

ISSN 2616-5546

www.grsmu.by

Международный рецензируемый журнал

ГЕПАТОЛОГИЯ *и* ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

International peer-reviewed journal

Hepatology and Gastroenterology



2018

Том 2, № 2

Учредитель
Учреждение образования
«Гродненский государственный
медицинский университет»



Международный
рецензируемый журнал
Основан 24 февраля 2017 года
(рег. удост. № 1845 от 24.02.2017)

Том 2, № 2/2018

ГЕПАТОЛОГИЯ и ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

*Журнал включен в перечень научных изданий
Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь для опубликования результатов
диссертационных исследований по медицинским и биологическим наукам*

Главный редактор В. М. Цыркунов
Ответственный секретарь С. А. Черняк

Редакционный совет:

Амброзайтис А. (Литва)	Карпов И. А. (Беларусь)
Андрейчин М. А. (Украина)	Михайлов М. И. (Россия)
Байрамов Н. Ю. (Азербайджан)	Мунтеану М. (Франция)
Бакулин И. Г. (Россия)	Мусабаев Э. И. (Узбекистан)
Борсуков А. В. (Россия)	Паценкер Э. (Швейцария)
Буко В. У. (Беларусь)	Пинский Л. Л. (Украина)
Вашакидзе Э. (Грузия)	Попов Ю. (США)
Готье С. В. (Россия)	Рахметова В. С. (Казахстан)
Думбрава В-Т. А. (Молдова)	Руммо О. О. (Беларусь)
Жданов К. В. (Россия)	Снежицкий В. А. (Беларусь)
Зима Т. (Чехия)	Третьяк С. И. (Беларусь)
Исаков В. А. (Россия)	Чуланов В. П. (Россия)
Калиаскарова К. С. (Казахстан)	Шупан Д. (Германия)
	Эсауленко Е. В. (Россия)

Редакционная коллегия:

Бушма М. И. (Гродно)	Курбат М. Н. (Гродно)
Вольф С. Б. (Гродно)	Ляликов С. А. (Гродно)
Воробей А. В. (Минск)	Матиевская Н. В. (Гродно)
Гарелик П. В. (Гродно)	Могилевец Э. В. (Гродно)
Горгун Ю. В. (Беларусь)	Парамонова Н. С. (Гродно)
Дундаров З. А. (Гомель)	Прокопчик Н. И. (Гродно)
Еремин В. Ф. (Минск)	Романова О. Н. (Минск)
Жаворонок С. В. (Минск)	Силивончик Н. Н. (Минск)
Зиматкин С. М. (Гродно)	Семенов В. М. (Витебск)
Зинчук В. В. (Гродно)	Федорук А. М. (Минск)
Карпицкий А. С. (Брест)	Шейбак В. М. (Гродно)
Ключарева А. А. (Минск)	Шишко В. И. (Гродно)
Ковальчук В. И. (Гродно)	Шмак А. И. (Минск)
Коломиец Н. Д. (Минск)	Якубцевич Р. Э. (Гродно)

ISSN 2616-5546

Establisher
Grodno State Medical University



The international peer-reviewed journal
Founded on February 24, 2017
(registration certificate № 1845
issued on 24.02.2017)

Volume 2, № 2/2018

HEPATOLOGY and GASTROENTEROLOGY

*The Journal is included into the list of scientific editions approved
by the Higher Attestation Commission of the Republic of Belarus for publication
of the results of dissertation papers in the field of Medicine and Biology*

Editor-in-Chief Tsyркunov V. M.

Executive editor Chernyak S. A.

Editorial Board

Ambrozaitis A. (Lithuania)
Andreychyn M. A. (Ukraine)
Bayramov N. (Azerbaijan)
Bakulin I. G. (Russia)
Borsukov A. V. (Russia)
Buko V. U. (Belarus)
Vashakidze E. (Georgia)
Got'e S. V. (Russia)
Dumbrava V-T.A (Moldova)
Zhdanov K. V. (Russia)
Zima T. (Czech Republic)
Isakov V. A. (Russia)
Kaliaskarova K. (Kazakhstan)

Karpov I. A. (Belarus)
Mikhailov M. I. (Russia)
Munteanu M. (France)
Musabaev E. I. (Uzbekistan)
Patsenker E. (Switzerland)
Pinskiĭ L. L. (Ukraine)
Popov Y. (USA)
Rakhmetova V. S. (Kazakhstan)
Rummo O. O. (Belarus)
Snezhitskiy V. A. (Belarus)
Tret'yak S. I. (Belarus)
Chulanov V. P. (Russia)
Schuppan D. (Germany)
Ehsaulenko E. V. (Russia)

Editorial Staff

Bushma M. I. (Grodno)
Vol'f S. B. (Grodno)
Varabei A. V. (Minsk)
Garelik P. V. (Grodno)
Gorgun J. V. (Minsk)
Dundarov Z. A. (Gomel)
Eremin V. F. (Minsk)
Zhavoronok S. V. (Minsk)
Zimatkin S. M. (Grodno)
Zinchuk V. V. (Grodno)
Karpickij A. S. (Brest)
Kljuchareva A. A. (Minsk)
Koval'chuk V. I. (Grodno)
Kolomicz N. D. (Minsk)

Kurbat M. N. (Grodno)
Lyalikov S. A. (Grodno)
Matievskaya N. V. (Grodno)
Mahiliavets E. V. (Grodno)
Paramonova N. S. (Grodno)
Prokopchik N. I. (Grodno)
Romanova O. N. (Minsk)
Silivonchik N.N. (Minsk)
Semenov V. M. (Vitebsk)
Fedoruk A. M. (Minsk)
Shejbak V. M. (Grodno)
Shyshko V. I. (Grodno)
Shmak A. I. (Minsk)
Yakubtsevich R. E. (Grodno)

В НОМЕРЕ

Обзоры

- ПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ ЗВЕЗДЧАТЫЕ КЛЕТКИ:
СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ.
ЧАСТЬ II. АКТИВИРОВАННЫЕ
ПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ ЗВЕЗДЧАТЫЕ КЛЕТКИ
Л. А. Можейко 111
- ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ
У БЕРЕМЕННЫХ
Е. Ю. Еремина, С. В. Сяткин 116
- ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ФОРМИРОВАНИЕ
ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ЖИВОТНЫХ В ЛАБОРАТОРНЫХ
УСЛОВИЯХ
Д. А. Евсеенко, З. А. Дундаров 122

