на тлі токсичних уражень печінки» (державний реєстраційний номер 0106U012182).

**Мета роботи:** виявити клініко-патогенетичні особливості перебігу ВГ В і С у наркоспоживачів та на основі отриманих даних запропонувати шляхи оптимізації патогенетичної терапії.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити клінічні особливості гострих і хронічних ВГ В і С у наркоспоживачів.
2. Виявити особливості цитокінового статусу та гуморальної ланки імунної системи при гострих і хронічних ВГ у наркоспоживачів залежно від тяжкості перебігу та активності патологічного процесу, в тому числі на тлі абстиненції.
3. Дослідити патогістологічні зміни печінки при ВГ у наркоспоживачів.
4. Оцінити ефективність комплексної терапії з використанням медихроналу при ВГ В і С у наркоспоживачів.
5. З’ясувати вплив замісного лікування бупренорфіном на імунний статус наркоспоживачів, хворих на хронічний ВГ В і С.

*Об'єкт дослідження* – гострий і хронічний ВГ В, С та В+С; наркоспоживання; абстинентний синдром.

*Предмет дослідження* – клініко-патогенетичні особливості гострих та хронічних ВГ В, С та В+С у наркоспоживачів; терапевтична ефективність медихроналу при ВГ у наркоспоживачів; замісна терапія бупренорфіном у наркоспоживачів, хворих на хронічний ВГ.

*Методи дослідження.*

Проведено клініко-біохімічні дослідження, визначення серологічних маркерів ВГ методом імуноферментного аналізу (ІФА), детекцію в крові нуклеїнових кислот HCV, HBV методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини. Методом ІФА досліджували вміст у сироватці крові імуноглобулінів (Ig) класів М, G, А; цитокінів: рецепторного антагоністу інтерлейкіну 1 (ІЛ-1 РА), інтерферону γ (ІФН-γ), фактора некрозу пухлин α (ФНП-α) та інтерлейкіну 6 (ІЛ-6). Методом селективної преципітації визначали вміст у сироватці крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Методом імунохроматографічного аналізу виявляли наркотичні речовини (морфін, амфетамін та їх метаболіти) у сечі. Проведено гістологічне дослідження аутопсійного матеріалу печінки померлих. Здійснено статистичну обробку отриманих даних.

**Наукова новизна одержаних результатів.**

З’ясовано особливості перебігу гострих і хронічних ВГ В і С у наркоспоживачів, в тому числі залежно від ступеня тяжкості гострого та активності хронічного гепатиту, на підставі аналізу клініко-біохімічних показників, цитокінового статусу (ІНФ-γ, ФНП-α, ІЛ-6, ІЛ-1 РА) і рівнів ЦІК та імуноглобулінів сироватки крові.

Доведено негативний вплив абстиненції на перебіг ВГ у наркоспоживачів, що підтверджують виявлені зміни імунологічних показників, а саме підвищення концентрації ФНП-α, ІЛ-6, вмісту імуноглобулінів ІgА, ІgG та ЦІК.

Вперше обґрунтована доцільність застосування в комплексній терапії гострих і загострення хронічних ВГ у наркоспоживачів медихроналу, який сприяє позитивній динаміці клініко-імунологічних показників та зменшує негативний вплив вживання наркотиків.

Вперше обґрунтована доцільність використання при хронічних ВГ С і В+С у наркоспоживачів замісної терапії бупренорфіном завдяки його здатності запобігати абстиненції та позитивному впливу на імунологічні показники крові.

**Практичне значення одержаних результатів.**

При проведенні диференційної діагностики та призначенні лікування хворим на гострі та хронічні ВГ В і В+С за наявності супутнього наркоспоживання, поряд із загальноклінічними обстеженнями, встановлена доцільність дослідження в динаміці вмісту цитокінів ІНФ-γ, ІЛ-1РА, ФНП-α.

Обґрунтована доцільність включення до комплексної терапії ВГ у наркоспоживачів медихроналу, який сприяє позитивній динаміці клініко-імунологічних показників та зменшує негативний вплив вживання наркотиків. Запропоновано режим дозування медихроналу у цих хворих (деклараційний патент на корисну модель «Спосіб комплексної терапії гострих ВГ В, С та В+С у наркоспоживачів», № 38250 U, 25.12.2008).

Доведена необхідність проведення замісної терапії бупренорфіном у наркоспоживачів з хронічним ВГ С і В+С для покращення його перебігу.

**Впровадження результатів дослідження в практику.**

Результати дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику у відділеннях вірусних гепатитів міської клінічної лікарні № 21 м. Дніпропетровськ і обласних клінічних інфекційних лікарнях міст Харків, Івано-Франківськ, Ужгород, що відображено у відповідних актах впровадження.

Теоретичні положення роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрах інфекційних хвороб Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України, Харківського державного медичного університету МОЗ України, Івано-Франківського державного медичного університету МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.**

Здобувачем особисто проведено аналіз науково-патентних даних, що стосуються проблеми ВГ у наркоспоживачів. Самостійно здійснено відбір хворих, визначено необхідний обсяг обстеження. Проведено патогістологічні дослідження та мікрофотографування гістологічних зразків тканин печінки за консультативною допомогою завідувача лабораторії патоморфології ДУ «Інститут гастроентерології АМН України» д. мед. н. Ю.А. Гайдара.

Здобувачем самостійно здійснено аналіз даних, отриманих при обстеженні пацієнтів, а також даних історій хвороб. Самостійно проведена статистична обробка отриманих цифрових даних, їх аналіз, узагальнення і висвітлення результатів досліджень у відповідних публікаціях, написана дисертаційна робота.

**Апробація результатів дисертації.**

Матеріали досліджень представлені на міжнародній науково-практичній конференції «Україна наукова 2003» (Дніпропетровськ, 2003), науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України «Хвороби печінки в практиці інфекціоніста» (Донецьк, 2007), науково-практичній конференції «Сучасні підходи до діагностики та лікування у клінічній інфектології» (Харків, 2007); науково-практичній конференції та пленумі Асоціації інфекціоністів України (Хмельницький, 2008), ІІ Українському гастроентерологічному тижні (Дніпропетровськ, 2008), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання при надзвичайних ситуаціях» (Київ, 2008). Матеріали дисертаційної роботи доповідались на засіданнях Дніпропетровського обласного товариства лікарів-інфекціоністів (2006-2008).

**Публікації.**

Результати дисертаційної роботи висвітлені у 13 друкованих роботах, з них 7 статей, що розміщені у фахових періодичних виданнях, рекомендованих ВАК України, 5 – у вигляді тез доповідей у збірниках матеріалів наукових конференцій, отримано 1 деклараційний патент.

