



УДК 616.89–008.441.33–06:616.36

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ НАРКОТИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Щёкотова А. П., Невзорова М. С., Булатова И. А., Чепкасова Н. И., Боталов Н. С.

ФГБОУ ВО Пермский Государственный медицинский университет имени ак. Е. А. Вагнера Минздрава РФ (614990, г. Пермь, Россия)

FEATURES OF LIVER DISEASE IN NARCOTIC INTOXICATION

Shchekotova A. P., Nevzorova M. S., Bulatova I. A., Chepkasova N. I., Botalov N. S.

E. A. Vagner Perm State Medical University (614990, Perm, Russia)

Для цитирования: Щёкотова А. П., Невзорова М. С., Булатова И. А., Чепкасова Н. И., Боталов Н. С. Особенности поражения печени при наркотической интоксикации. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;156(8): 88–93.

For citation: Shchekotova A. P., Nevzorova M. S., Bulatova I. A., Chepkasova N. I., Botalov N. S. Features of liver disease in narcotic intoxication. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;156(8): 88–93.

**Невзорова
Марина Сергеевна**
Nevzorova Marina S.
nevzorov.al@yandex.ru

Щёкотова А. П. — заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики ДПО, профессор, д.м.н.

Невзорова М. С. — доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ДПО, к.м.н.

Булатова И. А. — профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ДПО, д.м.н.

Чепкасова Н. И. — студентка медико-профилактического факультета

Боталов Н. С. — студент медико-профилактического факультета

Shchekotova A. P. — the Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Professor, MD

Nevzorova M. S. — Associate Professor of Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Candidate of Medical Sciences

Bulatova I. A. — Professor of Department of Clinical Laboratory Diagnostics, MD

Chepkasova N. I. — a student of the medical-prophylactic faculty

Botalov N. S. — a student of the medical-prophylactic faculty

Резюме

Мировая статистика свидетельствует о повсеместном и неуклонном росте числа больных наркоманией, среди которых, по сведениям многих отечественных и зарубежных авторов, все больший удельный вес приходится на больных с заболеваниями, обусловленными употреблением препаратов группы опия. В статье представлен обзор научных публикаций, посвященных особенностям реактивных изменений печени у лиц, употребляющих ацетилированные опиаты — героин. Рассмотрены особенности течения, прогрессирования патологического процесса при наркотической интоксикации, а также микст-варианты в сочетании с вирусными гепатитами.

Ключевые слова: наркотическая интоксикация, гепатит, фиброз

Summary

World statistics shows a widespread and steady increase in the number of patients with addiction among whom, according to many domestic and foreign authors, an increasing proportion falls on patients with diseases caused by the use of drugs from the opium group.

The article presents an overview of scientific publications devoted to the peculiarities of reactive liver changes in people who use acetylated opiates — heroin. The features of the course, progression of the pathological process during narcotic intoxication, as well as mixed variants in combination with viral hepatitis are considered.

Key words: narcotic intoxication, hepatitis, fibrosis

Последствия употребления наркотиков являются актуальной проблемой современной медицины. Мировая статистика свидетельствует о повсеместном и неуклонном росте числа больных наркоманией [1, 2, 3], среди которых, по сведениям многих отечественных и зарубежных авторов, все больший удельный вес приходится на больных с заболеваниями, обусловленными употреблением препаратов группы опия. Из них наиболее распространено употребление ацетилированных опиатов – героина (3,6-диацетил-морфина) [1,5]. Разработка объективных критериев диагностики интоксикации наркотическими препаратами и поражения внутренних органов при этом является одной из актуальных задач здравоохранения [6].