Оригинальные исследования

- ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ДИА-
ГНОСТИКИ И ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С
БОЛЕЗНЯМИ ПЕЧЕНИ (ГРОДНЕНСКИЙ РЕГИОН)
В. М. Цыркунов, Е. Н. Кроктова 129
- ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА МОРФОЛОГИЮ
МИТОХОНДРИЙ И ДРУГИХ КЛЕТОЧНЫХ
КОМПОНЕНТОВ ГЕПАТОЦИТА
М. Н. Курбат, Р. И. Кравчук, О. Б. Островская 138
- КЛИНИЧЕСКАЯ ЦИТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ:
МИТОХОНДРИИ
В. П. Андреев, В. М. Цыркунов, Р. И. Кравчук, М. Н. Курбат 143
- «ОСТРАЯ-НА-ХРОНИЧЕСКУЮ» ПЕЧЕНОЧНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
Н. Н. Силивончик, Д. И. Гауриленко 154
- ОСОБЕННОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ
ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ НЕИНВАЗИВНОЙ
ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ
Т. Д. Гельт, А. В. Борсуков 160
- НАШ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ АТРЕЗИИ ПИЩЕВОДА У
ДЕТЕЙ
В. И. Ковальчук, В. В. Новосад 165
- ВЛИЯНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ НА БИОХИМИ-
ЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С
ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ, СОЧЕТАННОЙ С
ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С
Л. Л. Пинский, Н. В. Хайтович, Н. А. Овчаренко,
А. В. Ковешников, Т. Н. Радченко 171
- РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ ПАТОГЕННОСТИ
H. PYLORI У ПАЦИЕНТОВ
С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
О. О. Янович, Л. П. Титов, М. В. Дорошко 177
- ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ
CD44 В АДЕНОКАРЦИНОМЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ
Т. Т. Штабинская, В. А. Басинский 182
- ПАРЭХОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ
Т. В. Амвросьева, Н. В. Поклонская, Ю. А. Шилова,
Н. Л. Ключико, Е. В. Бобич 187
- ОШИБКИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ
Н. И. Прокопчик, В. М. Цыркунов 192

ISSUE CONTAINS

Reviews

- PANCREATIC STELLATE CELLS:
STRUCTURE AND FUNCTION
PART 2. ACTIVATED PANCREATIC
STAR CELLS
L. A. Mozheiko 111
- DRUG-INDUCED LIVER INJURY
IN PREGNANCY
E. Yu. Eremina, S. V. Syatkin 116
- EXPERIMENTAL FORMATION
OF LIVER CIRRHOSIS IN ANIMALS UNDER
LABORATORY CONDITIONS
D. A. Evseenko, Z. A. Dundarov 122

Original Studies

- PROBLEMATIC ISSUES OF THE ORGANIZATION
OF DIAGNOSTICS AND PROPHYLAXIS OF LIVER
DISEASES IN GRODNO REGION
V. M. Tsyrukunov, E. N. Krotkova 129
- EFFECT OF MELATONIN ON THE MORPHOLOGY
OF MITOCHONDRIA AND OTHER CELLULAR
COMPONENTS OF THE HEPATOCYTE
M. N. Kurbat, R. I. Kravchuk, A. B. Astrowskaja 138
- CLINICAL CYTOLOGY OF THE LIVER:
MITOCHONDRIA
V. P. Andreev, V. M. Tsyrukunov, R. I. Kravchuk, M. N. Kurbat 143
- ACUTE-ON-CHRONIC
LIVER FAILURE
N. N. Silivontchik, D. I. Haurlylenka 154
- CAPABILITY OF FORECASTING THE COURSE
OF LIVER CIRRHOSIS BY NON-INVASIVE LASER
DOPPLER IMAGING
T. D. Gelft, A. V. Borsukov 160
- OUR EXPERIENCE OF TREATMENT
OF ESOPHAGEAL ATRESIA IN CHILDRENV
V. Kavalchuk, V. Navasad 165
- THE EFFECT OF ANTIDEPRESSANTS ON
BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE BLOOD IN
PATIENTS WITH OPIOID DEPENDENCE COMBINED
WITH CHRONIC HEPATITIS C
L. L. Pynskyy, N. V. Khaityvych, N. A. Ovcharenko,
A. V. Koveshnykov, T. N. Radchenko 171
- DISTRIBUTION OF H. PYLORI PATHOGENITY
FACTORS IN PATIENTS WITH GASTRODUODENAL
DISEASES
O. O. Yanovich, L. P. Titov, M. V. Doroshko 177
- PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CD44 EXPRESSION
IN COLON ADENOCARCINOMA
T. T. Shtabinskaya, V. A. Basinsky 182
- HUMAN PARECHOVIRUS INFECTION IN PATIENTS
WITH INFECTIOUS PATHOLOGY OF THE
GASTROINTESTINAL TRACT AND MOLECULAR
GENETIC CHARACTERISTIC OF CAUSATIVE
AGENTS
T. V. Amvrosieva, N. V. Paklonskaya, Yu. A. Shilova, N. L. Kliuiko,
E.V. Bobich 187
- ERRORS OF MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS OF
LIVER LESIONS
N. I. Prokopchik, V. M. Tsyrukunov 192

КОМБИНАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ КАК ОПТИМАЛЬНЫЙ ПОДХОД ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АЛКОГОЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Е. Б. Белоновская, О. Я. Лукивская, Е. Е. Нарута, С. Н. Кирко, И. А. Кузьмицкая, В. У. Буко 200

COMBINATION THERAPY AS AN OPTIMAL APPROACH FOR CORRECTION OF ALCOHOL LIVER DAMAGE

E. B. Belonovskaya, O. Ya. Lukivskaya, E. E. Naruta, S. N. Kirko, I. A. Kuzmitskaya, V. U. Buko 200

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ БЕЛОРУССКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Е. Н. Кроткова, С. А. Черняк, В. В. Гончаров 207

EFFICIENCY OF THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C WITH BELARUSIAN-MADE DIRECT ANTI-VIRAL DRUGS

E. N. Krotkova, S. A. Chernyak, V. V. Goncharov 207

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕМОКАРБОПЕРФУЗИИ И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Р. Э. Якубцевич, В. А. Предко 211

APPLICATION OF HEMOCARBOPERFUSION AND EXTRACORPOREAL LIVER SUPPORT IN PATIENTS WITH LIVER FAILURE DURING THE EXTRACORPOREAL BLOOD PURIFICATION

R. Je. Jakubcevic , V. A. Predko 211

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА УЛЬТРАМИКРОСКОПИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ЗАКРЫТИИ РАНЕВОЙ ПОВЕРХНОСТИ САЛЬНИКОМ И ФТОРОПЛАСТОМ-4 С МОДИФИЦИРОВАННОЙ ПОВЕРХНОСТЬЮ

В. В. Кудло, Р. И. Кравчук 216

COMPARATIVE EVALUATION OF THE ULTRAMICROSCOPIC FEATURES OF THE LIVER AFTER CLOSURE OF THE WOUND SURFACE WITH OMENTUM AND FLUOROPLAST-4 WITH MODIFIED SURFACE

