

ОЦІНКА ІНТЕНСИВНОСТІ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ З ОПІОЇДНОЮ ЗАЛЕЖНІСТЮ

Овчаренко Микола Олексійович,
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри психіатрії та військової медицини,
Державний заклад «Луганський державний медичний університет»
ORCID: 0000-0002-7970-7257

Казаков Віталій Євгенович,
доктор медичних наук, доцент,
виконуючий обов'язки завідувача кафедри психіатрії та військової медицини,
Державний заклад «Луганський державний медичний університет»
ORCID: 0009-0001-9776-7288

Пінський Леонід Леонідович,
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
ORCID: 0000-0002-2120-5887

Метою дослідження стало визначення інтенсивності системного запалення при оцінюванні рівня інтерлейкіну-6 (IL-6) в сироватці крові при опіоїдній залежності (ОЗ) та ОЗ, сполучній із хронічним вірусним гепатитом С (ХГС). Під наглядом знаходилося 135 хворих на опіоїдну залежність (104 чоловіків та 31 жінок) у віці від 18 до 49 років, в тому числі 95 хворих із коморбідним хронічним гепатитом С (75 чоловіків та 20 жінок) у віці від 19 до 49 років. Всім хворим проводилось динамічне визначення рівню сироваткового IL-6 в сироватці крові. За результатами дискримінантного аналізу показників цього прозапального цитокіну між групами із ОЗ та сполучною із ХГС в різні періоди захворювання встановлено, що найбільші міжгрупові відмінності спостерігаються в періоді ремісії ($F=67,6$; $P<0,001$) та пізньому абстинентному періоді ($F=41,4$; $P<0,001$). В меншій мірі показники IL-6 між групами відрізняються при гострій інтоксикації ($F=13,7$; $P<0,001$) та в ранньому абстинентному періоді ($F=6,9$; $P<0,001$).

Ключові слова: опіоїдні залежність, системне запалення, інтерлейкін-6, цитокіни, хронічний гепатит С

Вступ. Опіоїдна залежність (ОЗ) нерідко супроводжується порушеннями функції печінки, жовчного тракту та розвитком вторинних імунодефіцитних станів, що значною мірою погіршує клінічний прогноз, знижує якість життя та скорочує періоди ремісії захворювання [1; 2]. Особливо несприятливими такі зміни стають тоді, коли ОЗ поєднується

із хронічною HCV-інфекцією, оскільки остання спричиняє тривале системне імунне запалення та підвищує концентрації прозапальних цитокінів, включно з IL-6 [3; 6].

Це створює потребу в глибокому аналізі імунного статусу таких пацієнтів, зокрема оцінки цитокінового профілю, який може виступати предиктором пере-

бігу, ускладнень та відповіді на лікування. ІЛ-6 – плейотропний медіатор запалення, який продукується макрофагами, клітинами Купфера, холангіоцитами, ендотелієм судин і гепатоцитами та регулює широкий спектр запальних, імунних і метаболічних процесів, зокрема індукцію білків гострої фази, активацію Т- та В-лімфоцитів і формування адаптивної імунної відповіді [4; 5; 9].

У печінці ІЛ-6 також виконує роль регулятора проліферації гепатоцитів, епітелію жовчних проток, бере участь у гранулогенезі, активації зірчастих клітин та розвитку фіброзу, що має важливе значення в разі наявності хронічних гепатитів і цирозу [9; 10]. Дисрегуляція цього цитокіну є спільною патогенетичною ланкою для широкого спектра хронічних патологій, включно із хронічним вірусним гепатитом С (ХГС), гострим і хронічним панкреатитом, хворобою Крона й автоімунними холестатичними ураженнями [6; 7; 8; 11].

Дослідження останніх років підтверджують, що в пацієнтів з ОЗ рівні прозапальних цитокінів, включно з ІЛ-6, суттєво підвищені, що свідчить про стійку системну імунну активацію, особливо в періоди абстиненції чи ранньої ремісії [1; 2; 12]. У пацієнтів із ХГС, незалежно від наявності опіюдної підтримуючої терапії, ІЛ-6 також підвищений і корелює з тяжкістю хвороби та позапечінковими проявами [3; 6].

Коморбідність ОЗ та ХГС може призводити до кумулятивного збільшення ІЛ-6 і пов'язаних маркерів запалення, що потенційно погіршує перебіг ОЗ, прискорює фіброгенез та підвищує ризик ускладнень [1; 3; 9]. З огляду на

це оцінка динаміки ІЛ-6 у пацієнтів на різних клінічних етапах (інтоксикація, рання та пізня абстиненція, ремісія) є важливою для поглибленого розуміння патогенезу, прогнозування перебігу й оптимізації лікувально-реабілітаційних стратегій.