**Обсяг і структура дисертації.**

Дисертація викладена на 161 сторінці, її основний текст займає 129 сторінок. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, матеріалу й методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури. Дисертація ілюстрована 45 таблицями, 33 рисунками. Список використаних джерел літератури включає 270 наукових праць, з них кирилицею – 147, іноземних авторів – 123.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал і методи дослідження.**

Проведено клініко-лабораторне обстеження 201 хво­рого. Пацієнти були розподілені на групи: 50 наркоспоживачів з гострим гепатитом (ГГ) В і В+С та 48 наркоспоживачів з хронічним гепатитом (ХГ) С і В+С, яким не проводилась замісна терапія бупренорфіном; 30 хворих з ГГ В і В+С та 30 хворих з ХГ С і В+С з необтяженим наркологічним анамнезом; 25 наркоспоживачів з ХГ С і В+С з мінімальною активністю, які отримували замісну терапію бупренорфіном; 18 наркоспоживачів без ознак гострого та загострення хронічного ВГ (ХВГ) з абстинентним синдромом. Хворі знаходились на лікуванні у міській клінічній лікарні № 21, наркологічному відділенні міської поліклініки №5 та обласному наркологічному диспансері, м. Дніпропетровськ. У дослідження включені наркоспоживачі, які вживали наркотичні препарати більше 2-х років, що підтверджувалось самим хворим і його родичами, виявленням об'єктивних ознак вживання наркотичних речовин, імунохроматографічним дослідженням сечі. Переважна більшість наркоспоживачів (91,5 %) вживали кустарно виготовлені препарати опію. Склад хворих основних групп і груп порівняння був подібним за статтю та віком. Обстежено 30 здорових осіб у віці від 18 до 32 років (контрольна група).

Відсутність достовірних відмінностей в тривалості клінічних проявів і біохімічних показників у наркоспоживачів з ГГ В і ГГ В+С та ХГ С і ХГ В+С, а також відсутність статистичної різниці між групами за етіологією ВГ наркоспоживачів і хворих, які не вживали наркотики, дозволили нам провести аналіз досліджень в об’єднаних групах. Розподіл хворих проводився на основі наявності факту вживання наркотичних речовин без урахування етіологічного чиннику ВГ.

Серед 50 наркоспоживачів, хворих на ГГ, чоловіків було 47 (94 %), жінок – 3 (6 %), середній вік склав (24,3±0,8) роки. Хворих на ГГ з необтяженим наркологічним анамнезом було 30. У групі наркоспоживачів з ГГ в 70 % випадків діагностовано гепатит В, в 30 % – гепатит В+С. ГГ мав тяжкий перебіг у 56 % наркоспоживачів, середньотяжкий – у 24 % і легкий – у 20 %. Хворі на ГГ з наявністю наркоспоживання були госпіталізовані на (7,9±0,8) день хвороби, а пацієнти з необтяженим наркологічним анамнезом – на (9,3±0,8) день.

В дослідження були включені 48 наркоспоживачів і 30 хворих на ХВГ з необтяженим наркологічним анамнезом. Серед наркоспоживачів з ХВГ чоловіків було 43 (89,6 %), жінок – 5 (10,4 %), середній вік склав (33,5±0,9) роки. За даними анамнезу хворих на ХВГ, перенесений раніше ГГ був у 76 % наркоспоживачів. Анамнез захворювання тривалістю від 1,5 до 5 років документовано у 67 % пацієнтів. В групі наркоспоживачів з ХВГ переважали вірусні мікст-гепатити В+С (72,9 %), у 27,1 % наркоспоживачів зареєстровано ХГ С. ХВГ з вираженою активністю спостерігався у 58,4 %, по 20,8 % наркоспоживачів мали помірну та мінімальну активність.

Залежно від призначеного лікування наркоспоживачі з ГГ та ХГ були розділені на групи. Основна група – 27 хворих на ГГ і 22 наркоспоживача з ХГ – додатково до базисної терапії отримувала перорально медихронал по 1 дозі 2 рази на добу з інтервалом 6 годин за 30 хвилин до або 1,5 години після їжі протягом 10 днів. Групу порівняння склали 23 хворих на ГГ і 16 хворих на ХГ, що лікувалися лише базисними засобами.

Для оцінки використання замісної терапії було обстежено 25 наркоспоживачів, хворих на ХГ з мінімальною активністю, які постійно отримували бупренорфін у таблетках для сублінгвального прийому по 4-18 мг 1 раз на добу (основна група). Серед них у 8 хворих (32 %) був ХГ С, а у 17 (68 %) – ХГ В+С. Середній вік хворих склав (40,43±1,36) років, чоловіків – 19 (76 %), жінок – 6 (24 %). Тривалість наркоспоживання коливалась від 9 до 28 років та склала (18,7±1,2) років. Першою гру­пою по­рі­в­ня­ння були 10 наркоспоживачів, хворих на ХГ з мінімальною активністю, що вживали кустарно виготовлені наркотики. Другу групу порівняння склали 18 хворих з психічними та поведінковими розладами внаслідок вживання опіоїдів і синдромом відміни без клініко-лабораторних ознак ВГ. Вік хворих склав (33,5±2,1) років, чоловіків – 17 (94,44 %) та 1 жінка (5,56 %). Тривалість наркоспоживання склала (11,8±2,1) років.

Всім хворим були проведені традиційні клініко-біохімічні дослідження, визначення маркерів ВГ (Аt HCV Ig M, Аt HCV Ig G, HBsAg, HBeAg, At HBcorAg Ig M, At HBcorAg total, At HDV Ig M, At HDV Ig G, At HАV Ig M) методом ІФА, детекція в крові нуклеїнових кислот HCV, HBV методом полімеразної ланцюгової реакції. Методом ІФА з використанням методик, які запропоновані виробниками відповідних тест-систем, досліджували вміст у сироватці крові імуноглобулінів класів М, G, А (ТОВ НВЛ «Гранум»); ІЛ-1 РА, ІФН-γ, ФНП-α та ІЛ-6 (ТОВ «Вектор Бест»). Вміст у сироватці крові ЦІК визначали методом селективної преципітації з 3,5 % розчином поліетиленгліколю-6000 з наступною оцінкою оптичної щільності досліджуваного розчину. Методом імунохроматографічного аналізу виявляли наркотичні речовини (морфін, амфетамін та їх метаболіти) у сечі (тест-системи «ИммуноХром-МОРФИН-Экспресс» та «ИммуноХром-АМФЕТАМИН-Экспресс» ТОВ «Прогрессивные Био-Медицинские Технологии»).

Досліджено гістологічні зразки печінки 18 померлих, серед яких 3 наркоспоживачі, які померли внаслідок ГГ В; 3 померлих внаслідок ГГ В без супутнього наркоспоживання; 5 наркоспоживачів із супутнім діагнозом ХГ В+С, безпосередньою причиною смерті яких не було захворювання печінки (у 2 – туберкульоз, у 1 – гнійний менінгіт, у 2 – ВІЛ-інфекція); 7 наркоспоживачів, котрі померли внаслідок гострого отруєння наркотиками, причому гістохімічним дослідженням у померлих підтверджено отруєння морфіном (3), ефедрином (2), трамадолом (2).

Дослідження виконані на базах вірусологічної лабораторії міської клінічної лікарні № 21, лабораторій патоморфології, мікробіології та імунології ДУ «Інститут гастроентерології АМН України».