V. V. Kudlo, R. I. Kravchuk 216

Случай из практики

ПРИБРЕТЕННЫЙ ЛАДОННО-ПОДОШВЕННЫЙ КЕРАТОЗ КАК КЛИНИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ПЕЧЕНОЧНОГО OVERLAP-СИНДРОМА

Е. Г. Шевченко, З. П. Лемешевская, Е. Н. Божко, Т. Т. Штабинская, О. Н. Зезюлина 223

Case from clinical practice

ACQUIRED KERATODERMA ARE CHARACTERIZED BY HYPERKERATOSIS OF THE SKIN ON THE PALMS AND SOLES AS A CLINICAL MANIFESTATION OF HEPATIC OVERLAP SYNDROME, A CASE FROM CLINICAL PRACTICE

E. G. Shauchenka, Z. P. Lemeshevskaya, E. N. Bozhko, T.T. Shtabinskaya, V. N. Ziaziulina 223

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «Гепатология и гастроэнтерология»

227

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS of the «Hepatology and Gastroenterology» journal

227

Редакция журнала «Гепатология и гастроэнтерология» приглашает к сотрудничеству читателей и авторов публикаций, а также напоминает о том, что подписку на журнал можно оформить в отделении связи «Белпочта».

Подписной индекс:

для индивидуальной подписки 00381
для ведомственной подписки 003812

The editorial board of the "Hepatology and Gastroenterology" journal invites readers and authors of publications to cooperate. You can subscribe to the magazine at the Belpochta office.

Subscription index: for individual subscription 00381
for departmental subscription 003812

УДК 616.89-008.441.3

ВЛИЯНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ, СОЧЕТАННОЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

¹Л. Л. Пинский (PinskyLeonid@gmail.com), ¹Н. В. Хайтович (nik3061@gmail.com),
²Н. А. Овчаренко (lond-ovcharenko@ukr.net),
³А. В. Ковешников (kov_av@hotmail.com), ⁴Т. Н. Радченко (ovcharenko-lond@ukr.net)
¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина
²Луганский государственный медицинский университет, Рубежное, Украина
³Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина
⁴Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Введение. Опиоидная зависимость (ОЗ), сопровождающаяся коморбидным хроническим гепатитом С (ХГС), представляет значимую медицинскую и социальную проблему Украины.

Цель исследования – анализ влияния антидепрессантов (амитриптилина и флуоксетина) на биохимические показатели сыворотки крови у наркозависимых пациентов с малой активностью хронического гепатита С (ХГС).

Материал и методы. Под наблюдением находились 122 пациента (98 мужчин и 24 женщины в возрасте от 21 до 49 лет) с опиоидной зависимостью (ОЗ), сочетанной с малой активностью ХГС. В 1-ю группу были включены 64 пациента, которым назначался трициклический антидепрессант амитриптилин от 75 мг до 150 мг в сутки. Пациентам 2-й группы (n=58) в периоде ранней абстиненции применялся флуоксетин в суточной дозе от 20 до 40 мг.

Результаты. При динамическом наблюдении установлено, что в 1-й группе при использовании амитриптилина у пациентов достоверно увеличивалась интенсивность цитолитического синдрома – росла активность АлАТ ($2,4 \pm 0,1$ ммоль/л*ч; Q25-Q75=1,8-2,9; $P < 0,001$ по Wilcoxon) и АсАТ ($1,9 \pm 0,1$ ммоль/л*ч; Q25-Q75=1,3-2,4; $P < 0,001$ по Wilcoxon), и эти показатели достоверно превышали показатели во 2-й группе – АлАТ ($1,4 \pm 0,1$ ммоль/л*ч; Q25-Q75=1,0-1,7; $P < 0,001$ по Mann-Whitney) и АсАТ ($0,9 \pm 0,1$ ммоль/л*ч; Q25-Q75=0,7-1,4; $P < 0,001$ по Mann-Whitney).

Заключение. Таким образом, использование амитриптилина оказывает достоверное влияние на биохимические показатели цитолиза ($P < 0,001$) и холестаза ($P < 0,001$) у наркозависимых пациентов с малой активностью ХГС. Применение флуоксетина практически не влияло на выраженность цитолитического синдрома (FАлАТ=3,6; $P > 0,1$); FАсАТ=4,9; $P > 0,1$) и умеренно повышало активность маркеров холестаза (FГГТП=18,1; $P < 0,01$); FЩФ=15,4; $P < 0,01$). В последующих исследованиях целесообразна разработка гепатопротекторной терапии при применении антидепрессантов у пациентов с опиоидной зависимостью и ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, опиоидная зависимость, цитолиз, холестаз.

THE EFFECT OF ANTIDEPRESSANTS ON BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE BLOOD IN PATIENTS WITH OPIOID DEPENDENCE COMBINED WITH CHRONIC HEPATITIS C

¹L. L. Pynskyy, ¹N. V. Khaitovych, ²N. A. Ovcharenko, ³A. V. Koveshnykov, ⁴T. N. Radchenko

¹Educational Institution "Bogomolets National Medical University", Kyiv, Ukraine

²Educational Institution "Luhansk State Medical University", Rubizhne, Ukraine

³Educational Institution "Lviv National Medical University named Danila Galitskiy", Lviv, Ukraine

⁴Educational Institution "Kharkiv National Medical University", Kharkiv, Ukraine

Background. Opioid dependence (OZ) accompanied by comorbid chronic hepatitis C (CHC) is a significant medical and social problem in Ukraine.

The objective of the study was to analyze the effect of antidepressants (amitriptyline and fluoxetine) on the biochemical parameters of blood serum in drug-addicted patients with low chronic hepatitis C (CHC) activity.

Materials and methods. One hundred and twenty-two patients (98 men and 24 women aged from 21 to 48 years) with opioid dependence (OD) combined with low CHC activity were under the doctor's care. Group 1 included 64 patients who were prescribed tricyclic antidepressant amitriptyline from 75 mg to 150 mg per day. The patients of group 2 (n = 58) were treated with fluoxetine in a daily dose of 20 to 40 mg in the early withdrawal period.

Results. With dynamic care, it was found that in group 1, when using amitriptyline in patients, the intensity of the cytolytic syndrome significantly increased – the activity of ALAT increased (2.4 ± 0.1 mmol/l*h; Q25-Q75=1.8-2.9; $P < 0.001$)

according to Wilcoxon) and ASAT (1.9 ± 0.1 mmol/l*h; Q25-Q75=1.3-2.4; $P < 0.001$ according to Wilcoxon) and these parameters significantly exceeded the parameters of group 2 – ALAT (1.4 ± 0.1 mmol/l*h; Q25-Q75=1.0-1.7; $P < 0.001$ according to Mann-Whitney) and ASAT (0.9 ± 0.1 mmol/l*h; Q25-Q75=0.7-1.4; $P < 0.001$ by Mann-Whitney).

