

ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**КЛОЧКОВ**  
**Олександр Євгенович**

УДК 616.002.5-056.76:616.153.915-3

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО  
ГЕПАТИТУ НА ТЛІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНІВ І ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ  
ІНТОКСИКАЦІЇ**

14.01.02 - внутрішні хвороби

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Луганськ - 2000

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Донецькому державному медичному університеті, відділі екологічної генетики та імунології Українського наукового центру медичної генетики НАН і МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, доцент

**ГУБЕРГРІЦ Наталя Борисівна**

Донецький державний медичний університет, професор кафедри внутрішніх хвороб № 1

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

**ХАРЧЕНКО Наталя Вячеславівна**

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, завідувача кафедрою гастроентерології і дієтотерапії

доктор медичних наук, доцент

**ПАСІЄШВІЛІ Людмила Михайлівна**

Харківський державний медичний університет, доцент кафедри факультетської терапії

**Провідна установа:** Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (Київ)

Захист дисертації відбудеться 3 березня 2000 р. о 14 годині на засіданні спеціалізованої

вченої ради К 29.600.01 при Луганському державному медичному університеті МОЗ України (348045, м. Луганськ, кв. 50 річчя Оборони Луганська, 1; т. 54-85-57)

З дисертацією можна ознайомитись в науковій бібліотеці Луганського державного медичного університету (348045, м. Луганськ, кв. 50 річчя Оборони Луганська, 1)

Автореферат розісланий 2 лютого 2000 р.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради**

**доктор медичних наук, професор \_\_\_\_\_ Коломієць В.І.**

## **ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність проблеми.** Токсичний вплив на печінку відбувається як при туберкульозі легенів, особливо його деструктивних формах, при яких хворі протягом тривалого періоду отримують протитуберкульозні препарати (А.Г. Хоменко, 1996; С.Д.Подимова, 1998), так і при хронічному алкоголізмі (В.Н. Хворостинка і В.Г. Тесленко, 1998). В теперішній час алкоголізм і побутове пияцтво виявляються у 60-80% хворих на туберкульоз легенів чоловічої статі; особливо значна розповсюдженість алкоголізму серед хворих на хронічний деструктивний туберкульоз легенів (А.Г. Хоменко, 1996; М.С.Пилипчук, 1998, В.Г. Мясников, 1998).

Спеціально проведеними в Україні дослідженнями встановлено, що частота зустрічності патології печінки серед хворих з деструктивними формами туберкульозу легенів складає 60-66%; при цьому переважають токсичний гепатит, пов'язаний з тривалим прийомом протитуберкульозних препаратів, і загострення хронічної патології печінки (І.О. Новожилова, 1998). Найчастіше хронічна туберкульозна інтоксикація та напруженість імунологічних процесів призводять до неспецифічних уражень печінки у вигляді дистрофічних змін, які посилюються внаслідок негативної дії протитуберкульозних препаратів; у хворих виникають токсичні медикаментозні гепатити або загострюються супутні захворювання печінки (С.Д. Подимова, 1998; І.О. Новожилова, 1998).

Клініка і патогенетичні особливості уражень печінки, що виникають під впливом хронічної алкогольної інтоксикації (ХАІ), вивчені достатньо повно (О.Я. Бабак, 1999). Проте лише одиничні дослідження торкаються поєднаної патології печінки — у хворих при наявності туберкульозу легенів і ХАІ, причому відмічається недостатня ефективність існуючих способів лікування хронічних уражень печінки при поєднанні туберкульозу і ХАІ.

Використання загальноприйнятого лікування гепатопротекторами (есенціале, ліпостабіл, сілібор), вітамінами і десенсибілізуючими засобами не забезпечує в достатньому ступені корекції клініко-біохімічних показників у хворих на патологію печінки на тлі туберкульозу легенів, в зв'язку з чим у більшості обстежених печінкові проби залишаються зміненими до кінця перебування в стаціонарі (О.І. Новожилова, 1998). Наявність патології печінки негативно впливає на ефективність лікування хворих на деструктивний туберкульоз легенів, зокрема частоту загоєння порожнин розпаду та знебацелення; середній показник перебування в стаціонарі у хворих на туберкульоз легенів на тлі уражень печінки підвищується в 2,6-2,9 рази (О.І. Новожилова, 1998).

Зловживання алкоголем має особливе значення у розвитку хронічного панкреатиту (ХП). За останні 30 років кількість хворих на запальні захворювання підшлункової залози (ПЗ) збільшилась вдвічі (А.І.Хазанов з спіавт., 1999). За даними Державного центру статистики України захворюваність панкреатитами зростає на 90-100 випадків на 100 тисяч населення на рік. Двадцятирічний анамнез ХП підвищує ризик розвитку раку ПЗ у 5 разів (J.-M.Lohr, 1998). Зловживання алкоголем є причиною 75% випадків ХП (P.G.Lankisch et al., 1999). У хворих на туберкульоз легенів, зловживаючих алкоголем, негативний вплив на ПЗ чинять не тільки алкоголь, але й токсична дія протитуберкульозних засобів (B.A.Liu, 1997). Проте результат впливу комбінації цих факторів відносно ПЗ не вивчений.

В зв'язку з цим актуальним і важливим для клінічної практики є вивчення особливостей патогенезу хронічних гепатитів (ХГ) у хворих з туберкульозом легенів на тлі ХАІ і розробка нових способів лікування патології печінки. Зокрема, при розробці метода оптимізації

лікування патології печінки у даного контингенту хворих нашу увагу привернула можливість використання ербісолу — нового українського препарату, який є комплексом природних органічних сполук ембріональної тканини великої рогатої худоби (реєстраційне посвідчення № 94.136.1). Це гепатотропний препарат, який стимулює процеси регенерації клітин печінки та володіє імуномодуючою дією (Н.Г. Бичкова і співавт., 1995; В.П. Шипулін і співавт., 1995). Ербісол здійснює мембраностабілізуючий та антиоксидантний ефекти, нормалізує функціональний стан гепатоцитів, стимулює регенерацію виразок та ерозій слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (Н.Г. Бичкова і співавт., 1995). Раніше цей препарат для лікування хворих на ХГ та тлі туберкульозу легенів та ХАІ не використовувався.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконувалась відповідно до основного плану науково-дослідної роботи Донецького державного медичного університету та відділу екологічної генетики та імунології Українського наукового центру медичної генетики МОЗ та НАН України і є фрагментом НДР "Розробка системи імунологічного моніторингу і імунореабілітації робітників основних галузей великого промислового виробництва і груп ризику населення промислової зони Донбасу" (№ держреєстрації 019000242).

