

## ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ, СОЧЕТАННОЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Л. Л. Пинский, Н. А. Овчаренко, Т. Н. Радченко, А. В. Ковешников

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина  
Луганский государственный медицинский университет, Рубежное, Украина  
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

**Введение.** Широкая распространенность хронических вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции, других вторичных иммунодефицитных состояний у наркозависимых пациентов обуславливает необходимость оценки цитокинового профиля в сыворотке крови, который является достоверным фактором в оценке тяжести течения и прогноза опиоидной зависимости (ОЗ).

**Цель исследования** – определение патогенетической роли соотношения концентрации фактора некроза опухоли - альфа (ФНО-альфа) и интерлейкина-4 (ИЛ-4) в сыворотке крови у пациентов с ОЗ, с наличием или отсутствием коморбидного хронического гепатита С (ХГС) с его разной активностью.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 138 пациентов с опиоидной зависимостью (83 мужчины и 55 женщин) в возрасте от 19 до 48 лет, в том числе 89 пациентов с сопутствующим ХГС (67 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 21 до 48 лет. Всем им проводилось динамическое определение уровня ФНО-альфа, ИЛ-4 в сыворотке крови и их соотношения.

**Результаты.** Малая активность ХГС у пациентов с ОЗ сопровождается незначительным сдвигом баланса цитокинов к росту системного воспаления в периоде раннего ( $0,77 \pm 0,04$ ) и позднего ( $0,71 \pm 0,06$ ) абстинентного периодов. При умеренной активности ХГС у пациентов ОЗ происходит значительный сдвиг баланса цитокинов к росту системного воспаления с увеличением коэффициента ФНО-альфа/ИЛ-4 до  $1,57 \pm 0,07$  в периоде острой интоксикации и постепенным ростом этого показателя в раннем ( $1,80 \pm 0,09$ ), позднем ( $1,63 \pm 0,07$ ) абстинентном периодах и периоде ремиссии ( $2,09 \pm 0,08$ ).

**Заключение.** Активность ХГС влияет на характер сдвига баланса цитокинов.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, опиоидная зависимость, фактор некроза опухоли - альфа, интерлейкин – 4

---

## DYNAMICS OF CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH OPIOID DEPENDENCE COMBINED WITH CHRONIC HEPATITIS C

L. L. Pinskiy, N. A. Ovcharenko, T. N. Radchenko, A. V. Koveshnikov

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine  
Lugansk State Medical University, Rubezhnoye, Ukraine  
Danila Galitsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

**Background.** A wide prevalence of chronic viral hepatitis, HIV infection, and other secondary immunodeficiency states in drug dependent patients necessitates the evaluation of the serum cytokine profile, which is a reliable factor in assessing the severity of the course and prognosis of opioid dependence (OD).

**Objective.** The aim of the research was to assess the pathogenetic role of the correlation between the TNF-alpha and interleukin-4 (IL-4) concentration in serum of patients with OD and the presence or absence of comorbid chronic hepatitis C.

**Materials and methods** We observed 138 patients with opioid dependence (83 men and 55 women) aged from 19 to 48 years, including 89 patients with associated chronic hepatitis C (67 men and 22 women) aged from 21 to 48 years. The serum levels of TNF-alfa and IL-4 and their correlations were determined in all patients.

**Results.** Low activity of CHC in patients with OD was accompanied by insignificant shift in cytokine balance toward the increase of systemic inflammation during early ( $0.77 \pm 0.04$ ) and late ( $0.71 \pm 0.06$ ) abstinent periods. Patients with moderate activity of CHC showed a considerable shift of cytokine balance toward the increase of systemic inflammation with the rise of the TNF - alfa/IL - 4 coefficient to  $1.57 \pm 0.07$  during the period of acute intoxication and gradual increase of this index during early ( $1.80 \pm 0.09$ ) and late ( $1.63 \pm 0.07$ ) abstinent periods as well as during the period of remission ( $2.09 \pm 0.08$ ).