Conclusion. Thus, the use of amitriptyline has a significant effect on the biochemical parameters of cytolysis ($P < 0.001$) and cholestasis ($P < 0.001$) in drug dependent patients with low CHC activity. The use of fluoxetine had almost no effect on the severity of the cytolytic syndrome (FALAT=3.6 ($P > 0.1$); FASAT=4.9 ($P > 0.1$) and moderately increased the activity of cholestasis markers (FGGTP=18.1 ($P < 0.01$); FALP=15.4 ($P < 0.01$)). In subsequent studies, it is advisable to develop hepatoprotective therapy using antidepressants in patients with opioid dependence and CHC.

Keywords: chronic hepatitis C, opioid dependence, cytolysis, cholestasis.

Введение

Значительная распространенность опиоидной зависимости (ОЗ), которая сопровождается коморбидным течением хронического гепатита С (ХГС), стала значимой медицинской и социальной проблемой Украины [1, 2]. Более 80 процентов наркозависимых пациентов инфицированы вирусом ХГС, что обуславливает увеличение частоты развития псевдоабстинентного синдрома [3, 4]. Существенные сдвиги биохимических показателей сыворотки крови сопровождают сочетанное течение ОЗ и ХГС в периодах ранней и поздней абстиненции [5]. Все это требует от клинициста тщательного подбора антидепрессантов с минимальной гепатотоксичной активностью для лечения пациентов с ОЗ и ХГС [6, 7, 8, 9]. Ятрогенное увеличение активности цитолиза и холестаза, которое сопровождается астено-депрессивным синдромом в позднем абстинентном периоде и периоде ремиссии, может привести к увеличению частоты псевдоабстинентного синдрома, когда гепатотоксический эффект препаратов расценивается пациентами как начало абстиненции, что провоцирует новый рецидив употребления наркотиков [10, 11, 12, 13]. В этой клинической ситуации актуально проведение биохимического мониторинга состояния печени у наркозависимых пациентов (НЗП) при малой активности ХГС при назначении разных групп антидепрессантов.

Цель исследования – оценка влияния антидепрессантов группы неселективных ингибиторов обратного захвата моноаминов – amitриптилина и селективных ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина – флуоксетина на биохимические показатели сыворотки крови пациентов с ОЗ, сочетанной с малой активностью ХГС.

Материал и методы

В Луганском областном наркологическом диспансере (г. Рубежное) под наблюдением находились 122 пациента с ОЗ, сочетанной с малой активностью ХГС (98 мужчин и 24 женщины в возрасте от 21 до 49 лет). В 1-ю группу были включены 64 пациента (51 мужчина и 13 женщин в возрасте от 21 года до 47 лет), которым в раннем (РАП) и позднем (ПАП) абстинентном пери-

одах был назначен трициклический антидепрессант amitриптилин (код АТХ N06A A09) в дозе от 75 мг до 150 мг в сутки. Пациентам 2-й группы (58 пациентов, из них 47 мужчин и 11 женщин в возрасте от 22 до 49 лет) в периоде ранней абстиненции применялся флуоксетин (код АТХ N06A B03) в суточной дозе от 20 до 40 мг. Критериями включения в исследование была постановка диагноза – ОЗ согласно критериям МКБ.10 (F 11.30) и ХГС на основании комплекса клинико-биохимических показателей, определения анти-HCV и HCV-RNA. Группу практически здоровых людей составили 53 донора крови.

Стандартные биохимические исследования проводились унифицированными методами и включали определение: активности аланинаминотрансферазы (АлАТ, КФ 2.6.1.2.), аспартатаминотрансферазы (АсАТ, КФ 2.6.1.1.), щелочной фосфатазы (ЩФ, КФ 2.3.2.4), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) (КФ 2.3.2.2), содержания в сыворотке крови билирубина и его фракций, общего белка фракций [14].

Результаты биохимического анализа статистически обрабатывались с помощью электронных таблиц EXCEL 2010 и пакета программ STATISTICA 8.0 в операционной системе Windows 7 [15]. В каждой из обследованных групп нами определялась нормальность распределения вариант по критериям Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors test и Shapiro-Wilk's W test. В случае несоответствия критериям нормальности в каждой группе вычислялись значение медианы (Me), ее погрешности (mMe), нижний (25%) и верхний (75%) квартиль (Q25-Q75). Для оценки достоверности межгрупповых различий в несвязанных группах нами использовался тест Mann-Whitney, в оценке динамики биохимических показателей – тест Wilcoxon, а также дискриминантный анализ с определением коэффициента F.

Проведенные исследования соответствовали принципам клинической биоэтики.

Результаты и обсуждение

До начала применения антидепрессантной терапии были сопоставлены результаты биохимического обследования пациентов в периоде острой интоксикации (ОИ) в 1-й и 2-й группах. При проведении межгруппового анализа Mann-Whitney установлено, что достоверных различий

биохимических показателей активности цитолиза и холестаза до назначения амитриптилина и флуоксетина не было ($P > 0,1$). В обеих группах имело место достоверное повышение по отношению к показателям доноров ($0,27 \pm 0,01$ ммоль/л* (Q25-Q75=0,1-0,4 ммоль/л*) активности АсАТ в 1-й группе ($0,6 \pm 0,1$ ммоль/л* (Q25-Q75=0,4-0,9 ммоль/л*) и во 2-й группе ($0,7 \pm 0,1$ ммоль/л* (Q25-Q75=0,5-1,0 ммоль/л*) (табл. 1).

В периоде острой интоксикации (ОИ) имело место достоверное повышение активности АлАТ в обеих группах: до $1,2 \pm 0,1$ ммоль/л* (Q25-Q75=0,8-1,7 ммоль/л*) в 1-й группе и $1,1 \pm 0,1$ ммоль/л* (Q25-Q75=0,7-1,6 ммоль/л*) во 2-й группе, что было достоверно выше показателей группы доноров – $0,37 \pm 0,01$ ммоль/л* (Q25-Q75=0,2-0,5 ммоль/л*). Биохимические маркеры холестаза в периоде ОИ также превышали параметры в группе доноров. Так, активность ЩФ в 1-й группе была $1,7 \pm 0,1$ ммоль/л* (Q25-Q75=1,3-1,9 ммоль/л*), во 2-й группе – $1,8 \pm 0,2$ ммоль/л* (Q25-Q75=1,4-2,1 ммоль/л*), что превышало уровень группы доноров ($1,3 \pm 0,01$ ммоль/л* (Q25-Q75=1,1-1,4 ммоль/л*) в 1,3 и 1,4 раза, соответственно.