Статистична обробка результатів здійснена за допомогою програмних пакетів EXCEL-2003, STATISTICA 6.0. Оцінка достовірності відмінностей середніх величин для незв’язаних вибірок виконувалася за критеріями Стьюдента і U-критерієм Манна-Уітні, для зв’язаних – за відповідними критеріями Стьюдента і Вілкоксона, відносних величин – за критерієм відповідності Хі-квадрат (χ2). Різницю між порівнювальними величинами вважали вірогідною при р<0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

**Клінічні особливості перебігу та імунний статус у хворих на вірусні гепатити на тлі наркоспоживання.** За результатами проведених досліджень виявлено меншу тривалість переджовтяничного періоду при гострих ВГ у наркоспоживачів, порівняно із хворими на ВГ без наркоспоживання: (7,9±0,8) проти (9,3±0,8) діб (р<0,01). Артралгічний варіант переджовтяничного періоду зустрічався в 54,0 % наркоспоживачів і 20,0 % хворих з необтяженим наркологічним анамнезом (р<0,005). Порівняно із хворими, які не вживали наркотики, в жовтяничному періоді у наркоспоживачів з ВГ частіше реєструвались артралгії (43,0 проти 29,0 %, р<0,001), спленомегалія (16,0 проти 3,3 %, р<0,05). Діарея при ВГ у наркоспоживачів зустрічалась у 48,0 %, тоді як у хворих групи порівняння цей симптом не реєструвався (р<0,005).

Тривалість основних клінічних симптомів при гострих ВГ у наркоспоживачів та хворих з необтяженим наркологічним анамнезом у розпал хвороби не відрізнялась, за винятком блювання (р<0,05), яке в середньому тривало (2,6±0,3) діб у наркоспоживачів і (1,11±0,11) діб у хворих групи порівняння. При виписці у наркоспоживачів частіше (р<0,01) зберігалась гепатомегалія – 56,0 проти 20,0 % хворих, які не вживали наркотики. У 52,0 % наркоспоживачів з ВГ реєструвався абстинентний синдром, причому в разі тяжкого перебігу гепатиту – у 82,1 %, середньотяжкого – у 16,7 % та легкого – у 10,0 % хворих.

При гострих ВГ за даними УЗД як у наркоспоживачів, так і у хворих групи порівняння виявлено збільшення правої (90,0 і 93,3 %) та лівої долі печінки (92,0 і 93,3 %), дифузна неоднорідність та підвищена ехогенність паренхіми печінки (100,0 і 96,7 %), ознаки ураження підшлункової залози (80,0 і 83,3 %) та жовчного міхура (70,0 і 73,3 %) (р>0,05). Збільшення розмірів селезінки у наркоспоживачів спостерігалось частіше, ніж у хворих, які не вживали наркотики (16,0 проти 6,7 %, р<0,05).

В період реконвалесценції у наркоспоживачів зберігалася підвищена активність АлАТ у сироватці крові до (1,45±0,21) проти (0,74±0,10) ммоль/л•год (р<0,01) в групі порівняння.

При аналізі біохімічних показників залежно від ступеня тяжкості ГГ виявлено, що в розпал захворювання статистично значимою різниця в рівні загального білірубіну була у пацієнтів із середньотяжким перебігом гепатиту: до (173,00±12,36) у наркоспоживачів проти (128,50±5,40) мкмоль/л (р<0,05) в групі порівняння. У наркоспоживачів з ГГ легкого ступеня тяжкості в період реконвалесценції активність АлАТ в сироватці крові залишалася вищою, ніж у хворих, які не вживали наркотики: (1,90±0,58) проти (0,47±0,10) ммоль/л•год (р<0,05).

Аналіз клініко-біохімічних особливостей ХВГ виявив, що підвищення температури тіла (50,0 проти 45,8 %, р<0,01), артралгії (23,3 проти 6,7 %, р<0,05), анорексія (87,5 проти 63,3 %, р<0,05), нудота (81,3 проти 53,3 %, р<0,05), блювання (31,3 проти 3,3 %, р<0,005), телеангіоектазії (62,5 проти 36,7 %, р<0,05) у наркоспоживачів реєструвалися частіше, ніж у групі порівняння. За даними УЗД у наркоспоживачів частіше виявлялись збільшення розмірів печінки та селезінки, розширення портальної вени, ознаки враження підшлункової залози (р<0,05).

За тривалістю основних клінічних симптомів, різниця (р<0,05) виявлена тільки для диспепсичних проявів: анорексія, нудота, діарея при ХВГ у наркоспоживачів спостерігалась відповідно протягом (10,26±1,10), (9,54±0,87), (3,63±0,57) діб проти групи порівняння – (8,21±1,48), (7,31±1,72), (3,00±0,08) діб. У групі наркоспоживачів частіше реєструвалось збільшення розмірів печінки (97,9 проти 76,7 %, р<0,05) та селезінки (27,1 проти 6,7 %, р<0,05).

При надходженні в стаціонар у наркоспоживачів з ХВГ достовірно вищими, ніж у групі порівняння, була активність АлАТ у сироватці крові та показник тимолової проби (р<0,05). У групі наркоспоживачів рівень загального білірубіну при виписці зі стаціонару перевищував аналогічний показник хворих групи порівняння: (56,38±13,41) проти (28,12±4,65) мкмоль/л (р<0,05).

Рівень ІНФ-γ при гострих ВГ у наркоспоживачів і хворих з необтяженим наркологічним анамнезом був вище, ніж у здорових осіб (p<0,001) як при госпіталізації, так і при виписці зі стаціонару. При госпіталізації вміст ІНФ-γ в сироватці крові у групах дослідження не відрізнявся, тоді як при виписці у наркоспоживачів виявлено вищі показники (р<0,005). При аналізі рівнів ІНФ-γ залежно від ступеня тяжкості ВГ статистично значима різниця між показниками наркоспоживачів і хворих, які не вживали наркотики, визначена для легкого та тяжкого перебігу ВГ при надходженні в стаціонар (рис. 1).

Вміст ІНФ-γ в сироватці у хворих на ХВГ із супутнім наркоспоживанням і хворих з необтяженим наркологічним анамнезом був достовірно вищим від показників здорових людей як при госпіталізації, так і при виписці зі стаціонару (р<0,001). В групі наркоспоживачів виявлено вищий вміст ІНФ-γ як при госпіталізації, так і при виписці (р<0,005). Аналіз вмісту ІНФ-γ в сироватці крові залежно від ступеня активності ХГ не виявив статистичної різниці між показниками наркоспоживачів і хворих з необтяженим наркологічним анамнезом при госпіталізації та виписці при всіх ступенях активності гепатиту, крім мінімального, при якому вміст цього цитокіну при виписці був вищим у наркоспоживачів: (30,00±3,78) проти (18,75±2,27) пг/мл у групі порівняння (р<0,05).

пг/мл

Рис. 1. Вміст ІНФ-γ в сироватці крові при гострих ВГ залежно від ступеня тяжкості

(\* – р<0,05 порівняно з показниками хворих, які не вживали наркотиків; \*\* – р<0,001 порівняно зі здоровими людьми).