**Conclusion.** Activity of CHC influences the nature of the shift in the balance of cytokines.

**Keywords:** chronic hepatitis C, opioid dependence, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-4

---

### Введение

Растущая распространенность опиоидной зависимости (ОЗ), в том числе у лиц молодого возраста, становится не только медицинской, но и социальной проблемой современности [4, 9, 11]. Прогрессирующая социальная контагиозность, ранняя смертность, инвалидизация при этом заболевании определяют необходимость изучения патогенетических механизмов поражения внутренних органов при ОЗ, влияния коморбидной патологии на ее течение и прогноз [2, 10, 13]. Широкая распространенность хронических вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции, других вторичных иммунодефицитных состояний у наркозависимых пациентов обуславливает необходимость оценки цитокинового профиля в сыворотке крови, который является достоверным фактором в оценке тяжести течения и прогноза ОЗ [14, 17].

Фактор некроза опухоли – альфа (ФНО-альфа) – провоспалительный цитокин, который продуцируется макрофагами, клетками Купфера, Т-, В-лимфоцитами, индуцирует синтез адгезивных молекул на эндотелиальных клетках, активирует респираторную вспышку в нейтрофилах, приводит к усилению килинговой потенции фагоцитирующих клеток, усиливает синтез лимфокинов хелперными Т-лимфоцитами и стимулирует рост В-клеток, способствует активации NK-клеток и макрофагов, играет существенную роль в повреждении тканей организма, в частности при опиоидной интоксикации [6, 18].

Интерлейкин-4 (ИЛ-4) является естественным ингибитором воспаления, который продуцируется Тх-лимфоцитами II типа. Основные клетки-мишени – Т- и В-лимфоциты, базофилы, нейтрофилы, клетки печени. ИЛ-4 ограничивает распространенность и интенсивность воспаления, ингибирует синтез макрофагами провоспалительных ФНО-альфа, ИЛ-1 $\beta$ , 6, 8, 12, образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота [16]. Повышение содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в сыворотке крови имеет место при обострениях болезни Крона [1], глютенной энтеропатии [5], неспецифическом язвенном колите [7], хроническом панкреатите [8, 15], язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [12].

Целесообразной была бы оценка соотношения содержания провоспалительного цитокина ФНО-альфа и противовоспалительного ИЛ-4 в сыворотке крови пациентов с ОЗ в разные периоды болезни при отсутствии или наличии сопутствующего хронического гепатита С (ХГС) с его разной активностью.

**Цель исследования:** определение патогенетической роли соотношения концентрации ФНО-альфа и ИЛ-4 в сыворотке крови у пациентов с ОЗ, с наличием или отсутствием коморбидного ХГС с его разной активностью.

Нами были поставлены следующие задачи:

1. Проанализировать соотношение содержания ФНО-альфа/ИЛ-4 в сыворотке крови в разные периоды опиоидной зависимости при наличии или отсутствии коморбидного хронического гепатита С.

2. Определить соотношение ФНО-альфа / ИЛ-4 у пациентов с опиоидной зависимостью, сочетанной с хроническим гепатитом С с малой и умеренной активностью гепатита.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 138 пациентов с ОЗ (83 мужчины и 55 женщин) в возрасте от 19 до 48 лет, в том числе 89 пациентов с коморбидным ХГС (67 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 21 до 48 лет. Критериями включения в исследование было установление у пациента диагноза – ОЗ по критериям МКБ.10 (F 11.30) и ХГС на основании комплекса клинико-биохимических показателей, определения антител-анти-HCV и полимеразной цепной реакции – HCV-RNA. Кроме общепринятого клинико-лабораторного обследования пациентам с ОЗ проводилось динамическое определение уровня ФНО-альфа и ИЛ-4 в сыворотке крови с помощью сертифицированных в Украине наборов ООО «Укрмед-Дон» на иммуноферментном анализаторе STAT FAX 2100 (USA).

Медико-статистическую обработку полученных результатов, в частности дисперсионный, непараметрический тест Mann-Whitney и Wilcoxon, проводили с помощью пакета статистических программ «STATISTICA 8.0», Microsoft Excel 2010 в среде Windows 7 [3].