При анализе показателей белкосинтетической функции печени достоверных межгрупповых отличий в 1-й и во 2-й группах в периоде ОИ от показателей доноров не установлено ($P > 0,1$ по Mann-Whitney).

После начала применения амитриптилина в 1-й группе имело место достоверное увеличение активности АсАТ в периоде ранней аб-

стиненции (РАП) в 2,3 раза – до $1,4 \pm 0,1$ ммоль/л* (Q25-Q75=1,0-1,8 ммоль/л*) ($P < 0,01$ по Wilcoxon) (табл. 1). Увеличение активности этого фермента имело место и в периоде ПАП – до $1,9 \pm 0,1$ ммоль/л* (Q25-Q75=1,3-2,4 ммоль/л*, $P < 0,01$, по Wilcoxon). Показатель АлАТ достоверно повышался в периоды ранней и поздней абстиненции ($1,9 \pm 0,1$ ммоль/л*; Q25-Q75=1,4-2,2 ммоль/л* и $2,4 \pm 0,1$ ммоль/л* (Q25-Q75=1,8-2,9 ммоль/л*, соответственно; $P < 0,001$, по Wilcoxon). При применении амитриптилина у пациентов 1-й группы достоверно увеличивались биохимические показатели холестаза. Так, активность ГГТП в периоде РАП превышала в 1,4 раза (1240 ± 62 ЕД/мл (Q25-Q75=670-2400 ЕД/мл) показатель ОИ (902 ± 53 ЕД/мл (Q25-Q75=585-934 ЕД/мл) ($P < 0,001$, по Wilcoxon). В поздней абстиненции (ПАП) этот параметр продолжал увеличиваться до (1520 ± 69 ЕД/мл (Q25-Q75=720-2900 ЕД/мл) ($P < 0,001$, по Wilcoxon), превышая показатели доноров ($531,3 \pm 1,9$ ЕД/мл (Q25-Q75=470-610 ЕД/мл) в 2,9 раза ($P < 0,001$, по Mann-Whitney). В результате анализа показателей белково-синтетической функции печени установлено, что в динамике РАП и ПАП при применении амитриптилина достоверных изменений у пациентов 1-й группы не установлено ($P > 0,1$, по Wilcoxon).

При анализе биохимических показателей сыворотки крови во 2-й группе установлено, что после включения флуоксетина в лечение пациентов с ОЗ и малой активностью ХГС достоверного повышения активности АсАТ и АлАТ в сравнении с показателями периода ОИ не отмечено.

Так, активность АсАТ в периоде РАП составляла $0,8 \pm 0,1$ ммоль/л* (Q25-Q75=0,6-1,2 ммоль/л*) ($P > 0,1$, по Wilcoxon), а в периоде ПАП – $0,9 \pm 0,1$ ммоль/л* (Q25-Q75=0,7-1,4 ммоль/л*) ($P > 0,1$, по Wilcoxon). Биохимические показатели холестатического синдрома, в частности активность сывороточной ГГТП, умеренно повышались с 712 ± 23 ЕД/мл (Q25-Q75=510-955 ЕД/мл) в периоде ОИ до 890 ± 17 ЕД/мл (Q25-Q75=570-1030 ЕД/мл) в РАП ($P < 0,001$, по Wilcoxon) и ПАП достигала 981 ± 22 ЕД/мл (Q25-Q75=615-1190 ЕД/мл) ($P < 0,001$, по Wilcoxon). При анализе показателей ЩФ во 2-й группе установлено, что ранняя абстиненция не сопровож-

Таблица 1. – Динамика биохимических показателей сыворотки крови при применении амитриптилина у пациентов с ОЗ, сочетанной с ХГС

Показатели	Доноры (n=53)	Периоды ОЗ 1-й группы (n=64)			Wilcoxon test между периодами 1 и 2	Wilcoxon test между периодами 2 и 3
		Острая интоксикация (1)	Ранняя абстиненция (2)	Поздняя абстиненция (3)		
Общий билирубин, мкмоль/л	$5,1 \pm 0,05$ (2,9-5,8)	$7,2 \pm 0,2^*$ (4,5-8,9)	$9,0 \pm 0,1^*$ (4,9-11,3)	$11,6 \pm 0,1^*$ (5,3-16,1)	<0,001	<0,001
АсАТ, ммоль/л*ч	$0,27 \pm 0,01$ (0,1-0,4)	$0,6 \pm 0,1^*$ (0,4-0,9)	$1,4 \pm 0,1^*$ (1,0-1,8)	$1,9 \pm 0,1^*$ (1,3-2,4)	<0,01	<0,01
АлАТ, ммоль/л*ч	$0,37 \pm 0,01$ (0,2-0,5)	$1,2 \pm 0,1^*$ (0,8-1,7)	$1,9 \pm 0,1^*$ (1,4-2,2)	$2,4 \pm 0,1^*$ (1,8-2,9)	<0,001	<0,001
Щелочная фосфатаза, ммоль/л*ч	$1,3 \pm 0,01$ (1,1-1,4)	$1,7 \pm 0,1^*$ (1,3-1,9)	$2,8 \pm 0,1^*$ (2,1-3,8)	$3,9 \pm 0,1^*$ (3,3-4,7)	<0,001	<0,01
ГГТП, ЕД/мл	$531,3 \pm 1,9$ (470-610)	$902,0 \pm 53^*$ (585-934)	$1240 \pm 62^*$ (670-2400)	$1520 \pm 69^*$ (720-2900)	<0,001	<0,001
Общий белок, мкмоль/л	$72,6 \pm 0,2$ (71,0-77,8)	$71,0 \pm 0,8$ (61,0-75,9)	$71,2 \pm 0,6$ (64,1-76,2)	$72,1 \pm 0,7$ (65,8-79,1)	> 0,1	> 0,1
Альбумины, г/л	$63,1 \pm 0,2$ (62,1-65,3)	$62,8 \pm 0,7$ (56,8-64,1)	$62,5 \pm 0,8$ (57,9-65,2)	$61,3 \pm 0,9$ (55,0-64,9)	> 0,1	> 0,1

Примечание: в этой и других таблицах биохимические показатели представлены медианой (Me) и ее погрешностью (mMe) (Me±mMe). В скобках во второй строке указаны 25% и 75% квартиль (Q25-Q75); * – при $P < 0,01$ по Mann-Whitney по отношению к показателям доноров

ждалась достоверными изменениями активности этого фермента в сравнении со стадией ОИ ($1,9 \pm 0,1$ ммоль/л*ч; Q25-Q75=1,5-2,2 ммоль/л*ч и $1,8 \pm 0,2$ ммоль/л*ч (Q25-Q75=1,4-2,1 ммоль/л*ч, соответственно; $P > 0,1$, по Wilcoxon) и незначительно увеличилась в ПАП $2,3 \pm 0,1$ ммоль/л*ч (Q25-Q75=1,9-2,8 ммоль/л*ч, соответственно; $P < 0,01$, по Wilcoxon) (табл. 2).