При интоксикации наркотическими веществами наиболее выраженные патологические процессы развиваются в определенных системах и органах – мишенях, в частности в печени [24, 26]. Даже незначительные дозы героина оказывают негативное влияние на органы гепатобилиарной системы. У больных с наркоманией наблюдаются выраженные структурные изменения в печени, что проявляется изменением размера и экоструктуры паренхимы органа. Этим изменениям сопутствуют нарушения гемодинамики в собственной печеночной артерии и воротной вене: увеличение диаметра сосудов и объемных скоростей кровотока в них [20, 4]. Последствия повреждающих процессов в печени обусловлены нарушением ее метаболических функций. В печени активно протекают все виды обмена веществ (белков, липидов, углеводов). В гепатоцитах происходит обезвреживание токсичных продуктов гниения аминокислот (скатола, индола, кадаверина, путресцина и других «трупных» ядов). В печеночной ткани депонируется гликоза в виде гликогена, при необходимости стимулируется гликогенез, гликогенолиз. В печени происходит β -окисление жирных кислот (цикл Кноопа-Линена), окисление глицерина и многочисленные метаболические процессы. Детоксикация эндогенных и экзогенных токсинов, метаболитов, химических веществ, лекарств активно происходит в гепатоцитах, чаще в виде процессов конъюгации [11, 12]. В результате токсического воздействия наркотического вещества и продуктов его метаболизма нарушается микросомальное, пероксисомальное окисление в печени, изменяется активность системы кофермента цитохрома-P450, которая локализуется в гладкой эндоплазматической сети гепатоцитов. Эта система состоит из целого ряда изоферментов, соотношение которых имеет индивидуальные различия. Разные формы изоферментов особым образом взаимодействуют с субстратом, поэтому реакция на прием наркотических средств у различных людей может существенно различаться. Изоферменты этой системы способны окислять или гидроксилировать практически все наркотические вещества. В результате этого образуются как стабильные метаболиты, свободно выделяющиеся из организма с мочой или калом, так и химически неустойчивые реактивные формы, обладающие гепатотоксическим действием [13, 14].

Употребление препаратов, полученных при помощи кустарной химической обработки

опия – сырья, оказывает не только наркотическое, но и выраженное токсическое действие, способствует формированию заболеваний печени в более короткие сроки, течение его носит прогрессирующий характер, отмечаются выраженные соматоневрологические последствия. Героин в 20–25 раз сильнее морфина (морфин составляет от 3 до 23% содержимого опия-сырца) и в 2 раза опаснее в плане привыкания [10]. Как однократное, так и хроническое введение морфина сопровождается активацией свободно-радикального перекисного окисления липидов в мембранах клеток печени, сердца и мозга. При этом в системе циркуляции как у экспериментальных животных, получавших инъекции морфина, так и у взрослых больных морфинизмом нарастает содержание перекисей липидов и существенно снижается уровень неферментативных антиоксидантов – альфа-токоферола и аскорбиновой кислоты, а также показателя «суммарной величины тушения пероксильного радикала», отражающего мощность антипероксильной системы плазмы крови [16]. Известно, что радиоактивно-меченые фрагменты молекулы морфина необратимо связываются с белками нейтроцитов и клеток печени. Во фракции частиц клеток печени меченый морфин или его метаболиты избирательно реагируют с белками с молекулярной массой 33 кДа и 50–53 кДа. Накопление метки в мембранах органелл коррелирует с признаками повреждения гепатоцитов [16]. Учитывая тот факт, что активность системы антиоксидантной защиты плазмы у потребителей героина не претерпела существенных изменений, можно предположить, что избыточное количество перекисей образовалось не в общем кровотоке, а поступило из печени в составе липопротеинов очень низкой плотности. Печень является основным местом метаболической активации морфина и, следовательно, перекисной деградации подвергаются, прежде всего, липиды микросомальных мембран гепатоцитов. Поскольку сборка липопротеиновых частиц происходит в микросомах, образовавшиеся перекиси входят в состав экспортируемых липидов. Далее липопротеины, содержащие перекиси липидов, могут захватываться клетками миокарда и оказывать цитотоксический эффект [16].