### Результаты и обсуждение

При анализе результатов обследования пациентов с ОЗ нами установлено, что в периоде острой интоксикации (ОИ) и раннего абстинентного периода (РАП) коэффициент ФНО-альфа/ИЛ-4 превышает показатели доноров в 1,9 раза ( $0,99\pm 0,12$  и  $1,05\pm 0,08$ ;  $0,55\pm 0,05$ , соответственно;  $P<0,001$  по Mann - Whitney) (табл. 1). В периоде позднего абстинентного периода (ПАП) и ремиссии (ПР) этот коэффициент достоверно снижается – до  $0,67\pm 0,06$  и  $0,45\pm 0,05$ , соответственно, практически не отличаясь от показателей доноров ( $P>0,1$  по Mann-Whitney). Причем наибольшее снижение в этой группе происходит уже в периоде ПАП ( $P<0,008$  по Wilcoxon, табл. 2).

Таким образом, при ОЗ без коморбидного ХГС соотношение концентрации ФНО-альфа и ИЛ-4 имеет наибольшие значения при ОИ и РАП. В позднем абстинентном периоде происходит достоверное снижение этого показателя, которое сохраняется в пределах нормы и в периоде ремиссии.

Таблица 1. – Соотношение концентрации ФНО-альфа и ИЛ-4 (ФНО-альфа/ИЛ-4) в сыворотке крови у пациентов с опиоидной зависимостью и разной активностью коморбидного хронического гепатита С

Период болезни Группы пациентов	Доноры (n=52)	Период острой интоксикации	Ранний абстинентный период	Поздний абстинентный период	Период ремиссии
Доноры (n=52)	0,55±0,05				
Пациенты с ОЗ (n=49)		0,99±0,12 <sup>#</sup>	1,05±0,08 <sup>#</sup>	0,67±0,06	0,45±0,05
Пациенты с ОЗ, коморбидной с ХГС (n=89)		1,09±0,05 <sup>#</sup>	1,34±0,04 <sup>#*</sup>	1,37±0,04 <sup>#*</sup>	1,26±0,08 <sup>#*</sup>
Пациенты с ОЗ, коморбидной с малой активностью ХГС (n=57)		0,64±0,03 <sup>*</sup>	0,77±0,04 <sup>#*</sup>	0,71±0,06 <sup>#</sup>	0,62±0,05 <sup>*</sup>
Пациенты с ОЗ, коморбидной с умеренной активностью ХГС (n=32)		1,57±0,07 <sup>#*§</sup>	1,80±0,09 <sup>#*§</sup>	1,63±0,07 <sup>#*§</sup>	2,09±0,08 <sup>#*§</sup>

Примечание:

<sup>#</sup> - при  $p < 0,005$  в сопоставлении с показателями доноров;

<sup>\*</sup> - при  $p < 0,05$  в сопоставлении с показателями группы пациентов с ОЗ;

<sup>§</sup> - при  $p < 0,005$  в сопоставлении с показателями группы пациентов с ОЗ, сочетанной с ХГС малой активности

Таблица 2. – Результаты межгруппового анализа Wilcoxon соотношения содержания ФНО-альфа и ИЛ-4 (ФНО-альфа/ИЛ-4) в динамике течения ОЗ

	Достоверность между показателями ОИ и РАП	Достоверность между показателями РАП и ПАП	Достоверность между показателями ПАП и ПР
Пациенты с ОЗ (n=37)	>0,701	<0,008	>0,081
Пациенты с ОЗ, коморбидной с ХГС (n=89)	<0,004	>0,691	>0,359
Пациенты с ОЗ, коморбидной с малой активностью ХГС (n=57)	<0,007	>0,862	<0,002
Пациенты с ОЗ, коморбидной с умеренной активностью ХГС (n=32)	<0,030	>0,322	<0,015

У пациентов с ОЗ с ХГС в периоде ОИ коэффициент ФНО-альфа/ИЛ-4 практически не отличался от показателей группы ОЗ без ХГС (1,09±0,05; 0,99±0,12;  $P > 0,1$  по Mann-Whitney), превышая показатели доноров в 2 раза ( $P < 0,005$  по Mann-Whitney) (табл.1).