**Вміст ІЛ-6 в сироватці крові при гострих ВГ у наркоспоживачів і хворих з необтяженим наркологічним анамнезом при середньотяжкому та тяжкому перебігу на момент госпіталізації був вище, ніж у здорових осіб (р<0,05), в той час як при виписці не відрізнявся від показника контролю. При легкому перебігу ВГ вміст ІЛ-6 при виписці був нижчим порівняно зі здоровими людьми (р<0,05). Порівняльний аналіз вмісту цих цитокінів у пацієнтів залежно від тяжкості хвороби показав відсутність достовірної різниці в обох групах як при госпіталізації, так і при виписці.**

**У хворих на ХВГ із супутнім наркоспоживанням і хворих з необтяженим наркологічним анамнезом, порівняно зі здоровими людьми, вміст ІЛ-6 в сироватці крові був вище (p<0,05) при госпіталізації при всіх ступенях активності, крім мінімальної у хворих з необтяженим наркологічним анамнезом. При виписці виявлено вищий рівень ІЛ-6 в групі наркоспоживачів з вираженою активністю ХВГ (p<0,05), тоді як у хворих групи порівняння вміст ІЛ-6 не відрізнявся від показника здорових людей. Вміст ІЛ-6 в сироватці крові при ХВГ у наркоспоживачів, порівняно з хворими, які не вживали наркотиків, був вищим як при госпіталізації (р<0,001), так і при виписці (р<0,05). Аналіз вмісту ІЛ-6 в сироватці крові залежно від ступеня активності ХВГ виявив вищі показники у наркоспоживачів, порівняно з хворими з необтяженим наркологічним анамнезом на момент госпіталізації при мінімальній та вираженій активності ХВГ, відповідно (7,20±0,25) і (19,65±1,76) пг/мл у наркоспоживачів та (4,75±0,37) і (13,00±1,70) пг/мл у групі порівняння.**

**Вміст ФНП-α в сироватці крові при гострих ВГ у наркоспоживачів і хворих з необтяженим наркологічним анамнезом був вищим, ніж у здорових осіб як при госпіталізації, так і при виписці зі стаціонару (p<0,001). При середньотяжкому перебігу ВГ у наркоспоживачів вміст ФНП-α в сироватці крові в розпал хвороби був нижчим, а при тяжкому перебігу ВГ, навпаки, вищим, ніж у хворих групи порівняння (рис. 2).**

**пг/мл**

Рис. 2. Вміст ФНП-α в сироватці хворих на гострий ВГ залежно від ступеня тяжкості(\* – р<0,05 порівняно з показниками хворих, які не вживали наркотиків; \*\* – р<0,001 порівняно зі здоровими людьми).

**Вміст у сироватці крові ФНП-α при ХВГ у наркоспоживачів та хворих з необтяженим наркологічним анамнезом був вище, ніж у здорових осіб як при госпіталізації, так і при виписці зі стаціонару (p<0,001). Порівняльний аналіз не виявив достовірної різниці між вмістом цього цитокіну у наркоспоживачів і хворих, які не вживали наркотики, протягом усього періоду спостереження, а також залежно від ступеня біохімічної активності гепатиту.**

**Вміст ІЛ-1 РА в сироватці крові у хворих на гострі ВГ наркоспоживачів і хворих з необтяженим наркологічним анамнезом був вищим як при госпіталізації, так і при виписці при всіх ступенях тяжкості ВГ порівняно зі здоровими особами. Тільки за легкого перебігу у наркоспоживачів досліджуваний показник не відрізнявся від здорових осіб. Виявлено нижчий вміст цього цитокіну у наркоспоживачів, ніж в групі порівняння при госпіталізації (р<0,01) і при виписці (p<0,05). Аналіз вмісту ІЛ-1 РА в сироватці крові хворих залежно від ступеня тяжкості ВГ показав різницю для всіх ступенів тяжкості (р<0,05) при госпіталізації наркоспоживачів і хворих з необтяженим наркологічним анамнезом, а при виписці різниця була зареєстрована тільки при легкому перебігу (р<0,05).**

**При госпіталізації хворих на ХВГ наркоспоживачів і хворих з необтяженим наркологічним анамнезом вміст ІЛ-1 РА в сироватці крові був достовірно вище, ніж у здорових осіб. Тільки у наркоспоживачів з ХВГ з мінімальною біохімічною активністю цей показник не відрізнявся від здорових людей. При помірній біохімічній активності була лише тенденція до підвищення цього показника порівняно зі здоровими людьми контрольної групи (р>0,10). При виписці перевищення показника контролю зберігалось у хворих групи порівняння, за винятком пацієнтів з мінімальною біохімічною активністю ХВГ, при якому показник досліджуваного цитокіну нормалізувався. Достовірної різниці між вмістом ІЛ-1 РА в сироватці крові наркоспоживачів і хворих з необтяженим наркологічним анаменезом залежно від активності гепатиту не виявлено протягом усього періоду спостереження.**

У наркоспоживачів з гострими ВГ вміст в сироватці крові ІgA та ЦІК був нижчим (р<0,05), а показник вмісту IgG – вищим (р<0,05), ніж у хворих з необтяженим наркологічним анамнезом. Визначено достовірно нижчі, ніж в групі порівняння, показники вмісту ІgA при легкому та середньотяжкому перебігу ВГ та достовірно вищі рівні IgG при середньотяжкому та тяжкому перебігу ВГ, тоді як рівні ЦІК при легкому та середньотяжкому перебігу не відрізнялись від показників здорових (p>0,10). Достовірної різниці між групами наркоспоживачів та хворих з необтяженим наркологічним анамнезом для IgМ не виявлено. Вміст цього імуноглобуліну не перевищував норму, а при ВГ у наркоспоживачів легкого та середньотяжкого перебігу був нижчим, ніж у здорових (р<0,05).

При дослідженні вмісту імуноглобулінів і ЦІК у хворих на ХВГ достовірна різниця в показниках наркоспоживачів і хворих, котрі не вживають наркотиків, виявлена для IgM, відповідно у наркоспоживачів показник був нижчим, ніж у групі порівняння, як у групі в цілому – (1,75±0,06) проти (2,10±0,12) г/л (р<0,05), так і при вираженій активності ХВГ – (1,81±0,08) проти (2,56±0,08) г/л (р<0,05). У наркоспоживачів з ХВГ вираженої активності також достовірно нижчими, ніж у групі порівняння, був вміст ІgA (р<0,05) та IgG (р<0,01). При ХВГ у наркоспоживачів спостерігалась лише тенденція до вищих показників ЦІК при помірній активності та нижчих показників при вираженій активності ХВГ, порівняно із хворими, які не вживали наркотиків.

**Патогістологічна картина печінки при вірусних гепатитах у наркоспоживачів**. У померлих від ГГ В як наркоспоживачів, так і осіб, котрі не вживали наркотиків, при дослідженні аутопсійного матеріалу виявлено ознаки некротично-запальних змін в паренхімі печінки. Однак, поряд з цими змінами, у наркоспоживачів також знайдено фіброз з утворенням порто-портальних септ, проліферацію дуктул, а також жирову дистрофію гепатоцитів і чужорідні включення чорного кольору в макрофагах синусоїдів і портальних трактів.

Патогістологічна картина печінки померлих від гострого отруєння наркотиками характеризувалася наявністю хронічного гепатиту зі слабковираженою активністю та слабким або помірним фіброзом, а також ознаками жирового гепатозу.