Микроскопически при наркотической интоксикации в паренхиме органа выявляются дистрофические изменения в виде очаговой белковой и очаговой мелкокапельной жировой дистрофии с различным количеством фокальных некрозов. Выраженное полнокровие центральных печеночных венул и междольковых венозных ветвей воротной вены в составе междольковых триад являются распространенными поражениями печени. В сосудах микроциркуляции определяются смешанные и фибриновые тромбы. В синусоидах отмечается набухание эндотелиальных клеток, умеренный отек перисинусоидальных пространств. При хронической интоксикации морфином характерными являются признаки длительного токсического поражения печени. При этой форме в большом количестве случаев выявляются морфологические признаки хронического гепатита [6, 15]. Сравнение морфологических результатов свидетельствует

об однородности изменений печени при интоксикации, обусловленной внутривенным введением наркотиков группы опиатов, которое характеризуются прямым токсическим влиянием на паренхиму органа, дисциркуляторными расстройствами, склонностью к фиброзированию при хронической интоксикации. Фиброз является типовой реакцией при хроническом поражении печени, вызванной множеством причин, включая персистирующие вирусные инфекции, алкоголь, наркотики [7, 8, 9]. Известно, что многократное употребление наркотиков опийной группы почти в 100% случаев сопровождается морфологическими патологическими изменениями в ткани печени. Эти изменения часто носят характер хронического персистирующего гепатита у 75% больных [14]. Гистологический анализ позволяет выявить нарастание степени инфильтрации ткани печени лимфоцитами малых размеров, сочетающееся с портальным фиброзом и умеренной пролиферацией желчных канальцев. Во время морфометрического анализа биоптатов печени героиновых наркоманов обнаружена синусоидальная дилатация, воспалительные и фибротические изменения терминальной печеночной вены [18, 19].

У лиц, вводящих наркотики внутривенно, очень высок риск инфицирования организма гепатотропными вирусами. В гепатобилиарной системе процессы повреждения развиваются вследствие прямого токсического влияния наркотика, а тяжесть изменений усугубляется одновременным инфицированием вирусами гепатитов В, С, D, G или их сочетанием, ВИЧ-инфекцией [6, 15]. Отмечен рост заболеваемости вирусным гепатитом В и С среди молодых людей 15–30 лет [15, 18]. Парентеральное употребление наркотиков сопровождается токсическим поражением не только печени, но и почек, иммунной системы и других органов и тканей. Некоторые факторы сопутствуют наркомании и одновременно становятся кофакторами поражения печени. В первую очередь это злоупотребление алкоголем, нерациональное питание и токсические примеси суррогатных наркотиков. Среди лиц, употребляющих наркотики, маркеры вирусного гепатита В обнаруживаются у 44,4–77,4%, маркеры гепатита С – у 38–52% [15, 18, 19]. У больных, являющихся наркопотребителями, довольно часто удается выявить гепатит С в острой фазе, причем его течение отличается от картины болезни у пациентов, не являющихся наркозависимыми [20]. В исследованиях ряда авторов выявлены морфологические особенности хронических вирусных гепатитов при наркомании. Типичным считается сочетание малоактивного портального гепатита с выраженным лобулярным, а также раннее формирование порто-портальных септ с перестройкой гистоархитектоники по типу микронодулярного цирроза [6, 8, 17]. Недостаточность печеночного кровотока, обусловленная интоксикацией и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, вместе с нарушениями микроциркуляции и уменьшением кислородной емкости приводит к развитию гипоксии в гепатоцитах. При вирусном гепатите в сочетании с эндогенной интоксикацией наркотиками активация процессов перекисного

окисления липидов в мембранах митохондрий приводит к нарушению проницаемости мембран и гибели клеток. Происходит нарушение окислительного фосфорилирования, уменьшается синтез основного макроэргического кофермента аденозинтрифосфата [12, 19]. Особенности течения острого гепатита С (ОГС) у лиц, потребляющих наркотики, напрямую связаны с особенностями биохимических процессов в печени и иммунного реагирования. Клиническая картина ОГС у наркопотребителей молодого возраста отличается большей длительностью сохранения симптомов заболевания и изменений биохимических показателей даже в периоде реконвалесценции [21]. ОГС у наркозависимых лиц сопровождается значительными изменениями со стороны антиоксидантной системы, что проявляется нарастанием активности ферментов антирадикальной защиты – каталазы, глутатионредуктазы в эритроцитах, увеличением содержания трипептида глутатиона, накоплением продуктов перекисного окисления липидов, в частности малонового диальдегида, характеризующего интенсификацию свободнорадикальных реакций. Лабораторные признаки окислительного стресса сохранялись и в более поздние сроки заболевания [21]. Оксидантно-антиоксидантный дисбаланс у больных ОГС, протекающим на фоне приема наркотиков, вероятно, являлся отражением более выраженного и длительного мезенхимального воспаления и накоплением продуктов перекисного окисления липидов. Дисбаланс оксидантной и антиоксидантной систем у больных гепатитом С ассоциируется с выраженностью гепатоцеллюлярной недостаточности [27, 28].