**Мета роботи:** на підставі вивчення клініко-патогенетичних особливостей ХГ у хворих з поєднанням туберкульозу легенів і ХАІ, а також характеру ушкодження підшлункової залози при цій патології, розробити раціональний спосіб її лікування із застосуванням ербісолу.

Для реалізації означеної мети поставлені наступні конкретні **задачі:**

1. Вивчити клініко-біохімічні показники у хворих з хронічними гепатитами на тлі туберкульозу легенів та ХАІ.
2. Оцінити частоту, виразність і особливості ушкодження ПЗ у хворих на туберкульоз легенів, зловживаючих алкоголем.
3. Дослідити характер імунологічних розладів у обстежених хворих на ХГ, з урахуванням характеру патології ПЗ.
4. Дослідити виразність ендогенної "метаболічної" інтоксикації, інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів, стан антиоксидантного захисту, рівні циклічних нуклеотидів у крові хворих на ХГ на тлі туберкульозу легенів та ХАІ.
5. Визначити вплив ербісолу на клініко-біохімічні та імунологічні показники у хворих на ХГ на тлі туберкульозу легенів та ХАІ, в тому числі при наявності ХП.
6. Дослідити віддалені результати лікування ХГ ербісолом, зокрема повноту і тривалість досягнутої ремісії ХГ та ХП.

**Наукова новизна роботи.** Встановлено особливості клінічного перебігу ХГ у хворих на туберкульоз легенів на тлі ХАІ. Вперше проаналізовано частоту, виразність ушкодження підшлункової залози у даного контингенту хворих. Вперше вивчені особливості клінічного перебігу ХП, що розвинувся під впливом поєднання алкоголю і протитуберкульозних засобів. Вперше досліджено зовнішньосекреторну та ендокринну функції ПЗ у цих хворих. Новим є обґрунтування лікування ХП ербісолом. Виявлена роль імунологічних зсувів та біохімічних порушень в патогенезі ХГ і уражень підшлункової залози у хворих на туберкульоз легенів на тлі ХАІ. Встановлено взаємозв'язок між клінічними, імунними, біохімічними та функціональними показниками при ХГ на тлі туберкульозу легенів та ХАІ. Патогенетично обґрунтована доцільність використання ербісолу при лікуванні ХГ у хворих з поєднанням туберкульозу легенів і ХАІ.

**Практичне значення отриманих результатів.** Доведена ефективність ербісолу відносно лікування ХП у хворих на туберкульоз легенів, зловживаючих алкоголем. Розроблено засіб лікування хронічних токсичних гепатитів у хворих з туберкульозом легенів на тлі ХАІ із застосуванням ербісолу. Показаннями до призначення ербісолу при ХГ у хворих з поєднанням туберкульозу легенів і ХАІ є недостатня ефективність загальноприйнятих гепатопротекторів, наявність вторинного імунодефіцитного стану та ендогенної інтоксикації, уражень підшлункової залози. Для підвищення ефективності лікування і проведення медичної реабілітації рекомендується повторне призначення курсу лікування ербісолом хворим на ХГ через 3-4 місяці.

Для визначення ефективності проведеного лікування доцільно досліджувати наступні показники: рівень "середніх молекул" (СМ), вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), концентрацію їх середньомолекулярної фракції (11S-19S) та вміст цГМФ. При концентрації СМ 0,9 г/л і вище, рівні ЦІК 2,5 г/л і більше, вмісту їх середньомолекулярної фракції 43,0% і більше та значенні цАМФ/цГМФ понад 3,2 з імовірністю (86±5)% прогноуються недостатній ефект від проводимого лікування ХГ, відсутність стійкої ремісії патологічного процесу і подальше прогресування гепатиту. Такі показники, особливо їх збіг, є підставою для призначення ербісолу.

**Впровадження результатів.** Основні результати проведених досліджень впроваджені в клінічну практику терапевтичних та гастроентерологічних відділень міських клінічних лікарень м. Донецька, Донецького міського та Луганського обласного протитуберкульозних диспансерів, ТМО мм. Алчевська, Кременної, Красного Луча, Краснодона, Стаханова, Маріу-

поля, Краматорська.

Отримані дані включені до навчального процесу на кафедрах внутрішніх хвороб та туберкульозу Донецького, Харківського та Луганського державних медичних університетів, Української медичної стоматологічної академії (Полтава), Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто обстежено 206 хворих на ХГ на тлі туберкульозу легенів і 106 здорових. Спошукувач приймав участь в проведенні комплексних досліджень імунного статусу і біохімічних показників, функціонального стану ПЗ у обстежених хворих. Ним самостійно було розроблено засіб лікування та медичної реабілітації хворих на ХГ і ХП з поєднанням туберкульозу легенів і ХАІ з використанням ербісолу і проведено його впровадження до клінічної практики. Хворі, відомості про яких наведено в дисертації, особисто спостерігались автором під час диспансерного нагляду. Автором проведена статистична обробка результатів клінічних, імунологічних та лабораторних показників.

**Апробація роботи.** Основні положення дисертації доповідались і обговорені на регіональній науковій конференції "Екологія промислового регіону Донбасу" (Донецьк, 1995), на Українському семінарі "Екологія, імунітет та здоров'я населення" (Київ-Луганськ, 1994), наукових симпозиумах "Актуальні проблеми екології, клінічної імунології та інфекційної патології" (Київ-Луганськ, 1995), міжнародній науково-практичній конференції "Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини на сучасному рівні" (Полтава, 1996), науковій конференції з проблем клінічної імунології та алергології (Київ, 1996), Міжнародній конференції "Фізіологія та патологія імунітету, гемостазу та перекисного окислення ліпідів" (Полтава, 1997), І національному конгресі України з імунології, алергології та імунореабілітації (Алушта, 1998), засіданнях Донецького обласного наукового товариства терапевтів, Донецької регіональної асоціації клінічних імунологів України (1996-1999).