Таким чином, дослідження змін рівня ІЛ-6 у хворих з опіюдною залежністю з або без хронічного гепатиту С має суттєве клінічне значення та може сприяти вдосконаленню стратегії ведення таких пацієнтів.

Метою дослідження стало визначення інтенсивності системного запалення під час оцінювання рівня інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) в сироватці крові хворих з опіюдною залежністю та ОЗ, сполучною із хронічним вірусним гепатитом С.

Завдання дослідження

1. Провести кількісне визначення концентрації інтерлейкіну-6 у сироватці крові пацієнтів з опіюдною залежністю, а також у хворих із поєднанням опіюдної залежності та хронічного гепатиту С, у ключові фазові проміжки перебігу захворювання – під час гострої інтоксикації, у періоди ранньої та пізньої абстиненції та в стані клінічної ремісії.

2. Виконати непараметричний аналіз (критерій Mann–Whitney) для порівняння рівнів ІЛ-6 у здорових донорів і пацієнтів з опіюдною залежністю, включно із хворими на коморбідний хронічний гепатит С, на різних етапах патологічного процесу; здійснити дискримінантний аналіз для оцінювання міжгрупових відмінностей цитокінового профілю.

3. Охарактеризувати внутрішньогрупову динаміку змін вмісту інтерлейкіну-6 у сироватці крові в обох когортах

(опіюїдна залежність; опіюїдна залежність у поєднанні з ХГС) із застосуванням непараметричного критерію Wilcoxon для пов'язаних вибірок.

Матеріали та методи

У дослідження включено 135 пацієнтів із встановленою опіюїдною залежністю (104 чоловіки та 31 жінка) віком 18–49 років, серед яких 95 осіб мали коморбідний хронічний гепатит С (75 чоловіків і 20 жінок) віком 19–49 років.

Критеріями включення слугували підтверджені діагнози опіюїдної залежності згідно з МКХ-10 (F11.30) та хронічного гепатиту С, встановлені на основі сукупності клінічних і біохімічних показників, тестування на антитіла анти-HCV та визначення HCV-RNA методом полімеразної ланцюгової реакції.

Крім стандартного клініко-лабораторного обстеження, усім пацієнтам проводили серійне вимірювання рівня ІЛ-6 у сироватці крові з використанням сертифікованих в Україні тест-систем на імуноферментному аналізаторі STAT FAX 2100 (USA) із комп'ютерним керуванням.

Медико-статистичний аналіз отриманих даних, включно з дисперсійним та дискримінантним аналізами, а також застосуванням критеріїв Mann–Whitney і Wilcoxon, виконували за допомогою програмного пакета STATISTICA 13.0 та Microsoft Excel 2016 у середовищі Windows 11. Критерії нормальності розподілу даних у вибірках оцінювали за тестами Шапіро – Уїлка та Колмогорова – Смірнова.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами оцінювання стану цитокінового профілю у хворих з опіюїдною залежністю встановлено, що в період гострої інтоксикації рівень ІЛ-6 у сироватці крові був підвищеним у 5,3 раза порівняно з показниками умовно здорових донорів ($46,2 \pm 3,8$ проти $8,7 \pm 0,5$ пг/мл; $p < 0,001$ за критерієм Mann–Whitney) (табл. 1).

У ранній абстинентній фазі концентрація ІЛ-6 зростала до $72,8 \pm 4,1$ пг/мл, що у 8,4 раза перевищувало значення контрольної групи ($p < 0,001$ за Mann–Whitney) та в 1,6 раза – показники гострої інтоксикації ($p < 0,001$ за критерієм Wilcoxon) (табл. 2).

У пізній абстинентний період рівень ІЛ-6 залишався стабільно підвищеним і не демонстрував статистично значущих змін порівняно з ранньою абстиненцією ($67,4 \pm 3,9$ пг/мл; $p > 0,126$ за Wilcoxon) (табл. 2), водночас перевищуючи контрольні значення в 7,7 раза ($p < 0,001$ за Mann–Whitney) (табл. 1).

У фазі клінічної ремісії спостерігається статистично значуще зниження концентрації ІЛ-6 у сироватці крові порівняно з пізнім абстинентним періодом ($51,9 \pm 3,7$ пг/мл; $p < 0,038$ за критерієм Wilcoxon) (табл. 2). Водночас рівень цього цитокіну залишається суттєво вищим за показники практично здорових донорів – у 6 разів ($p < 0,001$ за Mann–Whitney) (табл. 1, рис. 1).