Следует отметить, что большинство данных о соматических последствиях наркотизма получены на взрослых людях. Однако, в связи с резким омоложением контингента потребителей наркотических средств, особую актуальность для практической медицины приобретает изучение распространенности соматической патологии, обусловленной приемом наркотиков, у подростков-наркоманов. На территории России масштабы употребления наркотиков молодежью приобрели характер эпидемии [19]. Существует ряд исследований, касающихся морфологических и функциональных изменений гепатобилиарной системы у подростков. Установлено, что в исследуемой группе подростков-наркоманов 14–17 лет, средняя активность сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ), характеризующей цитолитический процесс в ткани печени, статистически достоверно выше в 1,7 раза по сравнению с группой контроля (контрольную группу составили подростки-спортсмены того же возраста). Значительное превышение верхней границы нормы для АЛТ у потребителей героина наблюдалось в 25% случаев. Таким образом, примерно в 1 случае из 4 у подростков, употребляющих героин, имеются признаки цитолиза [19, 22, 23].

Биохимические исследования при отравлениях наркотическими веществами базируются на исследованиях параметров крови, наглядно иллюстрирующих работу внутренних органов в условиях интоксикации [25]. У лиц с героиновой интоксикацией отмечено увеличение концентрации

ферментов γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), аспаратаминотрансферазы, лактата, общего билирубина, креатинина и уменьшение содержания кальция [24]. Наиболее заметно реагирующим на системную наркотизацию и диагностически значимым ферментом сыворотки крови является ГГТП [27]. γ -глутамилтранспептидаза является важным показателем состояния гепатобилиарной системы. Слабое токсическое воздействие на печень, вызывающее жировую инфильтрацию, прием алкоголя, наркотических и лекарственных препаратов сопровождаются умеренным увеличением активности ГГТП [27, 28]. Поскольку героин угнетает дыхательный центр, то поступление кислорода в кровь, а из нее в органы и ткани снижается, приводя к развитию гипоксического состояния. Одним из маркеров тканевой гипоксии является уровень лактата в венозной крови. Выявлено увеличение концентрации лактата в крови наркоманов в 4,4 раза по сравнению с нормой, что указывает на нарастание анаэробных процессов в тканях организма [25]. Поражение печеночно-почечного барьера может приводить к повреждению гепатоцитов печени и снижению выработки кальцитриола, а также паренхимы почек и снижению образования кальцитриола (1, 25 – диоксикальциферола). В результате нарушается фосфорно-кальциевый обмен, как следствие, уменьшается всасывание кальция в кишечнике, что приводит к снижению уровня кальция в крови пациентов с наркотической интоксикацией.

Таким образом, у лиц с героиновой интоксикацией лабораторными критериями могут служить

повышение уровня лактата и активности γ -глутамилтранспептидазы в сыворотке крови. Героино-вая наркомания сопровождается органо-патологическими осложнениями – поражением барьерных функций печени и почек, о которых свидетельствуют снижение уровня кальция, повышение активности аланинаминотрансферазы, увеличение содержания общего билирубина и креатинина в сыворотке крови.