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 180 сторінках машинопису та включає вступ, огляд літератури, 4 розділи власних досліджень і висновки. Список використаних джерел складають 210 російськомовних і 99 іноземних літературних посилань. Матеріали дисертації ілюстровано 22 таблицями, 7 рисунками і 3 клінічними спостереженнями.

**Публікації.** Результати дисертації опубліковані в 8 наукових статтях (в тому числі — 7 одноосібних у фахових виданнях) та 1 тезі доповідей наукових конференцій.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Під нашим наглядом знаходились 206 хворих — 160 (77,7%) чоловіків та 46 (22,3%) жінок з ХГ на тлі туберкульозу легенів віком від 30 до 65 років. Діагноз хронічного гепатиту формувався згідно Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ 10), а також заснований на ній "Уніфікованій клініко-статистичній класифікації хвороб органів травлення", яка була затверджена МОЗ України 29.03.1998 р. Внаслідок того, що етіологія ХГ у обстежених хворих була змішаною (токсичний вплив на печінку протитуберкульозних засобів, алкоголю, в низці випадків вірусний генез ушкодження печінки), тому ми використовували терміни "хронічний переважно токсичний (медикаментозний) гепатит" (шифр К 71.0), "хронічний переважно алкогольний гепатит" (шифр К 70.1), "хронічний переважно вірусний гепатит" (шифр В 18). Загострення ХГ розвинулось в усіх хворих на тлі прийому протитуберкульозних препаратів, переважно комбінації ізоніазиду, рифампіцину та етамбутолу. При сумісному обстеженні з лікарем-наркологом цього контингенту хворих у 59 (28,6%) з них було виявлено донозологічні форми зловживання алкоголем з наявністю ХАІ, у 42 (20,4%) — хронічний алкоголізм (ХА) І ст. і у 27 (13,1%) хворих — ХА ІІ ст. Таким чином, у 128 (62,1%) обстежених хворих мала місце наявність ХАІ (основна група). Група порівняння містила 78 (37,9%) хворих на ХГ, у яких не було виявлено ознак зловживання алкоголем. Обидві групи за віком і тривалістю захворювання на туберкульоз були співставимими. Обстежено також 106 здорових.

Усі хворі обстежені на наявність у крові маркерів вірусу гепатиту В — HBsAg та HBeAg — радіоімунним методом, анти-HBc та анти-HBe — за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), а також антитіл до вірусу гепатиту С (анти-HCV) за допомогою ІФА. Маркери вірусу В були виявлені у 23 (11,2%) обстежених, антитіла до HCV — у 15 (7,3%). У більшості хворих загострення хронічного токсичного гепатиту (ХТГ) медикаментозного генезу виникало через 2-3 місяці з початку прийому протитуберкульозних препаратів. Як основний діагноз ХТГ був виставлений у 125 (60,7%) обстежених; у 81 (39,3%) мало місце загострення ХГ переважно алкогольного або вірусного генезу. Серед супутньої патології у обстежених хворих виявлена наявність хронічного обструктивного бронхіту у 85 (41,3%), емфіземи легенів, пневмосклерозу — у 56 (27,2%), легеневого серця — у 48 (23,3%), кардіосклерозу та ІХС — у 75 (36,4%), хронічного

некалькульозного холециститу — у 102 (49,5%), хронічного панкреатиту — у 140 (68,0%), виразкової хвороби шлунку або дванадцятипалої кишки — у 18 (8,7%), хронічного гастродуоденіту — у 36 (17,5%), цукрового діабету — у 17 (8,3%), хронічного пієлонефриту — у 25 (12,1%) хворих.

Хворі із поєднанням туберкульозу легенів і ХАІ були поділені на дві рандомізовані за віком і клінічним перебігом ХГ групи. Пацієнти першої групи (72) в комплексі лікування отримували ербісол по 2 мл внутрішньом'язово протягом 25-30 діб; решта 56 пацієнтів — тільки загальноприйнятю терапію ХГ (есенціале, карсил, гепабене, токоферола ацетат та інші гепатопротектори). При встановленні діагнозу ХП хворим призначали традиційне лікування панкреатиту (спазмолітики, ферментні, антисекреторні засоби, інгібітори протеаз, тощо). Диспансерний нагляд за обстеженими пацієнтами проводився протягом року, а при необхідності — триваліше.

Поряд з загальноклінічним обстеженням та дослідженням функціональних проб печінки (білірубін та його фракції, активність АлАТ, АсАТ, ГГТП та ЛФ, тимолова проба, рівень холестерину,  $\beta$ -ліпопротеїдів, загального білку, білкових фракцій), хворим проводився комплекс інструментального та біохімічного обстеження для уточнення характеру та виразності патологічного процесу в печінці та підшлунковій залозі (УЗД органів черевної порожнини, активність амілази крові та сечі, ЛДГ та її ізоферментного спектру та ін.). Крім того, для характеристики рівня ендогенної інтоксикації досліджували концентрацію СМ у сироватці крові. Активність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали по вмісту в крові малонового діальдегіду (МДА) і дієнових кон'югатів (ДК) та показнику перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ). Визначали активність ферментів системи АОЗ — супероксиддисмутази (СОД) у крові та каталази в еритроцитах (КТЕ) спектрофотометрично. Концентрацію циклічних нуклеотидів (ЦН) — цАМФ та цГМФ вивчали радіоімунним методом з використанням стандартних комерційних наборів виробництва Інституту ізотопів Угорської Академії Наук.