У наркоспоживачів з ХГ В+С було діагностовано хронічний гепатит з помірною або вираженою активністю та слабким або помірним фіброзом. Засвідчено, що гістологічне дослідження печінки наркоспоживачів окрім окреслення індивідуальних особливостей перебігу гепатитів дозволяє розпізнати прийом сурогатних наркотиків за рахунок виявлення чужорідних домішок чорного кольору в макрофагальній системі печінки.

**Лікування хворих на ВГ на тлі наркоспоживання.** За результатами проведеного аналізу виявлено, що при гострих ВГ у наркоспоживачів тривалість жовтяниці на тлі додаткового призначення медихроналу була меншою, ніж при лікуванні тільки базисними препаратами (20,11±0,20) проти (24,65±0,35) діб (р<0,05). Астено-вегетативний синдром у хворих, які отримували базисну терапію, склав (24,57±1,57) діб проти (19,26±0,59) доби на тлі медихроналу (р<0,05). Тривалість диспепсичного синдрому при використанні медихроналу також скоротилась. Так, анорексія в основній та групі порівняння дорівнювала відповідно (4,01±0,50) і (6,29±0,81) доби (р<0,05), нудота – (3,38±0,46) проти (5,95±0,83) діб (р<0,05).

При лікуванні гострих ВГ з використанням медихроналу в динаміці захворювання відбувається статистично достовірне зниження показників АлАТ, загального та прямого білірубіну, тимолової проби вже протягом найближчих 10 днів, тоді як при базисній терапії достовірне зниження цих показників спостерігається при виписці, а через 10 днів лікування – тільки активності АлАТ, тоді як інші показники залишаються практично без змін. Достовірна різниця між рівнями АлАТ, загального та прямого білірубіну на тлі використання медихроналу порівняно з аналогічними показниками тільки при базисній терапії спостерігається через 10 днів лікування (р<0,05).

На тлі лише базисної терапії гострих ВГ протягом найближчих 10 днів статистично значимих змін рівня досліджуваних цитокінів не було, окрім ІЛ-1 РА, який підвищився (р<0,05), тоді як при лікуванні з медихроналом відбувалось достовірне зниження показників ФНП-α, ІНФ-γ (р<0,001) та ІЛ-6 (р<0,05). При виписці в обох групах спостерігалась тенденція до зниження показників цитокінів, але достовірне зниження було на тлі базисній терапії для ФНП-α та ІЛ-6 (р<0,05), а при використанні медихроналу – для ФНП-α, ІЛ-6 та ІНФ-γ (р<0,001).

Залежно від способу терапії через 10 днів лікування виявлено нижчі рівні ІЛ-1 РА, ФНП-α, ІЛ-6 при використанні медихроналу, відповідно (60,75±3,58), (7,13±0,83) та (5,54±0,45) пг/мл, ніж тільки при базисній терапії (р<0,05). При виписці на тлі медихроналу достовірно нижчі показники виявлено для ІЛ-6 та ІНФ-γ (р<0,05).

При ХВГ тривалість анорексії на тлі використання базисної терапії та медихроналу склала (8,95±0,61) діб, тоді як тільки при лікуванні базисними препаратами – (12,00±0,21) (р<0,05). Тривалість нудоти у хворих, які отримували звичайну базисну терапію, склала (11,67±0,94) діб, а на тлі медихроналу – (8,05±0,62) діб (р<0,05), тривалість діареї – (4,57±0,13) і (2,88±0,48) діб (р<0,05).

При ХВГ на тлі базисної терапії та терапії з використанням медихроналу в динаміці захворювання відбувалось зниження показників АлАТ, загального та прямого білірубіну, тимолової проби, але статистична різниця через 10 днів лікування спостерігалась для АлАТ, загального білірубіну тільки в разі терапії з медихроналом (р<0,005). При виписці статистично значиме зменшення показників АлАТ, загального білірубіну виявлено тільки при лікуванні з медихроналом (р<0,001), тоді як при використанні базисної терапії була тенденція до зменшення АлАТ (р>0,05), а середні показники загального та прямого білірубіну залишались високими.

Через 10 днів лікування в групі наркоспоживачів з ХВГ, що отримували медихронал, спостерігалась тенденція до зниження середнього рівня цитокінів, а статистично достовірне зниження виявлено для ІЛ-1 РА та ІЛ-6, відповідно: (55,67±4,31) і (8,43±1,47) пг/мл проти (79,71±8,20) і (14,88±2,12) пг/мл при госпіталізації (р<0,05). При виписці у групі хворих, які отримували медихронал, спостерігалось зниження вмісту усіх цитокінів: ІЛ-6, ФНП-α, ІНФ-γ (р<0,001) та ІЛ-1РА (р<0,01), тоді як у хворих, які не одержували препарат, статистично значиме зниження виявлено тільки для ФНП-α та ІНФ-γ (р<0,01). При порівнянні ефективності комплексного патогенетичного лікування ХВГ і терапії з додаванням медихроналу значима відмінність визначена для ІЛ-6 через 10 днів терапії (р<0,05).

Використання в комплексній патогенетичній терапії медихроналу призвело до зниження проявів абстинентного синдрому (у 91,3 % хворих з ГГ та 86,4 % наркоспоживачів з ХВГ), що проявлялось у зменшенні ломоти в тілі, пітливості, тривожно-депресивних проявів, тоді як при використанні базисної терапії спад проявів абстиненції відбувався тільки відповідно у 56,5 і 62,5 % хворих.

**Замісна терапія бупренорфіном наркоспоживачів з ХВГ.** Вміст ІНФ-γ у сироватці крові у наркоспоживачів з ХВГ на тлі використання бупренорфіну був майже в 2 рази вищим за показник донорів та нижчим, ніж при ХВГ з мінімальною активністю у наркоспоживачів, які вживали кустарно виготовлені наркотики. В групі наркоспоживачів з абстинентним синдромом без ознак ВГ виявлено в 2 рази нижчий рівень ІНФ-γ, ніж при ХВГ на тлі бупренорфіну, та майже в 3 рази нижчий, ніж у групі наркоспоживачів кустарно виготовлених наркотиків.

Вміст ФНП-α перевищував показник здорових людей у всіх обстежуваних групах (р<0,01). Найвищий рівень ФНП-α зареєстровано при ХВГ з мінімальною активністю у хворих, які вживали кустарно виготовлені наркотики. Нижчі показники ФНП-α, що статистично не відрізнялись один від одного, виявлено у хворих на тлі бупренорфіну та у хворих з абстинентним синдромом без клініко-лабораторних ознак ВГ (табл. 1).

При ХВГ у наркоспоживачів, які не вживали бупренорфін, рівень ІЛ-6 перевищував показник наркозалежних на бупренорфіні в 2 рази, а донорів – у 1,5 рази. Найвищий рівень досліджуваного цитокіну виявлено в групі наркоспоживачів з абстинентним синдромом.

У хворих на ХВГ з мінімальною активністю, які приймали бупренорфін, показник ІЛ-1 РА був на рівні наркоспоживачів з ХВГ з такою ж активністю, котрі вживали кустарно виготовлені наркотики, та практично на рівні здорових людей, але нижчий, ніж аналогічний показник у наркоспоживачів з абстинентним синдромом.