Частота возникновения, тяжесть клинических проявлений синдрома полиорганной недостаточности при тяжелой наркотической интоксикации, возникающего как функционально-морфологический результат многокомпонентных каскадов гипоксических расстройств тканевого метаболизма при критических состояниях, зависит от неспецифической резистентности организма и в первую очередь от устойчивости к гипоксии. В связи с этим у таких больных необходимо использование в комплексной терапии препаратов с антиоксидантной, антигипоксикантной активностью, гепато- и нефропротекторными свойствами [13, 19].

Таким образом, при наркотической интоксикации печень практически облигатно вовлекается в патологический процесс, начинающийся с небольших функциональных нарушений, присоединения морфологических признаков диффузного изменений печени в виде цитолиза, вторичного воспаления, фиброза. Тяжесть патологии усугубляется частым сочетанием с хроническими вирусными инфекциями. Патология печени усугубляет поражение других органов при наркотической интоксикации.

Литература | Reference

1. Лелевич С.В., Лелевич В.В. Методология экспериментального изучения токсического действия алкоголя и морфина. Вопросы наркологии. – 2018. – № 3 (163). С. 188–206.
Lelevich S. V., Lelevich V. V. Metodologiya eksperimental'nogo izucheniya toksicheskogo deystviya alkogolya i morfina [Methodology for the experimental study of the toxic effects of alcohol and morphine]. Voprosy narkologii – [Questions of addiction], 2018, no. 3 (163), pp. 188–206.
2. Soleimanpour H, Safari S, Rahmani F, Ameli H, Alavian SM. The Role of Inhalational Anesthetic Drugs in Patients with Hepatic Dysfunction: A Review Article. Anesthesiology and Pain Medicine – 2015. – 5(1). doi: 10.5812/aapm.23409
3. Swetz KM, Carey EC, Rho RH, Mauck WD, Whitford KJ, Moynihan TJ, et al. Safe use of opioids to manage pain in patients with cirrhosis. Mayo Clin. Proc – 2010. – 85(10):959. doi: 10.4065/mcp.2010.0294
4. Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. Mayo Clin Proc – 2010. – 85(5):451–8. doi: 10.4065/mcp.2009.0534
5. Костерина А.В., Саврилова А.М., Ахмадеев А.Р., Терехова С.Н. Токсическая депрессия кроветворения у наркомана // Практич. Медицина. – 2014. – Т. I, № 4 (80). – С. 54.
Kosterina A. V., Savrilova A. M., Akhmadeyev A. R., Terekhova S. N. Toksicheskaya depressiya krovotvoreniya u narkomana [Toxic depression of hematopoiesis in drug addicts]. Prakticheskaya meditsina – [Practical Medicine], 2014, no. 4(80), pp. 54–55.
6. Исмаилова Ю.С., Алтаева А.Ж., Серикбай М.К., Нартаева А.Е. и соавт. Структурные изменения гепатобилиарной системы при наркотической интоксикации // Вестник КазНМУ. – 2014. – № 4. – С. 97–98.
Ismailova Y. S., Altayeva A. Z., Serikbai M. K., Nartayeva A. E. Strukturnyye izmeneniya gepatobiliarnoy sistemy pri narkoticheskoy intoksikatsii [Structural changes in hepatobiliary system during narcotic intoxication]. Vestnik KazNMU – [Bulletin of KazNMU], 2014, no 4, pp. 97–98.
7. Белобородова Е.В., Белобородова Э.И., Акбашева О.Е., Серебров В.Ю. и соавт. Активность эластазо-коллагеназоподобных протеиназ и их ингибиторов в плазме крови при метаболизме коллагена в условиях хронического течения заболеваний печени вирусной и токсической этиологии // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т XXX, № 2. – С. 94–100.
Beloborodova E. V., Beloborodova E. I., Akbasheva O. E., Serebrov V. Y. Aktivnost' elastazo-kollagenazopodobnykh proteinaz i ikh ingibitorov v plazme krovi pri metabolizme kollagena v usloviyakh khronicheskogo techeniya zabolevaniy pecheni virusnoy i toksicheskoy etiologii [Activity of elaste-, collagenase-similar protheinase and their inhibitors in blood plasma at collagen metabolism in conditions of chronic course of liver diseases of virial and toxic etiology]. Byulleten' SO RAMN – [Bulletin of the SB RAMS], 2010, no. 02, pp. 94–100.