Комплекс обстеження хворих відносно патології ПЗ був побудований на клінічних, лабораторних та інструментальних методах. Вивчались зовнішньо- та внутрішньосекреторна функції ПЗ. Екзокринна функція оцінювалась прямим (зондовим) і побічними (беззондовими) методами. Для стимуляції гідрокінетичної та екболічної активності ПЗ застосовували еуфіліно-кальцієвий тест. Враховували об'єм одержаного дуоденального вмісту до і після стимуляції, визначали базальні та стимульовані дебіти бікарбонатів методом оберненого титрування, амілази - методом Каравея, ліпази за Тітцем, трипсину за Гроссом. В крові вивчали рівні амілази, ліпази та імунореактивного трипсину (ІРТ) (набори фірми CIS, Франція). Вивчали також вміст амілази у сечі. Одержані результати дослідження рівнів амілази крові, сечі до і після харчового навантаження використовували для обчислення трьох дебітів уроамілази (базальний — D1, через 30 хв. після пробного сніданку — D2, через 60 хв. — D3). Враховували також коефіцієнти індукції ендогенного панкреозиміну: K1 — через 30 хв. та K2 — через 60 хв. після харчового навантаження. Ендокринна функція ПЗ оцінювалась за рівнями глюкози та імунореактивного інсуліну (набори виробництва Білорусі) у крові. При вивченні функціонального стану ПЗ були використані біохімічний аналізатор "Kone-Progress-Plus" (Фінляндія), лічильник "Гамма-12". Сонографію ПЗ проводили апаратом ALOKA-SSD-630. Для верифікації діагнозу в ряді випадків зроблено комп'ютерну томографію органів черевної порожнини, заочеревинного простору.

Обсяг імунологічного обстеження включав визначення кількісних показників Т- (CD-3+), В- (CD-22+) лімфоцитів, субпопуляцій Th (CD-4+), Ts (CD-8+) в цитотоксичному тесті із застосуванням моноклональних антитіл. Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали за допомогою реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) — спонтанної та з фітогемаглютиніном (ФГА). Сенсibiliзацію імуноцитів периферичної крові вивчали в реакції гальмування міграції лейкоцитів (РГМЛ) з антигенами тимусу (ТА), стінки жовчного міхура (АЖМ), підшлункової залози (АПЗ), тканини легенів (ЛА) та ліпопротеїдом печінки людини (ЛПЛ). Для оцінки фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) застосовувався чашечковий засіб. Крім того у частини хворих (185 осіб) здійснювалась постановка тесту гальмування міграції макрофагів (ГММ) дерми на моделі шкірного вікна по Rebusk. Досліджували вміст ЦІК у сироватці крові та їх молекулярний склад шляхом диференційованої преципітації в 2%, 3,5% і 6% розчинах поліетиленгліколю. Визначення концентрації сироваткових імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G, проводилось методом радіальної імунодифузії в агарозному гелі. Математична обробка отриманих цифрових даних проводилась на комп'ютері Pentium 233 MMX.

**Результати власних досліджень.** Загострення ХГ у більшості обстежених (125 — 60,7%) мало поступовий розвиток: на тлі вживання протитуберкульозних препаратів виникали слабкість, нездужання, зниження апетиту, потім — тяжкість в правому підребер'ї, епігастрії, нудота. Жовтяниця була виявлена у 62 (30,1%), субіктеричність склер та шкіри — у 78 (37,9%). У всіх обстежених відмічались гепатомегалія різного ступеня виразності, у 42 (20,4%)

— також спленомегалія (переважно при наявності HBsAg у крові). При огляді малі печінкові ознаки (пальмарна еритема, матовість нігтьових лож, телеангіоектазії та інш.) виявлені у 192 (93,2%) пацієнтів, екскоріації - у 52 (25,2%). При наявності ХАІ були більш виразними ступінь гепатомегалії, розширення дрібних судин на шкірі обличчя та передній черевній стінці, частота зустрічності малих печінкових ознак, а також інтенсивного свербіжу шкіри, як прояву холестазу.

Патологія ПЗ виявлена у 97 (75,8%) хворих основної групи і у 43 (55,1%) осіб групи порівняння. Особливостями клініки ХП в основній групі були незначна інтенсивність больового синдрому, виразність проявів і швидке прогресування функціональної недостатності ПЗ, латентний перебіг ХП (частіше виявлення змін лабораторних та інструментальних показників порівняно з частотою клінічних проявів захворювання ПЗ). У хворих, зловживавших алкоголем, винайдено вірогідне підвищення рівнів ІРТ у крові, D2, D3, K2. Причому, у них реєструвались патологічні співвідношення  $D3 > D2$  і  $K2 > K1$ , що побічно свідчить про утруднений відток панкреатичного секрету. У хворих групи порівняння визначено суттєве підвищення D2 та K1 із збереженням нормальних співвідношень між дебітами уроамілази та коефіцієнтами індукції панкреозиміну.

За результатами зондового дослідження виявилось, що у хворих основної групи були суттєво знижені продукція бікарбонатів, трипсину і ліпази, а також об'єм секретії ПЗ. У них лише в 17,6% випадків визначався нормальний тип секретії ПЗ. В 32,4% випадків мав місце гіпосекреторний тип, в 30,9% - нижній обтураційний і в 19,1% - верхній обтураційний тип секретії ПЗ. У хворих групи порівняння зондове дослідження виявило зменшення об'єму секретії ПЗ, дебітів ліпази та трипсину. У цих хворих нормальний тип секретії зустрічався частіше - в 30,6% випадків. У 55,6% випадків мав місце верхній обтураційний тип, у 8,3% - нижній обтураційний тип і в 5,5% випадків - гіпосекреторний тип секретії ПЗ. Результати вивчення зовнішньосекреторної функції ПЗ свідчать про те, що її порушення значно частіше зустрічались при зловживанні алкоголем. У цих же хворих функція ПЗ була знижена більш суттєво. Крім того, у третини хворих мало місце порушення відтоку її секрету, підтверджене як зондовим, так і беззондовими методами. У хворих групи порівняння частіше мало місце первинне ураження ацинарних клітин. Це пояснюється тим, що при зловживанні алкоголем формувались білкові преципітати у протоках, а протитуберкульозна терапія додатково токсично впливала безпосередньо на паренхіму ПЗ. У хворих групи порівняння мав місце тільки останній вплив на ПЗ. У пацієнтів основної групи зниження ендокринної функції виявлялось значно частіше (25,0%), ніж у хворих групи порівняння (3,8%).