У групі пацієнтів з опіюїдною залежністю, поєданою із хронічним гепатитом С, виявлено суттєве підвищення рівня ІЛ-6 уже на етапі гострої інтоксикації – до $70,3 \pm 3,9$ пг/мл, що в 1,5 раза перевищує відповідні значення в пацієнтів з ізольованою опіюїдною залежністю ($p < 0,001$ за критерієм Mann–Whitney) (рис. 1). За наявності коморбідної патології відзначено прогресуюче зростання

Таблиця 1

**Вміст інтерлейкіну-6 у сироватці крові хворих з опіоїдною залежністю
за наявності та відсутності хронічного гепатиту С**

	Донори	Період гострої інтоксикації (ГІ)	Ранній абстинентний період (РАП)	Пізній абстинентний період (ПАП)	Період ремісії (ПР)
Вміст ІЛ-6 у сироватці крові донорів (пг/мл) (n = 52)	8,7 ± 0,5				
Вміст ІЛ-6 у сироватці крові хворих на ОЗ (пг/мл) (n=40)		46,2 ± 3,8 [#]	72,8 ± 4,1 [#]	67,4 ± 3,9 [#]	51,9 ± 3,7 [#]
Вміст ІЛ-6 у сироватці крові у хворих з ОЗ, коморбідною із ХГС (пг/мл) (n = 95)		70,3 ± 3,9 ^{**}	101,8 ± 6,2 ^{**}	135,4 ± 6,5 ^{***}	123,5 ± 5,7 ^{***}

Примітки: ІЛ-6 – інтерлейкін-6; ОЗ – опіоїдна залежність; ХГС – хронічний гепатит С;

ГІ – період гострої інтоксикації; РАП – ранній абстинентний період;

ПАП – пізній абстинентний період; ПР – період ремісії.

* – $p < 0,001$ (за Mann–Whitney) у зіставленні з показниками групи хворих з ОЗ;

** – $p < 0,01$ (за Mann–Whitney) у зіставленні із показниками групи хворих з ОЗ;

– $p < 0,0001$ (за Mann–Whitney) у зіставленні із показниками донорів.

Таблиця 2

**Результати непараметричного аналізу Вілсоxon концентрації інтерлейкіну-6
при динамічному обстеженні хворих на ОЗ**

	Вірогідність між показниками ГІ та РАП	Вірогідність між показниками РАП та ПАП	Вірогідність між показниками ПАП та ПР
Група хворих з ОЗ (n = 40)	< 0,001	> 0,126	< 0,038
Група хворих з ОЗ, коморбідною із ХГС (n = 95)	< 0,001	< 0,001	> 0,191

Примітки: ОЗ – опіоїдна залежність; ХГС – хронічний гепатит С; ГІ – період гострої інтоксикації, РАП – ранній абстинентний період, ПАП – пізній абстинентний період, ПР – період ремісії.

концентрації цитокіну в період ранньої абстиненції ($101,8 \pm 6,2$ пг/мл; $p < 0,001$ за Вілсоxon) та подальше, ще більш інтенсивне підвищення в пізній абстинентній фазі ($135,4 \pm 6,5$ пг/мл; $p < 0,001$ за Вілсоxon) (рис. 1, табл. 2).

У стадії ремісії у хворих із коморбідним перебігом (ОЗ + ХГС) рівень ІЛ-6 зали-

шається надмірно високим і не демонструє статистично значущих відмінностей порівняно з показниками в пізній абстинентний період ($123,5 \pm 5,7$ проти $135,4 \pm 6,5$ пг/мл; $p > 0,191$ за Вілсоxon). Водночас він у 14,2 рази перевищує значення практично здорових донорів ($p < 0,001$ за Mann–Whitney) (рис. 1).