8. Булатова И. А., Щёктова А. П., Кривцов А. В., Щёкотов В. В. и соавт. Неинвазивная оценка степени выраженности фиброза печени и значение полиморфизма гена гиалуроновой кислоты при хроническом гепатите С // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 3. – С. 18–22.
Bulatova I. A., Schekotova A. P., Krivtsov A. V., Schekotov V. V. et al. Neinvazivnaya otsenka stepeni vyrazhennosti fibroza pecheni i znachenie polimorfizma gena gialuronovoy kisloty pri khronicheskom gepatite C [Non-invasive assessment of the severity of liver fibrosis and the value of polymorphism of the hyaluronic acid gene in chronic hepatitis C]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika – [Clinical laboratory diagnostics], 2015, no 3, pp. 18–22.
9. Щёкотов В. В., Булатова И. А., Щёктова А. П., Насибуллина Н. И., Падучева С. В. Неинвазивная оценка темпа прогрессирования фиброза печени // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 1; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24063> (дата обращения: 04.03.2018).
Schekotov V. V., Bulatova I. A., Schekotova A. P., Nasibullina N. I., Paducheva S. V. Non-invasive assessment of the rate of progression of liver fibrosis. Modern problems of science and education, 2016, no. 01. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24063> (Accessed 04 March 2018).
10. Белобородова Е. В., Чвырина Д. В., Белобородова Э. И., Шкорлупа С. Г. и соавт. Система цитокинов у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне опийной наркомании // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2011. – № 2. С. – 114–121.
Beloborodova E. V., Chvirina D. V., Beloborodova E. I., Shkorlupa S. G. et al. Sistema tsitokinov u bol'nykh khronicheskim virusnym gepatitom C na fone opiyonoy narkomanii [The system of cytokines in patients with chronic viral hepatitis C against the background of opium addiction]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina – [Bulletin of St. Petersburg University. Medicine], 2011, no. 02, pp. 114–121.
11. Пальцев М. А., Аничков Н. М. Патологическая анатомия. – М.: 2006. – Т. II. – С. 627.
Paltsev M. A., Anichkov N. M. Patologicheskaya anatomiya [Pathological anatomy]. Moscow, 2006. 627 p.
12. Лелевич С. В. Тканевые особенности нарушений нейромедиаторного и углеводного обмена при хронической морфиновой интоксикации // Вопросы наркологии. – 2012. – № 5. – С. 39–47.
Lelevich S. V. Tkanevyye osobennosti narusheniy neyromediatornogo i uglevodnogo obmenov pri khronicheskoy morfinovoy intoksikatsii [Tissue features of disorders of neurotransmitter and carbohydrate exchanges in chronic morphine intoxication]. Voprosy narkologii – [Questions of narcology], 2012, no. 5, pp. 39–47.
13. Хомерики С. Г. Патогенетические механизмы и морфологические проявления лекарственных поражений печени // Эксп. и клин. гастроэнт. – 2011, № 06. – С. 12.
Khomeriki S. G. Patogeneticheskiye mekhanizmy i morfologicheskkiye proyavleniya lekarstvennykh porazheniy pecheni [Pathogenetic mechanisms and morphological manifestations of medical images of the liver]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya – [Therapeutic gastroenterology], 2011, no. 06, pp. 12.
14. Лелевич С. В. Роль центральных и периферических механизмов в формировании хронической морфиновой интоксикации // Актуальные проблемы медицины: сб. ст. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 412–415.