В периоде РАП в общей группе ОЗ с ХГС происходит достоверное увеличение коэффициента ФНО-альфа/ИЛ-4 до 1,34±0,04, что достоверно превышает показатели периода ОИ – в 1,2 раза (1,09±0,05;  $P < 0,004$  по Wilcoxon), в 2,4 раза выше нормы (0,55±0,05;  $P < 0,001$  по Mann-Whitney) и в 1,3 раза больше чем в группе ОЗ без ХГС в периоде РАП ( $P < 0,005$  по Mann-Whitney, табл. 2). Значительное повышение коэффициента соотношения ФНО-альфа/ИЛ-4 сохраняется и в позднем абстинентном периоде, не отличаясь от показателей РАП ( $P > 0,691$  по Wilcoxon), превышая соответствующий показатель группы ОЗ без ХГС в 2,0 раза ( $P < 0,005$  по Mann-Whitney). В периоде ремиссии в общей группе ОЗ с ХГС сохраняется значительно повышенный коэффициент

ФНО-альфа/ИЛ-4 – 1,26±0,08, который превышает соответствующий коэффициент группы ОЗ без ХГС в 2,8 раза ( $P < 0,005$  по Mann-Whitney).

Таким образом, при сопоставлении коэффициента соотношения концентрации цитокина ФНО-альфа и ИЛ-4 в группе ОЗ, сочетанной с ХГС, имеет место его достоверное увеличение по отношению к группе ОЗ без ХГС в периодах ранней и поздней абстиненции и ремиссии.

При распределении общей группы пациентов с ОЗ с ХГС на подгруппы с разной активностью гепатита нами были получены такие данные. При малой активности коморбидного ХГС в периоде ОИ коэффициент ФНО-альфа/ИЛ-4 не имел достоверных отличий от показателей доноров (0,64±0,03;  $P > 0,1$  по Mann-Whitney) (табл. 1). В раннем абстинентном периоде происходил существенный рост этого показателя – до 0,77±0,04 ( $P < 0,007$  по Wilcoxon), превышая показатели доноров в 1,4 раза ( $P < 0,005$  по Mann-Whitney). В периоде ПАП этот показатель сохранял повышенный уровень 0,71±0,06 и не

имел достоверных отличий от предыдущей стадии болезни РАП ( $P > 0,862$  по Wilcoxon) (табл. 2). В периоде ремиссии коэффициент ФНО-альфа/ИЛ-4 в группе ОЗ с малой активностью ХГС достоверно уменьшался – до  $0,62 \pm 0,05$  ( $P < 0,002$  по Wilcoxon) и практически не отличался от показателей доноров ( $P > 0,1$  по Mann-Whitney).

Таким образом, коморбидная малая активность ХГС у пациентов с ОЗ сопровождалась незначительным сдвигом баланса цитокинов к росту системного воспаления в периоде раннего и позднего абстинентного периодов. В этих группах наблюдался существенный рост уровня ИЛ-4 в периодах РАП и ПАП ( $78,8 \pm 3,2$  пг/мл;  $109,2 \pm 4,5$  пг/мл, соответственно) на фоне умеренного повышения ФНО-альфа ( $60,9 \pm 3,1$  пг/мл;  $78,2 \pm 3,7$  пг/мл, соответственно). В периоде ремиссии происходила компенсация баланса про- и противовоспалительных цитокинов и уменьшение коэффициента ФНО-альфа/ИЛ-4 к показателям доноров ( $0,62 \pm 0,05$ ;  $0,55 \pm 0,05$ , соответственно;  $P > 0,1$  по Mann-Whitney). Это свидетельствует о значимом противовоспалительном эффекте ИЛ-4 в снижении системных воспалительных реакций у пациентов с ОЗ, сочетанной с малой активностью ХГС.