При УЗД черевної порожнини у всіх обстежених хворих відмічена наявність гепатомегалії, у 186 (90,3%) — нерівномірність ехощільності печінки, у 35 (17%) — розширення внутрішньопечінкових жовчних шляхів. Потовщення стінки жовчного міхура було виявлено у 165 (80,1%) обстежених, наявність у його отворі мікролітів або “замазки” - у 128 (62,1%). При УЗД ПЗ для хворих основної групи характерні були збільшення розмірів ПЗ (19 хворих), наявність кальцинатів та кальцифікатів в її тканині (61 хворий), нечіткість, нерівність контурів ПЗ, неоднорідність структури за рахунок ділянок фіброзу (12 осіб), розширення вірсунгової протоки (28 хворих), кисти ПЗ (20 осіб). У хворих групи порівняння зміни у ПЗ виявлялися рідше: так, збільшення ПЗ встановлено у 8 осіб, кальцифікати — у 3, розширення протоки — у 2, нечіткість, нерівність контурів, ділянки фіброзу — у 15 хворих, а кисти взагалі не виявлялись. Аналогічні результати отримані при комп'ютерній томографії органів черевної порожнини. Виразність клінічних проявів ХП, змін лабораторних та інструментальних показників у хворих основної групи залежали від стадії ХАІ та тривалості зловживання алкоголем.

При біохімічному обстеженні встановлено, що у хворих з наявністю ХАІ більш значним було підвищення зв'язаної фракції білірубіну, показника тімолової проби, активності АсАТ, ЛФ та ГГТП, коефіцієнту де Рітиса, рівня холестерину,  $\beta$ -ліпопротеїдів, загальної активності ЛДГ та її анодних фракцій ЛДГ<sub>4-5</sub>. Рівень СМ був підвищений в усіх обстежених, причому ступінь цього підвищення залежав від тяжкості перебігу загострення ХГ та наявності супутньої ХАІ. У групі хворих з ХАІ цей показник дорівнював в середньому  $3,59 \pm 0,03$  г/л (при нормі  $0,52 \pm 0,05$  г/л), у осіб без ХАІ —  $2,3 \pm 0,2$  г/л ( $P < 0,01$ ). Поряд з цим відмічалось істотне зростання вмісту метаболітів ПОЛ в крові - МДА і ДК, а також підвищення показника ПГЕ. Активність КТЕ була підвищена у 65 (31,6%), знижена у 58 (28,1%) в межах норми - у 83 (40,3%); СОД — підвищена у 25 (12,1%), знижена — у 152 (73,8%), близька до норми — у 29 (14,1%) хворих. Інтегральний показник Ф, який характеризує співвідношення між ПОЛ та системою АОЗ, був знижений у всіх обстежених, в тому числі помірно у 42 (20,4%) та суттєво — у 164 (79,6%), що свідчило про недостатність системи АОЗ. Зсуви метаболічних показників були більш значними в групі хворих з наявністю ХАІ. Отже, у хворих на ХГ на тлі туберкульозу легенів формуються синдром ендогенної інтоксикації та активація ПОЛ, більш виражені при наявності ХАІ. Поряд з цим у більшості обстежених відмічалось виразне знижен-

ня антиоксидантного потенціалу крові. Так, активність КТ в еритроцитах була менша за норму в середньому в 1,3 і 1,2 рази відповідно у пацієнтів з наявністю і без ХАІ, а СОД — в 1,6 і 1,5 рази відповідно. Це дозволяло вважати, що супутня хронічна алкоголізація організму приводить до більш значного пригнічення антиоксидантної системи, тобто до зриву захисно-приспосовних сил організму.

При вивченні вмісту ЦН встановлено, що у більшості хворих на ХГ із поєднанням туберкульозу легенів і ХАІ в період загострення гепатиту мало місце деяке зростання вмісту цАМФ (в середньому в 1,9 рази порівняно з нормою) і більш значуще — цГМФ (в 1,6 рази), що розцінювалось нами як перевага цитолізу гепатоцитів. В контрольній групі відмічалось помірне зростання як цАМФ, так і цГМФ (в середньому в 1,7 і 1,3 рази).

Встановлено, що у хворих з ХГ на тлі туберкульозу легенів і ХАІ мала місце більш виразна Т-лімфопенія, а також більш значне зниження кількості Т-хелперів (CD4+) і коефіцієнту CD4/CD8 порівняно з хворими без ХАІ. Показово, що абсолютне число Т-супресорів (CD8+) в основній групі було знижено в середньому в 1,2 рази ( $P < 0,05$ ). Щодо вмісту клітин з фенотипом CD22+ (В-лімфоцити), то в групі хворих з поєднанням ХАІ і туберкульозу легенів він дещо знижувався, в той час як в групі порівняння відмічалась чітка тенденція до зростання рівня. Поряд з цим виявлено, що у пацієнтів з ХАІ мало місце значне зменшення показника РБТЛ з ФГА в середньому в 1,8 рази, в той час як в групі порівняння — лише в 1,4 рази (при нормі  $(66,5 \pm 2,1)\%$ ), а також показників РГМЛ з вивченими аутоантигенами. Показово, що при ХАІ більш значним було зменшення міграційного індексу (МІ) в реакції з ЛПЛ і АПЗ, в той час як в групі порівняння — з ЛА. Слід відзначити, що при ХАІ виявлялось істотне зменшення показників ФАМ, особливо характеризуючих фазу перетравлення, в той час як майже в половині випадків в групі порівняння відмічалась тенденція до їх зростання. Показник ГММ у 82 (64,1%) хворих на ХГ з наявністю ХАІ був знижений  $(6,5 \pm 0,9\%)$ ; у решти 46 (35,9%) мала місце парадоксальна стимуляція міграції макрофагів дерми. В групі порівняння середнє значення цього показника склало  $15,6 \pm 1,8\%$  ( $P < 0,01$ ).