Lelevich S. V. Rol' tsentral'nykh i perifericheskikh mekhanizmov v formirovaniy khronicheskoy morfinovoy intoksikatsii [The role of central and peripheral mechanisms in the formation of chronic morphine intoxication]. Aktual'nyye problemy meditsiny – [Actual problems of medicine: a collection of articles of the Grodno Medical University], 2013, pp. 412–415.
15. Щёкотов В. В., Булатова И. А., Щёктова А. П., Насибуллина Н. И. и соавт. Влияние противовирусной терапии хронического гепатита С на синтез цитокинов и процессы фиброобразования в печени // Клиницист. – 2015. – № 2. – С. 4–11. doi: 10.17650/1818–8338–2015–9–2–28–35.
Schekotov V. V., Bulatova I. A., Schekotova A. P., Nasibullina N. I. et al. Vliyaniye protivovirusnoy terapii khronicheskogo gepatita C na sintez tsitokinov i protsessy fibrozirovaniya v pecheni [Effect of antiviral therapy of chronic hepatitis C on cytokine synthesis and fibrosis processes in the liver]. Klinitsist – [Clinician], 2015, no. 2, pp. 4–11. doi: 10.17650/1818–8338–2015–9–2–28–35.
16. Панченко Л. Ф., Пирожков С. В., Надеждин А. В., Баронец В. Ю. и соавт. Перекисное окисление липидов, система антипероксидальной защиты плазмы крови и патология печени и сердца у подростков, злоупотребляющих героином // НИИ наркологии МЗ РФ, Москва. – 1999. – С. 501–504.
Panchenko L. F., Pirozhkov S. V., Nadezhdin A. V., Baronets V. Yu. et al. Perekisnoye okisleniye lipidov, sistema antiperoksil'noy zashchity plazmy krovi i patologiya pecheni i serdtsa u podrostkov, zloupotreblayayushchikh geroinom [Lipid peroxidation, the system of antiperoxide protection of blood plasma and pathology of the liver and heart in adolescents who abuse heroin]. NII narkologii MZ RF – [Scientific Research Institute of Addiction, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow], 1999, pp. 501–504.
17. Булатова И. А., Третьякова Ю. И., Щёктова А. П., Щёкотов В. В. и соавт. Влияние фактора некроза опухоли альфа и полиморфизма его гена (RS1800629) на тяжесть и прогрессирование хронического гепатита и язвенного колита // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т. 127. – № 3. – С. 9–14.
Bulatova I. A., Tretyakova Yu. I., Schekotova A. P., Schekotov V. V. et al. Vliyaniye faktora nekroza opukholi al'fa i polimorfizma yego gena (RS1800629) na tyazhest' i progressirovaniye khronicheskogo gepatita i yazvennogo kolita [The influence of tumor necrosis factor alpha and its gene polymorphism (RS1800629) on the severity and progression of chronic hepatitis and ulcerative colitis]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya – [Experimental and Clinical Gastroenterology], 2016, no. 3, pp. 9–14.
18. Рязанцев А. А., Гилев В. И., Тайджикова Р. Т. Возможности эхографической оценки состояния гепатобилиарной системы у больных опийной наркоманией // Ультразвук. и функц. диагн. – 2001, № 4. – С. 12.
Ryazantsev A. A., Gilev V. I., Taydjikova R. T. Vozmozhnosti ekhograficheskoy otsenki sostoyaniya gepatobiliarnoy sistemy u bol'nykh opiyonoy narkomaniyey [The Opportunities of Sonographical Evaluation of Hepatobiliary System Conditions of Opioid Drug Addict Patients]. Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika – [Ultrasound and functional diagnostics], 2001, no. 04, pp. 12.
19. Исаков В. А., Архипов Г. С., Туркин В. В., Александров И. В. Клиническая эффективность реамберина при поражении печени у наркозависимых пациентов // Клин. мед. – 2013, № 12. С. 58–59.
Isakov V. A., Arkhipov G. S., Turkin V. V., Aleksandrov I. V. Klinicheskaya effektivnost' reamberina pri porazhenii