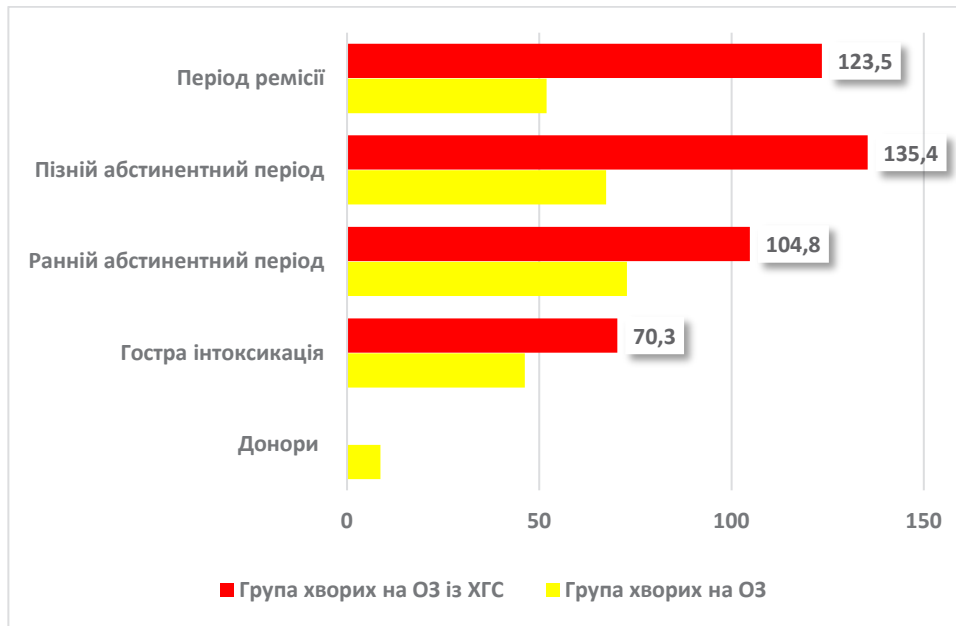


Рис. 1. Вміст інтерлейкіну-6 в сироватці крові у хворих з опіоїдною залежністю за наявності та відсутності коморбідного хронічного гепатиту С

Для оцінювання специфічності цитокинових змін проведено дискримінантний аналіз рівнів ІЛ-6 між групами пацієнтів з опіоїдною залежністю й опіоїдною залежністю, поєднаною із хронічним гепатитом С, у різні періоди перебігу хвороби. Аналіз показав, що найбільш виражені міжгрупові відмінності реєструються у фазі ремісії ($F = 67,6$; $p < 0,001$) та в пізній абстинентний період ($F = 41,4$; $p < 0,001$). Менш значущу диференціацію виявлено в період гострої інтоксикації ($F = 13,7$; $p < 0,001$) та на стадії ранньої абстиненції ($F = 6,9$; $p < 0,001$), що свідчить про посилення впливу ХГС на цитокиновий дисбаланс у міру стабілізації стану пацієнтів (рис. 2).

Таким чином, наявність коморбідної патології — хронічного гепатиту С — зумовлює виражене посилення системної запальної відповіді, що проявляється підвищенням концентрації прозапального цитокіну ІЛ-6 на всіх

етапах перебігу опіоїдної залежності. Найбільша диференціація між групами хворих (з ОЗ та з ОЗ у поєднанні з ХГС), за результатами дискримінантного аналізу, спостерігається у фазі ремісії та в пізній абстинентний період, що свідчить про істотний внесок ХГС у підтримання або реактивацію системного запалення навіть у відносно стабільних клінічних фазах. Це обґрунтовує необхідність подальшого поглибленого дослідження патогенетичних механізмів, які визначають хронічну прозапальну активацію у пацієнтів із поєднанням ОЗ і ХГС, а також пошуку нових патогенетично орієнтованих терапевтичних підходів.

Висновки. У пацієнтів з опіоїдною залежністю спостерігається суттєве підвищення рівня ІЛ-6 у сироватці крові на всіх етапах захворювання. Максимальна концентрація цитокіну реєструється в ранній абстинентний період ($72,8 \pm 4,1$ пг/мл), зберігається підвищеною у пізній абстинентний період