У всіх обстежених хворих був підвищений рівень ЦІК: при наявності ХАІ до  $4,49 \pm 0,20$  г/л, при відсутності — до  $2,97 \pm 0,50$  г/л при нормі  $1,88 \pm 0,09$  г/л ( $P < 0,01$ ). Показово, що це зростання відбувалось переважно за рахунок найбільш патогенних дрібно- ( $< 11S$ ) і середньомолекулярних (11S-19S) імунних комплексів, абсолютний рівень яких у крові зростав в середньому в 3,2 рази порівняно з нормою. Щодо вмісту імуноглобулінів сироватки крові, то при наявності ХАІ відмічалась чітко виражена тенденція до зростання Ig A, в той час як в групі порівняння їх рівень був вірогідно нижчим за норму.

Порівняння клінічних показників у хворих на ХГ 1-ї (що вживала ербісол) та 2-ї групи показало, що в 1-й групі швидше зникають прояви патології гепатобіліарної системи, в тому числі загальнотоксичний синдром (слабкість, нездужання, підвищена втома, головний біль, зниження апетиту та інш.), а також менша тривалість жовтяниці, диспептичних проявів, тяжкості в правому підребер'ї, болісності краю печінки. Це свідчить про позитивний вплив ербісолу на клінічну симптоматику ХГ у обстежених хворих. Показово, що у хворих на ХГ після завершення лікування ербісом (через 25-30 діб) відмічаються в більшості випадків нормалізація рівня загального білірубіну, зниження активності АлАТ та АсАТ, тенденція до нормалізації коефіцієнту де Рітиса, рівнів  $\beta$ -ліпопротеїдів та ЛДГ, а також екскреторних ферментів — ГГТП та ЛФ.

При лікуванні ербісом у хворих з діагнозом ХП суттєво ефективніше пригнічувались больовий синдром, прояви зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. Ербісол сприяв вірогідно кращим результатам порівняно з традиційною терапією відносно пригнічення феномену "ухилення" ферментів. Це виявлялось в суттєвому зниженні рівнів РТ у крові, D2, D3, K1, K2. Проте побічні ознаки порушення відтоку секрету ПЗ утримувались, хоча й на більш низькому рівні. При лікуванні ербісом краще, ніж при традиційній терапії, корегувались результати зондового дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ, вірогідно збільшувались об'єм секрету, дебїти бікарбонатів, трипсину і ліпази. Після лікування нормальний тип секретії ПЗ зустрічався в 28,1% випадків серед хворих, які отримували ербісол, і тільки в 23,3% випадків серед хворих, які не отримували цей препарат. Крім того, при лікуванні ербісом вірогідно збільшувалась продукція інсуліну.

В 1-й групі відмічалось суттєве зниження рівнів СМ, МДА та ДК, а також показника ПГЕ, що свідчило про зменшення проявів синдрому ендогенної "метаболічної" інтоксикації та активності ПОЛ. При цьому показники КТЕ та СОД мали тенденцію до нормалізації; поліпшувався баланс між рівнями пероксидації ліпідів та системи АОЗ, про що свідчило підвищення коефіцієнту Ф у 4,4 рази порівняно з вихідним рівнем, в той час як в другій групі цей коефіцієнт зростав тільки у 2,2 рази. Під впливом лікування ербісом у хворих на ХГ 1-ї групи суттєво знижувались цАМФ та коефіцієнт цАМФ/цГМФ, в той час як в 2-й групі ці показники в процесі терапії суттєво не змінювались. Ербісол позитивно впливав на показники

клітинного імунітету, що проявлялось зникненням Т-лімфопенії, підвищенням рівня циркулюючих Th (CD4+)-лімфоцитів, нормалізацією коефіцієнта CD4/CD8 та показника РБТЛ з ФГА. Показово, що у хворих на ХГ 1-ї групи суттєво знижувався рівень сенсібілізації до тканинних аутоантигенів, про що свідчило підвищення міграційного індексу РГМЛ. Відмічено також зниження рівня ЦК, нормалізацію їх молекулярного складу, тенденцію до зменшення ступеню дизімуноглобулінемії у хворих на ХГ 1-ї групи. Показники ФАМ в цій групі підвищувались, що свідчило про підвищення функціональної активності макрофагально-моноцитарної ланки імунітету.

Таким чином, встановлено, що ербісол чинить позитивний вплив на клінічні, біохімічні, метаболічні та імунологічні показники у хворих на ХГ і ХП, що дає підставу для рекомендації його включення до комплексної терапії цих захворювань на тлі туберкульозу легенів та ХАІ.

## В И С Н О В К И

Серед хворих з хронічними гепатитами на тлі туберкульозу легенів та ХАІ діагноз ХТГ переважно медикаментозного генезу виставлено у 60,7% обстежених; у 20,9% мало місце загострення ХГ переважно алкогольного генезу, у 18,4% - переважно вірусної етіології (ХГ В або ХГ С). ХТГ у даної групи хворих характеризується поступовим початком, вираженою гепатомегалією, підвищенням коефіцієнту де Рітиса, наявністю більш ніж у половини обстежених синдрому внутрішньопечінкового холестазу з високим рівнем ГППТ та ЛФ.

У 75,8% хворих на ХГ на тлі туберкульозу легенів та ХАІ діагностовано ХП, який перебігає за типом кальцифікуючого панкреатиту з явищами обструкції протокової системи ПЗ і суттєвим зниженням її функціонального стану. Особливостями клінічного перебігу ХП у цих хворих є мала інтенсивність болювого синдрому, швидке прогресування зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, латентний перебіг захворювання ПЗ. У хворих на туберкульоз легенів, які не зловживали алкоголем, ХП розвився в 55,1% випадків.

Імунологічні зсуви у хворих на ХГ характеризуються Т-лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, підвищенням рівня ЦК, переважно за рахунок найбільш патогенних середньо- (I1S-19S) та дрібномолекулярних (<11S), зниженням ФАМ. В групі хворих з наявністю ХАІ в 87,5% випадків виявлена суттєва активація аутоімунних та імунокомплексних реакцій до тканинних аутоантигенів, більш виразна при наявності ураження ПЗ.