В группе с умеренной активностью ХГС и ОЗ наблюдается значительный рост коэффициента ФНО-альфа/ИЛ-4 уже в периоде ОИ, который превышает соответствующий показатель группы ОЗ с малой активностью ХГС в 2,5 раза ( $1,57 \pm 0,07$ ;  $0,64 \pm 0,03$ , соответственно;  $P < 0,005$  по Mann-Whitney) (табл. 1). В периоде ранней абстиненции отмечается значительный рост этого коэффициента до  $1,80 \pm 0,09$  ( $P < 0,030$  по Wilcoxon) (табл. 2), что сопровождается увеличением концентрации ФНО-альфа в сыворотке крови ( $79,3 \pm 1,9$  пг/мл) без увеличения концентрации в сыворотке крови ИЛ-4 с противовоспалительной активностью ( $47,5 \pm 3,1$  пг/мл).

В периоде ПАП происходит параллельно незначительное увеличение в сыворотке крови содержания ФНО-альфа – до  $97,1 \pm 1,7$  пг/мл и ИЛ-4 – до  $62,6 \pm 3,0$  пг/мл, который сопровождается сохранением коэффициента ФНО-альфа/ИЛ-4 на уровне периода ранней абстиненции ( $1,63 \pm 0,07$ ;  $P > 0,322$  по Wilcoxon). Однако в периоде ремиссии имеет место сохранение значительно повышенного уровня ФНО-альфа ( $108,5 \pm 2,4$  пг/мл) на фоне достоверного снижения в сыворотке крови ИЛ-4 до  $51,9 \pm 3,2$  пг/мл, который обуславливает значительное увеличение коэффициента ФНО-альфа/ИЛ-4 – до  $2,09 \pm 0,08$  ( $P < 0,015$  по

Wilcoxon). Это свидетельствует о сдвиге баланса цитокинов с про- и противовоспалительной активностью к росту системных воспалительных реакций в группе пациентов с ОЗ с увеличением активности коморбидного ХГС.

### Выводы

1. У пациентов с ОЗ без коморбидного ХГС происходит сдвиг баланса ФНО-альфа/ИЛ-4 в сторону роста системного воспалительного процесса в периоде острой интоксикации и раннем абстинентном периоде ( $0,99 \pm 0,12$  и  $1,05 \pm 0,08$ , соответственно). В позднем абстинентном периоде происходит уменьшение этого коэффициента на фоне значительного повышения содержания ИЛ-4 ( $80,9 \pm 4,1$  пг/мл) и в периоде ремиссии имеет место нормализация баланса ФНО-альфа/ИЛ-4 в данной группе пациентов.

2. Коморбидная малая активность ХГС у пациентов с ОЗ сопровождается незначительным сдвигом баланса цитокинов к росту системного воспаления в периоде раннего ( $0,77 \pm 0,04$ ) и позднего ( $0,71 \pm 0,06$ ) абстинентного периодов. В этих группах наблюдается существенный рост уровня противовоспалительного интерлейкина ИЛ-4 в периодах РАП и ПАП ( $78,8 \pm 3,2$  пг/мл;  $109,2 \pm 4,5$  пг/мл, соответственно) на фоне умеренного повышения уровня ФНО-альфа ( $60,9 \pm 3,1$  пг/мл;  $78,2 \pm 3,7$  пг/мл, соответственно). В периоде ремиссии происходит компенсация баланса про- и противовоспалительных цитокинов и уменьшение коэффициента ФНО-альфа/ИЛ-4 приближается к показателям доноров ( $0,62 \pm 0,05$ ;  $0,55 \pm 0,05$ , соответственно;  $P > 0,1$  по Mann-Whitney).

3. При умеренной активности ХГС у пациентов с ОЗ происходит значительный сдвиг баланса цитокинов к росту системного воспаления с увеличением коэффициента ФНО-альфа/ИЛ-4 до  $1,57 \pm 0,07$  в периоде острой интоксикации и постепенным ростом этого показателя в раннем ( $1,80 \pm 0,03$ ), позднем ( $1,63 \pm 0,07$ ) абстинентном периодах и периоде ремиссии ( $2,09 \pm 0,08$ ). Этот дисбаланс обусловлен значительным ростом содержания ФНО-альфа в ОИ ( $58,2 \pm 1,8$  пг/мл), РАП ( $79,9 \pm 1,8$  пг/мл), ПАП ( $96,5 \pm 1,6$  пг/мл), сохранением его повышенного содержания в периоде ремиссии ( $90,4 \pm 1,9$  пг/мл) на фоне медленного роста концентрации противовоспалительного ИЛ-4 ( $42,3 \pm 2,4$  пг/мл;  $47,4 \pm 3,0$  пг/мл;  $62,5 \pm 2,9$  пг/мл в соответствующие периоды болезни) и достоверным снижением ИЛ-4 в периоде ремиссии ( $51,3 \pm 3,1$  пг/мл).