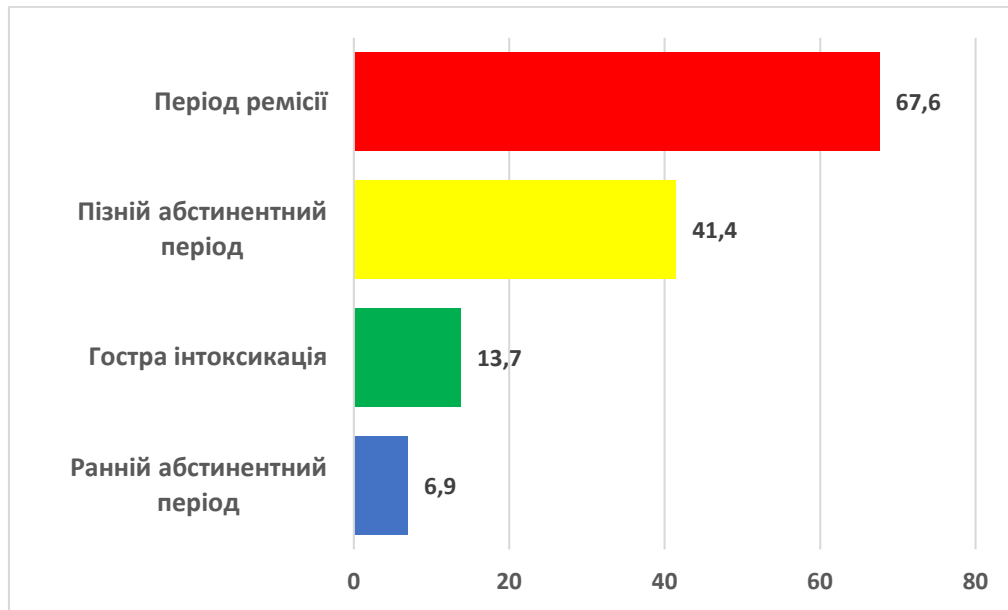


Рис. 2. Результати дискримінантного аналізу (коефіцієнт F) показників інтерлейкіну-6 у групах хворих з опіоїдною залежністю й опіоїдною залежністю, коморбідною із хронічним гепатитом С

($67,4 \pm 3,9$ пг/мл) і частково знижується у фазі ремісії ($51,9 \pm 3,7$ пг/мл).

У групі хворих з опіоїдною залежністю, коморбідною із хронічним гепатитом С, відзначається достовірно інтенсивніше зростання рівня ІЛ-6, яке сягає максимуму в пізній абстинентний період ($135,4 \pm 6,5$ пг/мл), при цьому високі концентрації цитокіну зберігаються й у стадії ремісії ($123,5 \pm 5,7$ пг/мл).

Найбільш виражені дискримінантні відмінності між групами ОЗ та ОЗ + ХГС визначаються в період ремісії

($F = 67,6$; $p < 0,001$) та пізній абстинентний період ($F = 41,4$; $p < 0,001$), що свідчить про значне посилення системного запалення в присутності ХГС саме в ці часові проміжки перебігу опіоїдної залежності.

Перспективними є подальші дослідження динамічного балансу прозапальних і протизапальних цитокінів за опіоїдної залежності та його патогенетичного зв'язку з феноменом перевантаження залізом, зокрема з розвитком гіперферитинемії.

Література

1. Butelman E. R., Huang Y., Cathomas F., et al. Serum cytokines and inflammatory proteins in individuals with heroin use disorder. *Transl Psychiatry*. 2024. No. 14. P. 414. DOI: 10.1038/s41398-024-03119-z.
2. Bryant B. M., Eaton E., Li L., et al. A systematic review of opioid use disorder and related biomarkers. *Front Psychiatry*. 2021. No. 12. 708283. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.708283.
3. Hearps A. C., Doyle J. S., Hellard M. E., et al. Injecting drug use and HCV infection drive persistent immune activation. *Open Forum Infect Dis*. 2024. No. 11. ofad623. DOI: 10.1093/ofid/ofad623.
4. Grebenciucova E., VanHaerents S. Interleukin-6: at the interface of health and disease. *Front Immunol*. 2023. No. 14. 1255533. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1255533.

5. Wen S., Song X., Wang J., et al. Opioids regulate macrophage cytokine production. *Front Pharmacol.* 2022. No. 13. 814241. DOI: 10.3389/fphar.2022.814241.
6. Che Noh I., Avoi R., Nurul A. A., et al. Cytokine profile in chronic HCV infection. *PeerJ.* 2022. No. 10. e13330. DOI: 10.7717/peerj.13330.
7. Mititelu A., Grama A., Colceriu M. C., et al. Role of IL-6 in acute pancreatitis. *Int J Mol Sci.* 2024. Vol. 25. 8283. DOI: 10.3390/ijms25158283.
8. Słowińska-Solnica K., Pawlica-Gosiewska D., Gawlik K., et al. IL-6 in Crohn's disease. *Arch Med Sci.* 2021. No. 17. P. 252–257. DOI: 10.5114/aoms/130842.
9. Schmidt-Arras D., Rose-John S. IL-6 pathway in the liver. *J Hepatol.* 2016. No. 64. P. 1403–1415. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.004.
10. Al-Qahtani A. A., Al-Anazi M. R., Al-Qahtani A. A., & Aljarbou A. N. IL-6 in infectious diseases. *Trop Med Infect Dis.* 2024. No. 9. P. 13. DOI: 10.3390/tropicalmed9010013.
11. Rafaqat S., Patoulias D., Behnoush A.H., et al. Interleukins in pancreatitis. *Arch Med Sci.* 2024. No. 20. P. 138–156. DOI: 10.5114/aoms/178183.
12. Wang H., Zhao M., Xiang Y., et al. Effects of opioids on IL-6 in chronic pain. *Pain Ther.* 2022. Vol. 11. P. 455–468. DOI: 10.1007/s40122-022-00386-w.