У хворих на ХГ на тлі ХАІ відмічаються прояви синдрому ендогенної "метаболічної" інтоксикації, зниження активності ферментів антиоксидантного захисту, підвищення ПОЛ та рівня циклічних нуклеотидів. Зсуви біохімічних показників були більш суттєві при наявності ХП.

Встановлено позитивний вплив ербісолу на клініко-біохімічні та імунологічні показники у хворих на ХГ на тлі туберкульозу легенів в поєднанні з ХАІ. При цьому включення ербісолу до комплексу лікування обстежених хворих сприяло позитивній динаміці клінічних проявів ХП, покращанню зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції ПЗ.

Дані диспансерного обстеження дозволили встановити у 88,9% хворих на ХГ та 84,7% пацієнтів з діагнозом ХП, які отримували ербісол, досягнення повноцінної клініко-біохімічної ремісії при умові припинення зловживання алкогольними напоями.

## СПИСОК ПРАЦЬ, НАДРУКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ключков А.Е., Губергриц Н.Б. Патология поджелудочной железы при гепатитах у больных туберкулезом легких и хроническим алкоголизмом // *Здравоохр. Донбасса*. - 1996. - № 1. - С. 10-14.
2. Ключков О.Є. Імунологічні зсуви у хворих на хронічний токсико-алергічний гепатит на тлі туберкульозу легенів та хронічного алкоголізму // *Укр. медичний альманах*. - 2000. - Том 3, № 1. - С. 74-76.
3. Ключков А.Е. Иммунологические показатели у больных туберкулезом на фоне хронического алкоголизма // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. - Київ та інш., 1998. - Вип. 4 (18). - С. 96-103.
4. Ключков О.Є. Деякі метаболічні зрушення у хворих на туберкульоз легенів на тлі цукрового діабету і хронічної патології гепатобіліарної системи // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. - Київ та інш., 1998. - Вип. 5 (19). - С. 169-176.
5. Ключков А.Е. Некоторые показатели иммунитета и состояние микрогемодинамики у больных с хроническими гепатитами на фоне туберкулеза легких и хронической алкогольной интоксикации // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. - Київ та інш., 1998. - Вип. 6 (20). - С. 156-167.



6. Ключков А.Е. Синдром эндогенной интоксикации у больных хроническими гепатитами на фоне туберкулеза легких и хронической алкогольной интоксикации // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології. - Київ та інш., 1999. - Вип. 1 (21). - С. 247-251.

7. Ключков А.Е. Иммунологические показатели у больных хроническим токсическим гепатитом на фоне туберкулеза легких и алкоголизма // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології. - Київ та інш., 1999. - Вип. 4 (24). - С. 171-179.

8. Ключков О.Є. Вплив ербісолу на клініко-імунологічні та біохімічні показники у хворих на хронічний токсичний гепатит на тлі туберкульозу легенів і хронічної алкогольної інтоксикації // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології. - Київ та інш., 1999.-Вип.6(26).-С.162-169.

9. Ключков О.Є., Губергріц Н.Б. Динаміка показників пероксидації ліпідів та стан системи антиоксидантного захисту при лікуванні ербісолем хронічного токсичного гепатиту на тлі туберкульозу легенів // Фізіологія та патологія імунітету, гемостазу та перекисного окислення ліпідів: Зб.тез.доп.Міжнар.конф.- Полтава,1997.-С. 82-83.

## АНОТАЦІЯ

Ключков О.Є. Клініко-патогенетична характеристика та лікування хронічного гепатиту на тлі туберкульозу легенів і хронічної алкогольної інтоксикації. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.02 – внутрішні хвороби. - Луганський державний медичний університет. - Луганськ, 2000.

Дисертація включає результати комплексного клініко-імунологічного, біохімічного і інструментального обстеження 206 хворих з діагнозом хронічного гепатиту (ХГ) на тлі туберкульозу легенів і хронічної алкогольної інтоксикації (ХАІ). Діагноз хронічного токсичного гепатиту переважно медикаментозного генезу мав місце в 60,7%; алкогольного генезу — в 20,9% і вірусної етіології — в 18,4% спостережень. В 75,8% випадків діагностовано хронічний панкреатит (ХП), який перебігає за типом кальцифікуючого панкреатиту з явищами обструкції протокової системи підшлункової залози (ПЗ) і суттєвим зниженням її функціонального стану. У обстежених хворих виявлено істотні імунологічні та біохімічні порушення, більш виражені при наявності ураження ПЗ. Встановлено позитивний вплив ербісолу на клініко-біохімічні та імунологічні показники у хворих із ХГ та ХП на тлі туберкульозу легенів і ХАІ. Повноцінна клініко-біохімічна ремісія в групі обстежених, що отримували ербісол, досягнута у 88,3% хворих із ХГ та у 84,7% пацієнтів з ХП при умові припинення зловживання алкогольними напоями.

**Ключові слова:** хронічний гепатит, хронічний панкреатит, туберкульоз, алкогольна інтоксикація, синдром внутрішньопечінкового холестазу, імунітет, ербісол

## АННОТАЦИЯ

Ключков А.Е. Клинико-патогенетическая характеристика и лечение хронического гепатита на фоне туберкулеза легких и хронической алкогольной интоксикации. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 - внутренние болезни. - Луганский государственный медицинский университет. - Луганск, 2000.