При анализе концентрации белков сыворотки крови установлено, что динамических изменений в содержании общего белка у пациентов 2-й группы не было. Так, в РАП этот показатель составлял $69,8 \pm 0,5$ ммоль/л*ч (Q25-Q75=62,1-72,9 ммоль/л*ч), а в ПАП – $69,5 \pm 0,3$ ммоль/л*ч (Q25-Q75=64,2-75,8 ммоль/л*ч) ($P > 0,1$, по Wilcoxon), что достоверно не отличалось от

уровня общего белка в группе доноров ($63,1 \pm 0,2$ ммоль/л*ч; Q25-Q75=62,1-65,3 ммоль/л*ч) ($P > 0,1$, по Mann – Whitney).

При проведении межгруппового анализа Mann-Whitney биохимических показателей сыворотки крови в ПАП установлено, что показатели активности цитолиза гепатоцитов были достоверно выше в 1-й группе при применении амитриптилина, чем показатели 2-й группы (таблица 3). Активность АсАТ в 1-й группе превышала в 2,1 раза показатели 2-й группы при использовании флуоксетина ($1,9 \pm 0,1$ ммоль/л*ч; Q25-Q75=1,3-1,9 ммоль/л*ч и $0,9 \pm 0,1$ ммоль/л*ч; Q25-Q75=0,7-1,4 ммоль/л*ч, соответственно; $P < 0,001$ по Mann – Whitney).

Активность АлАТ при применении амитрипти-

лина превышала этот показатель 2-й группы в 1,7 раза ($2,4 \pm 0,1$ ммоль/л*ч; Q25-Q75=1,8-2,9 ммоль/л*ч и $1,4 \pm 0,1$ ммоль/л*ч; Q25-Q75=1,0-1,7 ммоль/л*ч, соответственно; $P < 0,001$, по Mann-Whitney). В периоде ПАП были верифицированы достоверные различия между показателями холестаза в 1-й и 2-й группах. Активность ЩФ при применении флуоксетина была меньше, чем у пациентов 1-й группы, в 1,7 раза ($P < 0,001$, по Mann-Whitney), активность ГГТП в 1,5 раза ($P < 0,001$, по Mann-Whitney).

Для объективизации различий влияния антидепрессантов разных фармакологических групп на биохимические показатели сыворотки крови был проведен дискриминантный анализ параметров цитолиза и холестаза в обеих группах. Установлено, что коэффициент F для активности АлАТ в сыворотке крови в 1-й группе составил 37,1 ($P < 0,001$), во 2-й – 3,6 ($P > 0,1$), а коэффициент F для АсАТ – 33,8 ($P < 0,001$) при применении амитриптилина и 4,9 ($P > 0,1$) в группе использования флуоксетина (рис. 1).

Данный анализ подтвердил существенное и достоверное влияние трициклического антидепрессанта амитриптилина, в отличие от флуоксетина, на интенсив-

Таблица 2. – Динамика биохимических показателей сыворотки крови при применении флуоксетина у пациентов с ОЗ, сочетанной с ХГС

Показатели	Доноры (n=53)	Периоды ОЗ 1-й группы (n=64)			Тест Wilcoxon между периодами 1 и 2	Тест Wilcoxon между периодами 2 и 3
		Острая интоксикация (1)	Ранняя абстиненция (2)	Поздняя абстиненция (3)		
Общий билирубин, мкмоль/л	$5,1 \pm 0,05$ (2,9-5,8)	$7,1 \pm 0,1^*$ (4,4-8,7)	$7,3 \pm 0,2^*$ (4,5-8,9)	$7,6 \pm 0,3^*$ (4,7-9,4)	$> 0,1$	$> 0,1$
АсАТ, ммоль/л*ч	$0,27 \pm 0,01$ (0,1-0,4)	$0,7 \pm 0,1^*$ (0,5-1,0)	$0,8 \pm 0,1^*$ (0,6-1,2)	$0,9 \pm 0,1^*$ (0,7-1,4)	$> 0,1$	$> 0,2$
АлАТ, ммоль/л*ч	$0,37 \pm 0,01$ (0,2-0,5)	$1,1 \pm 0,1^*$ (0,7-1,6)	$1,3 \pm 0,1^*$ (0,8-1,5)	$1,4 \pm 0,1^*$ (1,0-1,7)	$> 0,1$	$> 0,1$
Щелочная фосфатаза, ЕД/мл	$1,3 \pm 0,01$ (1,1-1,4)	$1,8 \pm 0,2^*$ (1,4-2,1)	$1,9 \pm 0,1^*$ (1,5-2,2)	$2,3 \pm 0,1^*$ (1,9-2,8)	$> 0,1$	$< 0,01$
ГГТП, ммоль/л*ч	$531,3 \pm 1,9$ (470-610)	$712 \pm 23^*$ (510-955)	$890 \pm 17^*$ (570-1030)	$981 \pm 22^*$ (615-1190)	$< 0,001$	$< 0,01$
Общий белок, мкмоль/л	$72,6 \pm 0,2$ (71,0-77,8)	$70,3 \pm 0,2^*$ (67,3-76,3)	$69,8 \pm 0,5$ (62,1-72,9)	$69,5 \pm 0,3$ (64,2-75,8)	$> 0,1$	$> 0,1$
Альбумины, г/л	$63,1 \pm 0,2$ (62,1-65,3)	$62,1 \pm 0,2$ (57,4-63,9)	$61,9 \pm 0,2$ (55,8-67,1)	$62,4 \pm 0,3$ (59,2-64,5)	$> 0,1$	$> 0,1$

Таблица 3. – Биохимические показатели сыворотки крови у пациентов в 1-й и 2-й группах в позднем абстинентном периоде