Таблиця 1

**Рівень цитокінів у сироватці крові різних наркоспоживачів (М±m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група хворих | ІНФ-γ, пг/мл | ФНП-α, пг/мл | ІЛ-6, пг/мл | ІЛ-1РА, пг/мл |
| з ХВГ, які вживали бупренорфін (n=25) | 19,17±1,34#,\*,\*\* | 0,81±0,08#,\* | 3,54±0,31\*,\*\* | 42,74±1,73\*,\*\* |
| з ХВГ, які не вживали бупренорфін (n=10) | 38,50±6,28#,\*\* | 7,10±0,48# | 7,13±0,30# | 49,50±6,16\*\* |
| з абстинентним синдромом (n=18) | 11,28±1,15\* | 0,94±0,13#,\* | 10,17±1,72# | 131,39±46,96#,\* |
| Здорові люди (n=30) | 7,84±0,64 | 0,55±0,01 | 4,12±0,54 | 46,00±0,65 |

Примітки:

1. \* – p<0,05 порівняно з наркоспоживачами з ХВГ, які не вживали бупренорфін;
2. \*\* – p<0,01 порівняно з наркоспоживачами з абстинентним синдромом;
3. # – p<0,001 порівняно зі здоровими людьми.

У наркоспоживачів з ХВГ, які одержували бупренорфін, виявлено вищий рівень IgG порівняно з хворими на ХВГ, які цей препарат не отримували. Вміст IgG не відрізнявся від здорових людей. Виявлено достовірно нижчі, порівняно зі здоровими людьми, показники вмісту IgМ та IgG при ХВГ без прийому бупренорфіну (р<0,05). Статистично достовірної різниці між хворими, котрі отримували бупренорфін, та пацієнтами без такого лікування в показниках ЦІК не виявлено. У наркоспоживачів без клініко-лабораторних ознак ВГ з абстинентним синдромом порівняно з іншими обстежуваними групами спостерігались вищі концентрації всіх класів імуноглобулінів (р<0,05), причому тільки для IgМ порівняно з показниками донорів таке підвищення не було статистично значимим.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, що полягає у визначенні клініко-патогенетичних особливостей та способів оптимізації терапії вірусних гепатитів В і С у наркоспоживачів на підставі вивчення клініко-біохімічних та імунологічних показників сироватки крові, а також патогістологічних змін печінки.

1. Клінічними особливостями гострих гепатитів В і В+С у наркоспоживачів порівняно з хворими, які не вживають наркотики, в розпал хвороби є більша тривалість блювання, більша частота артралгій, діареї, спленомегалії, а в реконвалесценцію – більші розміри печінки та вища активність АлАТ у сироватці крові (р<0,05-0,001).

У наркоспоживачів з хронічним гепатитом С і В+С частіше розвиваються телеангіектазії, гепато- та спленомегалія, підвищення температури тіла, диспептичний синдром, артралгії, триваліші – анорексія, нудота, діарея, більші – розміри печінки при госпіталізації та виписці зі стаціонару, вищі – активність АлАТ при госпіталізації та рівень білірубіну при виписці зі стаціонару (р<0,05-0,001).

1. Гострі гепатити В і В+С у наркоспоживачів порівняно з хворими, які не вживають наркотики, характеризуються нижчим рівнем ІЛ-1 РА, вищим – ФНП-α при госпіталізації та ІНФ-γ в період ранньої реконвалесценції (р<0,01-0,05). Гострий гепатит В і В+С у наркоспоживачів *легкого* перебігу характеризується вищим вмістом ІНФ-γ у сироватці крові, ніж у групі хворих з необтяженим наркологічним анамнезом (р<0,05); *середньотяжкого* – нижчим рівнем ФНП-α (р<0,001), а *тяжкого* перебігу, який у 82,1 % хворих супроводжується абстинентним синдромом, – вищим рівнем ФНП-α та нижчими рівнями ІНФ-γ та ІЛ-1 РА (р<0,01-0,05).

Особливостями хронічних гепатитів С і В+С у наркоспоживачів порівняно з хворими, котрі не вживають наркотики, є вищі середні концентрації ІНФ-γ, ІЛ-6 та ІgМ у крові, а при вираженій активності процесу також ІgА і ІgG (р<0,05-0,001).

Розвиток абстиненції у наркоспоживачів призводить до підвищення концентрації ФНП-α, ІЛ-6, ІЛ-1 РА, вмісту імуноглобулінів ІgА, ІgG та ЦІК (р<0,05-0,001).

1. У наркоспоживачів, які померли від гострого гепатиту В, при гістологічному дослідженні печінки на тлі некротично-запальних виявлено фіброзно-проліферативні зміни, жирову дистрофію гепатоцитів і чужорідні включення в макрофагах синусоїдів і портальних трактів.
2. Застосування бупренорфіну у наркоспоживачів з хронічним гепатитом С і В+С впливає на імунологічні показники, про що свідчать нижчі рівні ІЛ-6, ФНП-α та ІНФ-γ у сироватці крові порівняно з наркоспоживачами, які не отримували цей препарат (р<0,01-0,001).
3. Додаткове застосування медихроналу в комплексній терапії гострого гепатиту В і В+С у наркоспоживачів призводить до зменшення тривалості жовтяниці, астеновегетативного синдрому, анорексії, нудоти, зниження показників АлАТ та концентрації цитокінів у сироватці крові, зокрема ІЛ-1РА, ФНП-α, ІЛ-6 через 10 днів терапії (р<0,05) та ІЛ-6 і ІНФ-γ при виписці зі стаціонару (р<0,05).

Лікування медихроналом при загостреннях хронічного гепатиту С і В+С призводить до зменшення тривалості анорексії та нудоти, зниження вмісту ІЛ-6 через 10 днів терапії (р<0,05) та показників АлАТ, білірубіну при виписці зі стаціонару (р<0,05).

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. При проведенні диференційної діагностики та призначенні лікування хворим на гострі та хронічні гепатити В і С за наявності супутнього наркоспоживання доцільно враховувати виявлені клініко-біохімічні особливості перебігу та динаміку цитокінів ІНФ-γ, ІЛ-1РА, ФНП-α в сироватці крові.
2. З метою підвищення ефективності комплексного патогенетичного лікування хворих з гострим гепатитом В і В+С та загостреннями хронічного гепатиту С і В+С на тлі наркоспоживання доцільно призначати медихронал по 1 дозі 2 рази на добу протягом 10 діб.
3. Для замісного лікування наркоспоживачів, хворих на хронічний гепатит С і В+С, доцільно постійно використовувати бупренорфін.

#### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Плазмаферез у комплексному лікуванні хворих на вірусні гепатити на тлі наркозалежності / М. С. Суременко, Г. С. Біла-Попович, К. Ю. Литвин, Л. І. Канюк // Медичні перспективи. – 2005. – Т. Х, № 4. – С. 103**–**105. (*Дисертант приймав участь у проведенні дослідження, узагальненні результатів і сформулював висновки).***
2. **Суременко М. С. Ефективність використання глікостерилу Ф10 у патогенетичній терапії хворих на вірусні гепатити наркозалежних осіб / М. С. Суременко, К. Ю. Литвин, Г. С. Біла-Попович // Інфекційні хвороби. – 2006.** – **№ 1. – С. 37**–**40. (*Дисертант приймав участь у проведенні дослідження, узагальненні результатів та написанні висновків).***
3. **Біла-Попович Г. С. Гіпербарична оксигенація в ком­пле­к­с­ній те­ра­пії ва­ж­ких форм па­ре­н­те­ра­ль­них ві­ру­с­них ге­па­ти­тів у на­р­ко­с­по­жи­ва­чів / Г. С. Біла-Попович, М. С. Суременко, В. С. Підкопаєв // Інфекційні хвороби. – 2006.** – **№ 2. – С. 36**–**39. (*Дисертант приймав участь у проведенні дослідження, узагальненні результатів і сформулював висновки).***
4. **Біла-Попович Г. С. Використання Медихроналу®-Дарниця в комплексному лікуванні вірусних гепатитів у наркоспоживачів / Г. С. Біла-Попович // Медичні перспективи. – 2007.** – **Т.ХІІ, №4.** – **С. 56**–**60.**
5. **Використання бупренорфіну у наркозалежних хворих на вірусні гепатити / Г. С. Біла-Попович, М. С. Суременко, С. В. Рокутов, В. С. Дубовик // Інфекційні хвороби. – 2007.** – **№ 4. – C. 17**–**19. *(Дисертант здійснив пошук літературних джерел, приймав участь у проведенні дослідження, провів аналіз матеріалу та узагальнення результатів і сформулював висновки).***
6. **Патогістологічна картина печінки при вірусних гепатитах у наркоспоживачів / Г. С. Біла-Попович, М. С. Суременко, Ю. А. Гайдар, О. М. Магай, Ш. М. Мамедов // Інфекційні хвороби. – 2008.** – **№ 1. – C. 55**–**58.** *(****Дисертант здійснив пошук літератури, зібрав матеріал, приймав участь у проведенні дослідження та аналізі отриманих результатів).***
7. **Біла-Попович Г. С. Цитокіновий статус при вірусних гепатитах у наркоспоживачів / Г. С. Біла-Попович // Гастроентерологія. – 2008. – Вип. 41. – C. 223**–**230.**
8. **Пат. 38250 U Україна, МПК А61Р 25/00. Спосіб комплексної терапії гострих вірусних гепатитів В,С та В+С у наркоспоживачів / М. С. Суременко, Г. С. Біла-Попович (UA).** – **№ u200810522; Заявл. 19.08.2008; Опубл. 25.12.2008, Бюл. № 24.**
9. **Суременко М. С. Особливості сочетаних гепатитів у наркозалежних осіб / М. С. Суременко, Г. С. Біла-Попович, О. П. Шевченко // Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Україна наукова 2003». – Дніпропетровськ, 2003.** – **С.19**–**21. (*Дисертант приймав участь у проведенні дослідження, узагальненні результатів і сформулював висновки).***

**10. Біла-Попович Г. С. Вірусні гепатити та наркоспоживання: аналіз патогістологічних змін печінки / Г. С. Біла-Попович, М. С. Суременко, Ю. А. Гайдар // Матеріали наук.-практ. конф. «Сучасні підходи до діагностики та лікування у клінічній інфектології». – Харків, 2007.** – **С. 8**–**9. (*Дисертант зібрав матеріал, приймав участь у проведенні дослідження та узагальненні отриманих результатів).***

**11. Дослідження рівня цитокінів при вірусних мікст-гепатитах у наркоспоживачів / М. С. Суременко, Г. С. Біла-Попович, К. Ю. Литвин, О. П. Шевченко, О. А. Савченко // Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Хвороби печінки в практиці інфекціоніста». – Тернопіль, 2007.** – **C.8**–**10. (*Дисертант приймав участь у проведенні дослідження, провів порівняльний аналіз особистих і літературних даних, сформулював висновки).***

**12.Вплив бупренорфіну на показники гуморального імунітету у наркозалежних з хронічним вірусним гепатитом / Г. С. Біла-Попович, М. С. Суременко, С. В. Рокутов, В. С. Дубовик, Н. Е. Біла, С. В. Богатикова // Сучасні аспекти військової медицини: зб. наук. праць головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. –К., 2008. – Вип. 13. – С. 312**–**313. (*Дисертант приймав участь у проведенні дослідження, узагальненні результатів і сформулював висновки).***

**13. Оптимізація лікування вірусних гепатитів у наркоспоживачів / Г. С. Біла-Попович, М. С. Суременко, І. М. Черткова, І. В. Чухалова, О. А. Савченко // Сучасні аспекти військової медицини: зб. наук. праць головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. – К., 2008. – Вип.13. – С. 313–314. (*Дисертаном зібрано матеріал, проведено його дослідження, статистична обробка та описання й узагальнення отриманих результатів).***

**А**НОТАЦІЯ

Біла-Попович Г. С. Клініко-патогенетичні особливості та оптимізація терапії вірусних гепатитів В і С у наркоспоживачів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України», Київ, 2009.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, яка полягає у визначенні клініко-патогенетичних особливостей та оптимізації терапії вірусних гепатитів (ВГ) В і С у наркоспоживачів. Обстежено 201 хворого, з них 183 хворих на гострий гепатит (ГГ) В і ГГ В+С і хронічний гепатит (ХГ) С і ХГ В+С, в тому числі 123 наркоспоживачів, а також 18 хворих із психічними та поведінковими розладами внаслідок вживання опіоїдів з синдромомо відміни без клініко-лабораторних ознак ВГ та гістологічні зразки печінки 18 померлих з гострим та хронічним ВГ. На підставі аналізу клініко-біохімічних показників, рівнів ІНФ-γ, ІЛ-1РА, ФНП-α, ІЛ-6, імуноглобулінів А, М, G і ЦІК сироватки крові, а також патогістологічних змін печінки виявлено особливості цитокінового статусу, гуморальної ланки імунітету залежно від ступеня тяжкості, активності ВГ та наркоспоживання. Обгрунтована необхідність замісного лікування бупренорфіном наркоспоживачів, хворих на ХГ С і В+С. Запропонована схема та доведена ефективність комплексної терапії гострого та хронічного ВГ В, С і В+С у наркоспоживачів з використанням медихроналу.

Ключові слова: наркоспоживачі, абстинентний синдром, цитокіни, гострий вірусний гепатит, хронічний вірусний гепатит, замісна терапія, бупренорфін, медихронал.

**ANNOTATION**

Bila-Popovich G.S. Clinical and pathogenic features and optimization of therapy of viral hepatitis В and C in drug users. − Manuscript.

 The dissertation for candidate degree in Medicine by specialty 14.01.13 − Infectious Diseases. − SI «L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases AMS of Ukraine», Kyiv, 2009.

The theoretical summarizing and new solution of the scientific problem, which consists of determination of clinical and pathogenic features and optimization of therapy of viral hepatitis (VH) at drug users is giving in the dissertation.