References

1. Butelman, E. R., Huang, Y., Cathomas, F., et al. (2024). Serum cytokines and inflammatory proteins in individuals with heroin use disorder. *Translational Psychiatry*, 14 (1), 414. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-03119-z>.
2. Bryant, B. M., Eaton, E., Li, L., et al. (2021). A systematic review of opioid use disorder and related biomarkers. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 708283. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.708283>.
3. Hearps, A. C., Doyle, J. S., Hellard, M. E., et al. (2024). Injecting drug use and HCV infection drive persistent immune activation. *Open Forum Infectious Diseases*, 11 (1), ofad623. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad623>.
4. Grebenciucova, E., & VanHaerents, S. (2023). Interleukin-6: At the interface of health and disease. *Frontiers in Immunology*, 14, 1255533. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1255533>.
5. Wen, S., Song, X., Wang, J., et al. (2022). Opioids regulate macrophage cytokine production. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 814241. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.814241>.
6. Che Noh, I., Avoi, R., Nurul, A. A., et al. (2022). Cytokine profile in chronic HCV infection. *PeerJ*, 10, e13330. <https://doi.org/10.7717/peerj.13330>.
7. Mititelu, A., Grama, A., Colceriu, M. C., et al. (2024). Role of IL-6 in acute pancreatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25 (15), 8283. <https://doi.org/10.3390/ijms25158283>.
8. Słowińska-Solnica, K., Pawlica-Gosiewska, D., Gawlik, K., et al. (2021). IL-6 in Crohn's disease. *Archives of Medical Science*, 17 (1), 252–257. <https://doi.org/10.5114/aoms/130842>.
9. Schmidt-Arras, D., & Rose-John, S. (2016). IL-6 pathway in the liver. *Journal of Hepatology*, 64 (6), 1403–1415. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.004>.
10. Al-Qahtani, A. A., Al-Anazi, M. R., Al-Qahtani, A. A., & Aljarbou, A. N. (2024). IL-6 in infectious diseases. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 9 (1), 13. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed9010013>.
11. Rafaqat, S., Patoulias, D., Behnoush, A. H., et al. (2024). Interleukins in pancreatitis. *Archives of Medical Science*, 20 (1), 138–156. <https://doi.org/10.5114/aoms/178183>.
12. Wang, H., Zhao, M., Xiang, Y., et al. (2022). Effects of opioids on IL-6 in chronic pain. *Pain and Therapy*, 11 (2), 455–468. <https://doi.org/10.1007/s40122-022-00386-w>.

Ovcharenko M. O., Kazakov V. Ye., Pinsky L. L. Assessment of the intensity of systemic inflammation in patients with opioid dependence

The aim of the study was to assess the intensity of systemic inflammation by evaluating serum interleukin-6 (IL-6) levels in patients with opioid dependence (OD) and in those with OD comorbid with chronic hepatitis C (CHC). A total of 135 patients with opioid dependence (104 men and 31 women) aged 18–49 years were examined, including 95 patients with comorbid chronic hepatitis C (75 men and 20 women) aged 19–49 years. All patients underwent dynamic measurement of serum IL-6 levels. Discriminant analysis of this pro-inflammatory cytokine across groups with OD and OD combined with CHC at different stages of the disease showed that the most pronounced intergroup differences were observed during remission ($F = 67.6$; $p < 0.001$) and the late withdrawal period ($F = 41.4$; $p < 0.001$). Less prominent differences were detected during acute intoxication ($F = 13.7$; $p < 0.001$) and the early withdrawal period ($F = 6.9$; $p < 0.001$).

Key words: *opioid dependence, systemic inflammation, interleukin-6, cytokines, chronic hepatitis C.*

Дата надходження статті до редакції: 21.10.2025

Дата прийняття статті до друку: 25.11.2025

Дата публікації: 05.12.2025