Биохимические показатели	1-я группа (n=64)	2-я группа (n=58)	Тест Mann-Whitney между 1-й и 2-й группами
Общий билирубин, мкмоль/л	$11,6 \pm 0,1$ (5,3-16,1)	$7,6 \pm 0,3$ (4,7-9,4)	$< 0,001$
АсАТ, ммоль/л*ч	$1,9 \pm 0,1$ (1,3-1,9)	$0,9 \pm 0,1$ (0,7-1,4)	$< 0,001$
АлАТ, ммоль/л*ч	$2,4 \pm 0,1$ (1,8-2,9)	$1,4 \pm 0,1$ (1,0-1,7)	$< 0,001$
Щелочная фосфатаза, ммоль/л*ч	$3,9 \pm 0,1$ (3,3-4,7)	$2,3 \pm 0,1$ (1,9-2,8)	$< 0,001$
ГГТП, ЕД/мл	1520 ± 69 (720-2900)	981 ± 22 (615-1190)	$< 0,001$
Общий белок, мкмоль/л	$72,1 \pm 0,7$ (65,8-79,1)	$69,5 \pm 0,3$ (64,2-75,8)	$< 0,01$
Альбумины, г/л	$61,3 \pm 0,9$ (55,0-64,9)	$62,4 \pm 0,3$ (59,2-64,5)	$> 0,1$

ность цитолиза гепатоцитов у пациентов с ОЗ, сочетанной с малой активностью ХГС в периоде ПАП.

При проведении дискриминантного анализа биохимических маркеров холестаза установлено, что коэффициент F активности ГТП в 1-й группе – 59,3 ($P<0,001$) – в 3,3 раза превышал показатель 2-й группы (18,1; $P<0,01$) ($P<0,001$). Дискриминантный коэффициент F активности ЩФ при применении amitриптилина (59,3; $P<0,001$) был достоверно больше показателя во 2-й группе (15,4; $P<0,01$) ($P<0,001$). Таким образом, назначение amitриптилина пациентам с ОЗ, сочетанной с малой активностью ХГС, оказывает достоверно более значимое влияние на показатели холестаза в ПАП (рис. 2).

Выводы

1. При динамическом наблюдении нами установлено, что в 1-й группе НЗП с малой активностью ХГС при использовании amitриптилина в раннем абстинентном периоде достоверно увеличивалась интенсивность цитолитического синдрома – росла активность АлАТ ($2,4\pm 0,1$ ммоль/л·ч; $Q_{25}-Q_{75}=1,8-2,9$; $P<0,001$, по Wilcoxon) и АсАТ ($1,9\pm 0,1$ ммоль/л·ч; $Q_{25}-Q_{75}=1,3-2,4$; $P<0,001$, по Wilcoxon). Данные показатели достоверно превышали показатели во 2-й группе (при использовании флуоксетина) – АлАТ ($1,4\pm 0,1$ ммоль/л·ч; $Q_{25}-Q_{75}=1,0-1,7$; $P<0,001$, по Mann-Whitney) и АсАТ ($0,9\pm 0,1$ ммоль/л·ч; $Q_{25}-Q_{75}=0,7-1,4$; $P<0,001$, по Mann-Whitney).

2. При анализе показателей холестаза уста-

новлено, что при назначении трициклического антидепрессанта amitриптилина существенно и достоверно увеличивалась активность ГТП в сыворотке крови. У пациентов 1-й группы активность ГТП в ПАП составляла 1520 ± 69 ЕД/мл ($Q_{25}-Q_{75}=720-2900$ ЕД/мл), превышая показатели 2-й группы (при применении флуоксетина) – 981 ± 22 ЕД/мл ($Q_{25}-Q_{75}=615-1190$ ЕД/мл; $P<0,001$, по Mann-Whitney) в 1,5 раза. При анализе показателей ЩФ установлено, что во 2-й группе активность этого фермента незначительно увеличилась в ПАП до $2,3\pm 0,1$ ммоль/л·ч ($Q_{25}-Q_{75}=1,9-2,8$ ммоль/л·ч) и была достоверно ниже параметров 1-й группы при назначении amitриптилина ($3,9\pm 0,1$ ммоль/л·ч; $Q_{25}-Q_{75}=3,3-4,7$ ммоль/л·ч; $P<0,001$, по Mann-Whitney).

3. При проведении дискриминантного анализа нами установлено, что применение флуоксетина во 2-й группе вызвало умеренное повышение активности ГТП ($F=18,1$; $P<0,001$) и ЩФ

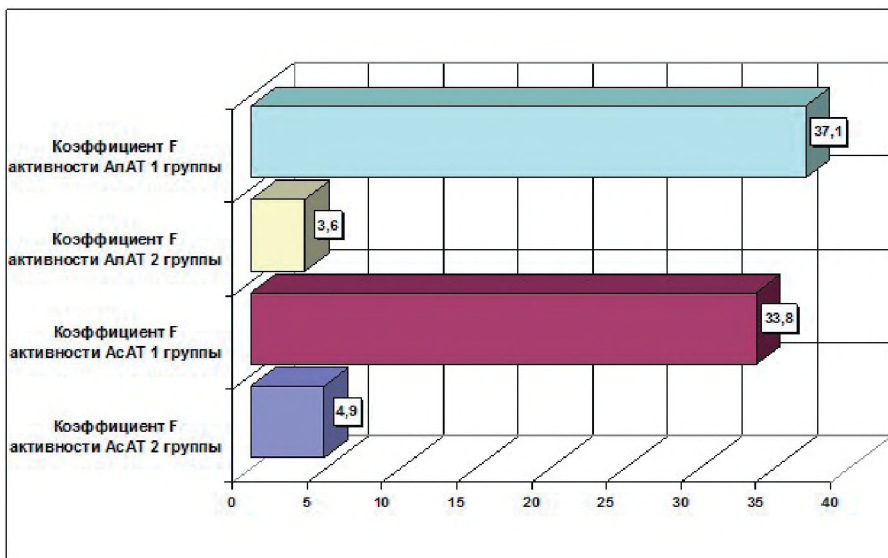


Рисунок 1. – Результаты дискриминантного анализа между биохимическими показателями цитолиза раннего и позднего абстинентного периодов

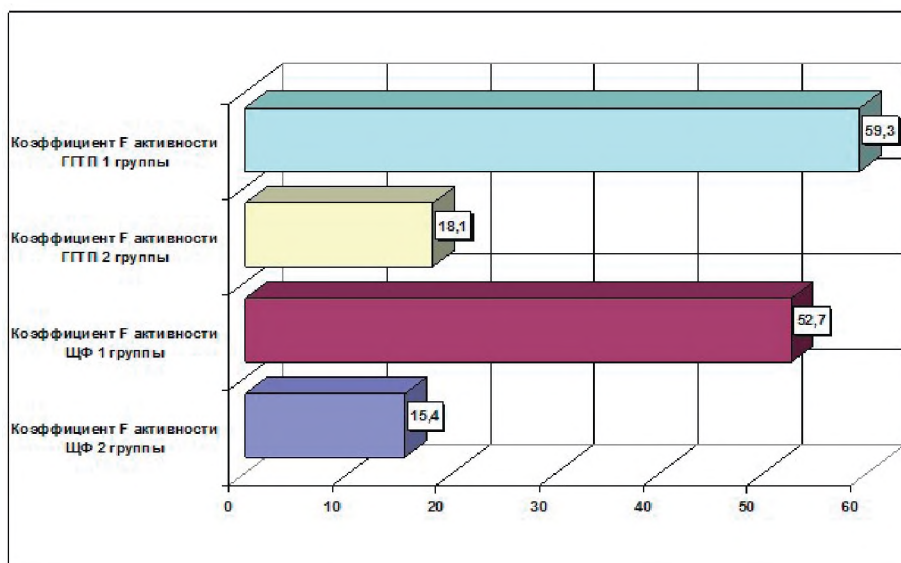


Рисунок 2. – Результаты дискриминантного анализа между биохимическими показателями холестаза раннего и позднего абстинентного периодов