### References

1. Adler, G. Bolezn' Krona i jazvennyj kolit / G. Adler. – Moskva : GJeOTAR-MED, 2001. – 528 s. (Russian)
2. Bitenskiy, V. S. Sovremennye aspekty patogeneza psichicheskikh i narkologicheskikh zabolevanij [Modern aspects of the pathogenesis of mental and narcological diseases] / V. S.

Bitenskiy, Je. V. Mel'nik // Visnik psichichnogo zdorov'ja. – 2001. – № 3. – S. 20-23. (Russian)

3. Borovikov, V. P. STATISTICA. Statisticheskij analiz i obrabotka dannyh v srede Windows / V. P. Borovikov, P. Borovikov. – Moskva : Informacionno-izdatel'skij dom «Filin», 1997. – 608 s. (Russian)

4. Populjaciono-genetichnij analiz formuvannya staniv zalezhnosti ta ocinka mozhlivostej protidii i'hn'omu poshirennyu [Population-genetic analysis of state formation and the capability depending combating their spread] / P. V. Voloshin, I. V. Lins'kij, O. I. Minko, O. S. Samojlova, K. I. Lins'ka // Ukraïns'kij visnik psihonevrologii. – 2013. – T. 21, vip. 4. – S. 5-11. (Ukrainian)

5. Gudok, R. B. Syvorotochnye citokiny pri gliutenovoj jenteropatii [Serum cytokines with gluten enteropathy] / R. B. Gudok, S. G. Zhukova, L. M. Krums // Rossijskij gastroenterologicheskij zhurnal. – 2001. – № 2. – S. 121. (Russian)

6. Drannik, G. N. Klinicheskaja immunologija i allergologija / G. N. Drannik. – Odessa : AstroPrint, 1999. – 604 s. (Russian)

7. Ershov, F. I. Jeftektivnost' cikloferona v terapii nespecificeskogo jazvennogo kolita [The effectiveness of cycloferon in the treatment of ulcerative colitis] / F. I. Ershov, S. S. Grigorjan, O. A. Guseva // Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal. – 2002. – № 5. – S. 423-434. (Russian)

8. Kondashova, Z. D. Soderzhanie interlejkinov, ceruloplazmina v syvorotke krovi pri razlichnyh formah hronicheskogo pankreatita [The content of interleukins, ceruloplasmin in the blood serum with various forms of chronic pancreatitis] / Z. D. Kondashova, T. I. Serova, T. V. Nilova // Medicinskaja immunologija. – 2002. – T. 4, № 2. – S. 240-241. (Russian)

9. Linskij, I. V. Vzaimootnoshenija mezhdu zavisimost'ju ot psihoaktivnyh veshhestv i indeksom chelovecheskogo razvittija v Ukraine na protjazhenii 1999-2010 gg. Vozmozhnosti prognoza [The relationship between dependence on psychoactive substances and the human development index in Ukraine throughout 1999-2010. Prediction capabilities] / I. V. Linskij // Psihiatrija, psihoterapija i klinicheskaja psihologija. – 2013. – № 3. – S. 36-44. (Russian)

10. Mishiev V. D. Psihichni ta povedinkovi rozladi vnaslidok vzhivannja opioidiv: klinika, diagnostika, terapija. – L'viv : Vidavnicтво Ms, 2005. – 200 s. (Ukrainian)

11. Interlejkiny pri jazvennoj bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki [Interleukins for peptic ulcer of stomach and duodenum] / G. N. Sokolova, T. M. Caregorodceva, M. M. Zotina, E. A. Dubcova // Rossijskij gastroenterologicheskij zhurnal. – 2001. – № 2. – S. 147-148. (Russian)