Диссертация включает результаты комплексного клинико-иммунологического, биохимического и инструментального обследования 206 больных с диагнозом хронического гепатита (ХГ) на фоне туберкулеза легких и хронической алкогольной интоксикации (ХАИ). Диагноз ХГ преимущественно лекарственного генеза имел место в 60,7% наблюдений; преимущественно алкогольного генеза — в 20,9% и преимущественно вирусной этиологии — в 18,4%. ХГ токсического (лекарственного) генеза у данной категории больных характеризуется постепенным развитием, выраженной гепатомегалией, повышением коэффициента де Ритиса, наличием более, чем в половине случаев синдрома внутрисекреторного холестаза с высоким уровнем экскреторных ферментов. У больных, злоупотребляющих алкоголем, в 75,8% случаев диагностирован хронический панкреатит (ХП), а при отсутствии признаков ХАИ - в 55,1% случаев. Течение ХП в группе пациентов, злоупотребляющих алкоголем, имеет ряд особенностей: небольшая интенсивность болевого синдрома, быстрое прогрессирование внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ), латентное течение ХП. У них ХП протекал по типу кальцифицирующего панкреатита с явлениями обструкции протоковой системы ПЖ.

Иммунологические нарушения у больных с обострением ХГ характеризуются Т-лимфопенией, дисбалансом субпопуляционного состава Т-клеток, повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), преимущественно за счет наиболее патогенных средне- (11S-19S) и мелкомолекулярных (<11S), снижением фагоцитарной активности макрофагов (ФАМ). В группе больных с наличием ХАИ в 87,5% случаев выявлена существенная активация аутоиммунных и иммунокомплексных реакций к тканевым аутоантигенам, более выраженная при сопутствующем поражении ПЖ. У обследованных больных отмечаются проявления синдрома эндогенной интоксикации, снижение активности ферментов системы антиоксидантной защиты, повышение ПОЛ и дисбаланс циклических нуклеотидов с преимущественным возрастанием цАМФ. Сдвиги биохимических показателей были более выражены при наличии ХП.

Была проанализирована эффективность нового отечественного гепатопротектора эрбисола в комплексе общепринятого лечения ХГ у больных с туберкулезом легких на фоне ХАИ в фазе обострения, который получили 72 пациента (основная группа) в дозировке по 2 мл внутримышечно на протяжении 25-30 суток. При этом установлено четко выраженное положительное действие эрбисола на клинические показатели, что документировалось укорочением продолжительности интоксикационного синдрома, желтухи, четко выраженной тенденцией к нормализации биохимических показателей, в том числе и у больных с синдромом внутрипеченочного холестаза. Эрбисол эффективно корригировал клинические проявления ХП и функциональные нарушения ПЖ. Наряду с этим отмечался иммунокоррирующий эффект эрбисола, что проявлялось ликвидацией Т-лимфопении, тенденцией к нормализации субпопуляционного состава Т-лимфоцитов с уменьшением уровня ЦИК, снижением выраженности аутоиммунных и иммунокомплексных реакций, повышением показателей ФАМ. Установлено положительное влияние эрбисола на уровень циклических нуклеотидов.

Данные диспансерного наблюдения позволили установить достижение полноценной клинико-биохимической ремиссии в 88,3% случаев в группе обследованных, которые получали эрбисол, с диагнозом ХГ и у 84,7% пациентов — с ХП при условии прекращения злоупотребления алкогольными напитками. Таким образом, можно считать патогенетическим обоснованным и перспективным включение эрбисола в комплексную терапию обострений хронических гепатита и панкреатита у данной категории больных.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, хронический панкреатит, туберкулез, алкогольная интоксикация, синдром внутрипеченочного холестаза, иммунитет, эрбисол

## SUMMARY

Klochkov A.E. Clinical-pathogenic characteristics and treatment of chronic hepatitis combined with tuberculosis and chronic alcoholic intoxication. - Manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of the medical sciences on speciality 14.01.02 - internal diseases. - Lugansk state medical university, Lugansk, 2000.

The dissertation includes results of complex clinical, immunological, biochemical and instrumental inspection of 206 patients with the diagnosis of chronic hepatitis (CH) combined with tuberculosis and chronic alcoholic intoxication (CAI). The diagnosis of CH of preferably drug genesis took place in 60,7% of the patients; preferably alcoholic genesis — in 20,9% and preferably virus ethyology — in 18,4% of cases. In 75,8% of cases the chronic pancreatitis (CP) was diagnosed, which coursed under calcification type with the phenomena of obstruction of pancreatic tubulars and essential decrease of its functional condition. The essential immunological and biochemical infringements are revealed in presence of pancreatic deficiency. Positive influence of erbisolum on clinical, biochemical and immunological parameters in the patients with CH and CP combined with tuberculosis and CAI is established. High-grade clinical and biochemical remission in patients of 1-st group, that received erbisolum, is achieved in 88,3 % of the patient with chronic toxic hepatitis (CTH) and in 84,7 % of patients with CP.

**Key words:** chronic hepatitis, chronic pancreatitis, tuberculosis, alcoholic intoxication, syndrome of intrahepatic cholestasys, immunity, erbisolum

## Список скорочень

АЖМ	—	антиген стінки жовчного міхура
АОЗ	—	антиоксидантний захист
АПЗ	—	антиген підшлункової залози
ГГТП	—	γ-глутамілтранспептидаза
ГММ	—	тест гальмування міграції макрофагів
ДК	—	дієнові кон'югати
КТЕ	—	каталаза еритроцитів

ЛА	—	легеневий антиген
ЛПЛ	—	ліпопротеїд печінки людини
ЛФ	—	лужна фосфатаза
МДА	—	малоновий діальдегід
МІ	—	міграційний індекс
ПГЕ	—	перекисний гемоліз еритроцитів
ПЗ	—	підшлункова залоза
ПОЛ	—	перекисне окислення ліпідів
РБТЛ	—	реакція бластної трансформації лімфоцитів
РГМЛ	—	реакція гальмування міграції лімфоцитів
СМ	—	“середні молекули”
СОД	—	супероксиддисмутаза
ТА	—	антиген тимусу
ФАМ	—	фагоцитарна активність моноцитів
ФГА	—	фітогемаглютинін
ХА	—	хронічний алкоголізм
ХАІ	—	хронічна алкогольна інтоксикація
ХГ	—	хронічний гепатит
ХП	—	хронічний панкреатит
ХТГ	—	хронічний токсичний гепатит
ЦК	—	циркулюючі імунні комплекси
ЦН	—	циклічні нуклеотиди