201 patients, including 183 patients with acute hepatitis (AH) B and AH B+C and chronic hepatitis (CH) C and CH B+C, of them 123 drug users, and also 18 patients with psychical and conduct disorders as a result of the using of opiates with withdrаwal syndrome without the clinical and laboratory signs of VH, as well as histological samples of liver of 18 patients died from acute and chronic VH were examined. The features of cytokine status, humoral immunity were found on the basis of analysis of clinical and biochemical indexes, INF-г, TNF-б, IL-1 RA, IL-6, immunoglobulins А, М, G and immune complexes of blood, and also of pathogistological changes of liver depending on the degree of severity, activity of VH and drug using. Necessity of replacement treatment by buprenorphine in drug users with CH В and B+C was grounded. The scheme of complex therapy with medichronal in acute and chronic VH В, C and B+C in drug users was offered and its efficiency was proved.

Key words: drug users, withdrаwal syndrome, cytokines, acute viral hepatitis, chronic viral hepatitis, replacement therapy, buprenorphine, medichronal.

АННОТАЦИЯ

Белая-Попович А. С. Клинико-патогенетические особенности и оптимизация терапии вирусных гепатитов В и С у наркопотребителей. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины», Киев, 2009.

**Диссертационная работа посвящена выявлению клинико-патогенетических особенностей и оптимизации терапии вирусных гепатитов (ВГ) В и С у наркопотребителей.**

Обследован 201 больной, из них 183 больных с острыми гепатитами В и В+С и хроническими гепатитами (ХГ) С и В+С, в том числе 123 наркопотребителя, а также 18 больных с психическими и поведенческими расстройствами в результате употребления опиоидов с синдромом отмены без клинико-лабораторных признаков ВГ и гистологические образцы печени 18 умерших с острым и хроническим ВГ.

На основании анализа клинико-биохимических показателей и уровней интерферона г (ИНФ-г), рецепторного антагониста интерлейкина 1 (ИЛ-1РА), фактра некроза опухолей б (ФНО-б), интерлейкина 6 (ИЛ-6), иммуноглобулинов (Іg) А, М, G и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) сыворотки крови, а также патогистологических изменений в печени установлено, что клиническими особенностями острых гепатитов В и В+С у наркопотребителей сравнительно с больными, которые не употребляют наркотики, в разгар болезни являются большая длительность слабости, диареи, рвоты, большая частота артралгий, а в ранней реконвалесценции более выраженная гепатомегалия и высшая активность сывороточной АлАТ. У наркопотребителей с ХГ С и ХГ В+С чаще развиваются телеангиэктазии, гепато- и спленомегалия. Более длительными, чем в группе сравнения, были анорексия, тошнота, рвота, диарея, большими – размеры печени при госпитализации и выписке из стационара. Из биохимических показателей выше, чем у больных с неотягощенным наркологическим анамнезом, были активность АлАТ при госпитализации и уровень общего и прямого билирубина при выписке.

В зависимости от степени тяжести острых гепатитов В и В+С у наркопотребителей обнаружены особенности цитокинового статуса. Острый ВГ у наркопотребителей легкого течения характеризуется более высоким содержанием ИНФ-г в сыворотке крови по сравнению с больными с неотягощенным наркологическим анамнезом (р<0,05); среднетяжелого течения – достоверно более низким уровнем ФНО-б (р<0,001). Тяжелый ВГ у наркопотребителей в 82,1 % случаев сопровождается абстинентным синдромом и характеризуется более высоким уровнем ФНО-б (р<0,05) и низкими уровнями ИНФ-г (р<0,05) и ИЛ-1 РА по сравнению с больными, которые не употребляют наркотики (р<0,01).

Особенностями ХГ С и ХГ В+С у наркопотребителей сравнительно с больными, которые не употребляют наркотики, являются более высокие средние концентрации ИНФ-г, ИЛ-6 и ІgМ в крови (р<0,05-0,001), а также при выраженной активности процесса – ІgА и ІgG (р<0,05-0,001).

Развитие абстиненции у наркопотребителей приводит к повышению концентрации цитокинов: ФНО-б, ИЛ-6, ИНФ-г, содержания ІgА, ІgG и ЦИК (р<0,05-0,001).

При исследовании аутопсийного материала печени наркопотребителей, умерших от острого гепатита В, на фоне некротически-воспалительных выявлены признаки фиброзно-пролиферативных изменений, жировая дистрофия гепатоцитов.

Использование у наркопотребителей с ХГ С и ХГ В+С бупренорфина не только предупреждает развитие абстинентного синдрома, но и положительно влияет на воспалительный процесс в печени, о чем свидетельствуют низшие уровни ИЛ-6, ФНО-б и ИНФ-г сравнительно с наркопотребителями, которые не получали бупренорфин (р<0,01-0,001), а также предупреждает передозировку наркотиков; а учитывая сублингвальный прием препарата и отказ от парентерального введения суррогатов наркотиков препятствует суперинфицированию.

Использование медихронала в комплексной терапии острых гепатитов В и В+С и при обострениях ХГ С и ХГ В+С у наркопотребителей, благодаря действию на патогенетические звенья как ВГ, так и абстинентного синдрома, приводит к улучшению клинико-биохимических и иммунологических показателей, что проявляется при острых ВГ в уменьшении длительности желтухи, астеновегетативного синдрома, анорексии, тошноты, большего снижения показателей АлАТ, общего и прямого билирубина, ИЛ-1РА, ФНО-б, ИЛ-6 в сыворотке крови через 10 дней терапии, чем только при базисной терапии (р<0,05), и ИЛ-6 и ИНФ-г при выписке из стационара (р<0,05). Лечение медихроналом при обострениях ХГ С и ХГ В+С приводит к уменьшению длительности анорексии и тошноты, снижению содержания ИЛ-6 через 10 дней терапии (р<0,005) и показателей АлАТ, общего и прямого билирубина при выписке. Одновременно уменьшаются проявления абстинентного синдрома и необходимость парентеральных манипуляций.

Ключевые слова: наркопотребители, абстинентный синдром, цитокины, острый вирусный гепатит, хронический вирусный гепатит, заместительная терапия, бупренорфин, медихронал.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

IgA – імуноглобуліни А

IgG – імуноглобуліни G

IgM – імуноглобуліни M

АлАТ – аланінова трансаміназа

ВГ – вірусний гепатит

ГГ – гострий гепатит

ІЛ-1 РА – рецепторний антагоніст інтерлейкіну 1

ІЛ-6 – інтерлейкін 6

ІНФ-γ – інтерферон γ

ІФА – імуноферментний аналіз

УЗД – ультразвукове дослідження

ФНП-α – фактор некрозу пухлин α

ХВГ – хронічний вірусний гепатит

ХГ – хронічний гепатит

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

Підписано до друку 18.05.2009

Формат 60х90 1/16

Зам. № 109 від 21.05.2009

Папір офсетний. Різограф.

Тираж 100 примірників

Віддруковано в друкарні ПП Федорченко О.О. «Літограф»

Адреса видавництва та дільниці оперативної поліграфії:

49000, Дніпропетровськ, вул. Гоголя. 10 а, офіс 38

1. Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>