12. Sosin, I. K. Narkologija / I. K. Sosin, Ju. F. Chuev. – Har'kov : Kollegium, 2015. – 800 s. (Russian)

13. Shapovalov V. V. Organizacijno-pravovi pidhodi do virishennja problem zamisnoi pidtrimuval'noi terapii v umovah reformuvannja sferi ohoroni zdorov'ja v Ukraïni na zasadah farmaceutichnogo prava [The organizational approaches to solving the problems of substitution therapy in healthcare reform in Ukraine based on pharmaceutical law] / V. V. Shapovalov, I. K. Sosin // Ukraïns'kij visnik psihonevrologii. – 2014. – T. 22, vip. 4 (81). – S. 144-148. (Ukrainian)

14. Faizova, L. P. Jekspressija provospalitel'nyh, regulirujushhij i rostovyh citokinov u bol'nyh hronicheskim pankreatitom [Expression of proinflammatory, regulatory and growth cytokines in patients with chronic pancreatitis] / L. P. Faizova // Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. – 2005. – № 3. – S. 66-69. (Russian)

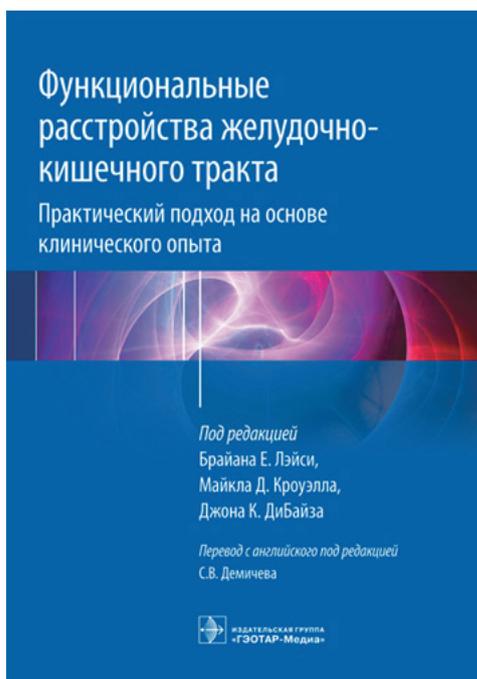
15. Caregorodceva, T. M. Citokiny v gastroenterologii / T. M. Caregorodceva, T. I. Serova. – Moskva : Anaharsis, 2003. – 96 s. (Russian)

16. Kuang, Y. M. Changes of the immune cells, cytokines and growth hormone in teenager drug addicts / Y. M. Kuang, Y. C. Zhu, Y. Kuang // Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. – 2007. – Vol. 23 (9). – P. 821-823.

17. Tumor necrosis factor - alpha and its inducer inhibit morphine - induced rewarding effects and sensitization / M. Niwa [ et al. ] // Biol. Psychiatry. – 2007. – Vol. 62 (6). – P. 658-668.

Поступила: 11.05.2017

Принята к печати: 12.05.2017



Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. Практический подход на основе клинического опыта / под ред. Б. Е. Лэйси, М. Д. Кроуэлла, Дж. К. ДиБайза ; пер. с англ., под ред. С. В. Демичева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 352 с. – ISBN 978-5-9704-3910-4.

*В настоящем издании представлен практически весь спектр функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, включая нарушения его двигательной функции.*

*Книга состоит из семи основных частей, каждая из которых начинается с краткого описания клинического наблюдения, соответствующего болезни, о которой повествуется далее. Рассматриваются критерии болезни, за ними следует короткий обзор эпидемиологии, этиологии, патофизиологии, диагностики и лечения данного расстройства. В каждой главе также выделено несколько наиболее значимых ключевых моментов, важных для закрепления материала, вопросы на понимание темы и список литературы. Издание скомпоновано таким образом, что каждая глава может изучаться отдельно и использоваться как "шпаргалка" в клинической практике. В то же время книгу можно проработать от начала до конца как авторитетный учебник по заболеваниям желудочно-кишечного тракта и нарушениям его двигательной функции.*