- pecheni u narkozavisimyykh patsiyentov [Clinical efficacy of reamberin in drug-addicts with hepatic lesions]. *Klinicheskaya meditsina* – [Clinical medicine], 2013, no. 12, pp. 58–59.
20. Белозеров Е. С., Иоанниди Е. А. Вирусный гепатит. – М.: АПП «Джангар». – 2004. – С. 158.
Belozеров E. S., Ioannidi E. A. Virusnyy gepatit [Viral hepatitis]. Moscow.: APP "Djanger", 2004, pp. 158.
 21. Иоанниди Е. А., Патока Е. В., Шаршова С. М., Чернявская О. А. и соавт. Клинико-лабораторные особенности гепатита С у наркозависимых больных молодого возраста // ВЕСТНИК ВолГМУ. – 2007, № 4 (24). – С. 87–90.
Ioannidy E. A., Patoka E. V., Sharshova S. M., Chernyavskaya O. A., Alexandrov O. V. Kliniko-laboratornyye osobennosti gepatita S u narkozavisimyykh bol'nykh mladogo vozrasta [Clinical and laboratory peculiarities of hepatitis C virus infection in drug abusers of the young age]. *VESTNIK VolGMU* – [BULLETIN VolSMU], 2007, no. 4 (24), pp. 87–90.
 22. Коршунов Г. В., Бычков Е. Н., Бородулин В. Б., Арсентьева Л. А. и соавт. О биохимических критериях героиновой (наркотической) интоксикации // Клин. лаб. диагн. – 2013, № 6. – С. 19–20.
Korshunov G. V., Bychkov Ye. N., V. B. Borodulin, Arsentiyeva L. A. et al. O biokhimicheskikh kriteriyakh geroinovoy (narkoticheskoy) intoksikatsii [About the biochemical criteria of heroin (narcotic) intoxication] *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* – [Clinical laboratory diagnosis], 2013, no. 6, pp. 19–20.
 23. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М., ГЭОТАР-Медиа. – 2007. С. 168–172.
Kiskun A. A. Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki [Guide to laboratory diagnostic methods]. Moscow, 2007, pp. 168–172.
 24. Шигакова Ф. А. Некоторые аспекты течения опийной наркомании у больных с поражением печени // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015, № 3. – С. 40–43.
Shigakova F. A. Nekotoryye aspekty techeniya opiynoy narkomanii u bol'nykh s porazheniyem pecheni [Some aspects of the course of opium addiction in patients with liver damage]. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny* – [Journal of theoretical and clinical medicine], 2015, no. 3, pp. 40–43.
 25. Моторя Е. Б. Активность гаммаглутамилтрансферазы у больных наркологического профиля Днепропетровской области // Вестн. Днепр. унив. Биология. Медицина. – 2012, № 1. – С. 79–82.
Motorya E. B. Aktivnost' gammaglutamiltransferazy u bol'nykh narkologicheskogo profilya Dnepropetrovskoy oblasti [Activity of gammaglutamiltransferase in addicts of Dnipropetrovsk province]. *Vestnik Dnepropetrovskogo universiteta. Biologiya. Meditsina* – [Bulletin of Dnipropetrovsk University Biology. The medicine], 2012, no. 1, pp. 79–82.
 26. Пиголкин Ю. И., Богомолов Д. В. Диагностическое значение изучения соматической патологии при смерти от наркомании в судебно-медицинской практике // Пробл. суд. мед., эксперт. и права. – Краснодар: 2002. – С. 70–73.
Pigolkin Yu. I., Bogomolov D. V. Diagnosticheskoye znachenie izucheniya somaticheskoy patologii pri smerti ot narkomanii v sudebno-meditsinskoy praktike [Diagnostic value of the study of somatic pathology in death from drug addiction in forensic practice]. *Problemy sudebnoy meditsiny, ekspertizy i prava* – [Problems of forensic medicine, expertise and law], 2002, pp. 70–73.
 27. Mort JR, Shiyanbola OO, Ndehi LN, Xu Y, Stacy. J. N. Opioid-paracetamol prescription patterns and liver dysfunction: a retrospective cohort study in a population served by a US health benefits organization. *Drug Saf.* 2011;34(11):1079–88. doi: 10.2165/11593100-000000000-00000.
 28. Dwyer JP, Jayasekera C, Nicoll A. Analgesia for the cirrhotic patient: a literature review and recommendations. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(7):1356–60. doi:10.1111/jgh.12560.