($F=15,4$; $P<0,001$), а показатели дискриминантного анализа были достоверно меньше значений коэффициента F в 1-й группе при назначении amitriptилина ($F=59,3$; $F=52,7$, соответственно; $P<0,001$).

Таким образом, использование amitriptилина оказывает достоверное влияние на биохимические показатели цитолиза ($P<0,001$) и холестаза ($P<0,001$) у НЗП с малой активностью ХГС.

Применение флуоксетина практически не влияло на выраженность цитолитического синдрома ($FAAT=3,6$; $P>0,1$); $FAT=4,9$; $P>0,1$) и умеренно повышало активность маркеров холестаза ($FGTP=18,1$; $P<0,01$); $FЩФ=15,4$; $P<0,01$).

В последующих исследованиях целесообразна разработка гепатопротекторной терапии при применении антидепрессантов у пациентов с ОЗ и ХГС.

References

1. Sosin IK, Chuev JuF. Narkologija [Narcology]. Harkov: Kollegium; 2005. 800 p. (Russian).
2. Sosin IK, Chuev JuF, Zadorozhnaja TK. Diagnosticheskaja znachimost funkcionalnyh prob pecheni pri narkozavisimyh toksicheskikh gepatitah [Diagnostic significance of functional liver tests in drug-dependent toxic hepatitis]. *Sovremennye problemy diagnostiki i terapii gepatitov* [Modern problems of diagnosis and treatment of hepatitis]. 2000;5(2):128-132. (Russian).
3. Ovcharenko MO, Sosin IK, Kazakova SE, Pinskiy LL, Ovcharenko TM. Vpliv aktivnosti komorbidnogo hronichnogo gepatitu S na neparametrichni koreljacijni zvjazki mizh koncentracieju prozapalnih citokiniv ta pokaznikami hemiljuminescencii sirovatki krovi u hvorih na opioidnu zalezhnist [Influence of the activity of comorbid chronic hepatitis C on nonparametric correlation relations between the concentration of proinflammatory cytokines and the evidence of chemiluminescence of blood serum in patients with opioid dependence]. *Zagalna patologija ta patologichna fiziologija* [General Pathology and Pathological Physiology]. 2010;5(1):178-185. (Ukrainian).
4. Seidenberg A, Rosemann T, Senn O. Patients receiving opioid maintenance treatment in primary care: successful chronic hepatitis C care in a real world setting. *BMC Infect. Dis.* 2013;8:13-19.
5. Ovcharenko MO. Rezultati dispersijnogo, diskriminantnogo ta kla-sterного analizu v ocinci vplivu aktivnosti komorbidnogo hronichnogo gepatitu S na bihimichni pokazniki sirovatki krovi u hvorih na opioidnu zalezhnist [Results of dispersion, discriminant and cluster analysis in the evaluation of the effect of comorbid chronic hepatitis C on the biochemical parameters of blood serum in patients with opioid dependence]. *Ukraïnskij zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medicini* [Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine]. 2011;6(1):203-209. (Ukrainian).
6. Billioti de GS, Collin C, Le-Tri T, Pariente A, Bégaud B, Verdoux H, Dray-Spira R, Zureik M. Antidepressants and Hepatotoxicity: A Cohort Study among 5 Million Individuals Registered in the French National Health Insurance Database. *CNS Drugs.* 2018;32(7):673-684.
7. Elgebaly HA, Mosa NM, Allach M, El-Massry KF, El-Ghorab AH, Al Hroob AM, Mahmoud AM. Olive oil and leaf extract prevent fluoxetine-induced hepatotoxicity by attenuating oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Biomed. Pharmacother.* 2018;98:446-453. doi: 10.1016/j.biopha.2017.12.101.
8. Gahr M, Zeiss R, Lang D, Connemann BJ, Hiemke C, Schönfeldt-Lecuona C. Drug-Induced Liver Injury Associated With Antidepressive Psycho-pharmacotherapy: An Explorative Assessment Based on Quantitative Signal Detection Using Different MedDRA Terms. *J. Clin. Pharmacol.* 2016;56(6):769-778.
9. Park SH, Ishino R. Liver injury associated with antidepressants. *Curr. Drug. Saf.* 2013;8(3):207-223. doi: 10.1016/j.cds.2013.03.001.
10. Sosin IK, Ovcharenko MO, Pinskiy LL, Goncharova OJu, Skvira IM, Chuev JuF, Burmaka NP, inventors; Harkivska medichna akademija pisljadiplomnoi, assignee. Sposib prognovannja psevdobstinentnogo sindromu v remisijnomu periodi u pacientiv na opioidnu zalezhnist [Method of prognosis of pseudoabstinent syndrome in the remission period in patients with opioid dependence]. UA patent 67150. 2012 Feb 10. (Ukrainian).
11. Feng S, He X. Mechanism-based inhibition of CYP450: an indicator of drug-induced hepatotoxicity. *Curr. Drug. Metab.* 2013;14(9):921-945.
12. Senn O, Seidenberg A, Rosemann T. Determinants of successful chronic hepatitis C case finding among patients receiving opioid maintenance treatment in a primary care setting. *Addiction.* 2009;104(12):2033-2038.
13. Voican CS, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am. J. Psychiatry.* 2014;171(4):404-415.
14. Menshikov VV. Laboratornye metody issledovanija v klinike [Laboratory research methods in the clinic]. Moskva: Medicina; 1987. 368 p. (Russian).
15. Borovnikov VP, Borovnikov IP. STATISTICA – Statisticheskij analiz i obrabotka dannyh v srede Windows [STATISTICA - Statistical analysis and data processing in Windows]. Moskva: Informacionno-izdatelskij dom «Filin»; 1997. 608 p. (Russian).

Поступила: 01.11.2018

Принята к печати: 12.11.2018