

Течение хронических гепатитов у наркоманов в период ремиссии

ИЛЬЧЕНКО Л.Ю.	д.м.н., зав. отделением хронических заболеваний печени Центрального НИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы
ЦАРЕГОРОДЦЕВА Т.М.	д.м.н., зав. клинико-иммунологической лабораторией Центрального НИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы
СИЛЬВЕСТРОВА С.Ю.	к.м.н., с.н.с. лаборатории метаболизма лекарственных препаратов Центрального НИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы
ВИННИЦКАЯ Е.В.	к.м.н., н.с. отделения хронических заболеваний печени Центрального НИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы
ШАРАФАНОВА Т.И.	д.м.н., зав. клинико-иммунологической лабораторией Центрального НИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы
ПЕТРАКОВ А.В.	к.х.н., руководитель лаборатории метаболизма лекарственных препаратов Центрального НИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы

Проведены клинико-биохимические, иммунологические, вирусологические и морфологические исследования у 74 больных в период наркологической ремиссии. Поражения печени характеризуются латентным течением, невыраженностью клинико-лабораторных проявлений, высокой частотой обнаружения гепатотропных вирусов, преобладанием интегративной фазы HBV- и HCV-инфекций, относительной сохранностью иммунной системы, значительным повышением активности микросомальных ферментов в печени по данным фармакокинетики антипирина, а также наличием форм с низкой или умеренной степенью морфологической активности. Наркологическая ремиссия способствует стабилизации патологического процесса в печени.

Введение

За последние годы отмечен значительный рост заболеваемости парентеральными гепатитами, что стало реальной угрозой благополучию, здоровью и безопасности нации. По данным Федерального НМЦ ПБ СПИД МЗ РФ и Федерального центра Госсанэпиднадзора МЗ РФ, на 01.03.03 г. зарегистрировано 231 893 больных ВИЧ-инфекцией и более 2 млн человек, зараженных вирусом гепатита С [9]. Наряду с этим, диагноз хронического вирусного гепатита в 2001 г. впервые был установлен у 56 тысяч человек. Однако независимые эксперты полагают, что в Российской Федерации число инфицированных вирусом гепатита В составляет до 5 млн. человек, вирусом гепатита С — не менее 3—4 млн. Широкое распространение среди населения внутривенного введения наркотических веществ привело к формированию «наркозависимого» типа эпидемического процесса, отличительным признаком которого является возникновение микст-гепатитов, обусловленных двумя и более гепатотропными вирусами [3,6,7,8]. Наркоманы относятся к группе высокого риска по HIV- и HV-инфекциям, создают своеобразный «вирусный» резервуар для распространения наркотической и вирусной эпидемий [1,10].

Хроническое употребление сильнодействующих психоактивных веществ вызывает серьезные психосоматические расстройства. Среди органических поражений у наркоманов особое место занимает патологический процесс в печени, возникающий как в результате прямого токсического воздействия наркотических веществ на клетки печени, так и при инфицировании гепатотропными вирусами [3,6,7]. Однако диагностика патологических изменений затруднительна, поскольку в течение продолжительного времени у лиц, употребляющих наркотики, отсутствуют субъективные жалобы [4]. Кроме этого, значительное число больных острым вирусным гепатитом не попадает в поле зрения врачей в связи с наличием безжелтушного варианта течения заболевания. Нередко наличие вирусов гепатитов или изменение функциональных проб печени выявляются при обследовании по направлению РВК, в связи с трудоустройством и др.

Целью исследования явилось изучение особенностей течения и клинической картины заболеваний печени у наркоманов в период наркологической ремиссии.

Материалы и методы

Проведено комплексное обследование 136 лиц мужского пола в возрасте от 17 до 38 лет (средний возраст — 24,5 ± 1,2 года), находившихся в отделении хронических заболеваний печени ЦНИИГ. На догоспитальном этапе больные этой группы употребляли различные психоактивные вещества. Для достижения состояния наркотической опьяненности использовали внутривенное введение препаратов опиатной группы (маковая соломка, морфин, героин), эфедрона, в единичных случаях — первитина, а также их сочетание (полинаркомания) или курение гашиша. Диагноз наркомания устанавливался психиатром-наркологом.

Тщательный расспрос включал выяснение анамнестических данных о перенесенном остром вирусном гепатите и повторных эпизодах желтухи, а также других путях инфицирования (гемоперкутантные, половые контакты, проколы мочек ушей, татуировки, пирсинг, ритуальные обряды и т.д.). Наряду с этим учитывались: продолжительность наркотизации, доза психоактивных веществ, способ и частота введения, характер абстинентных проявлений и длительность ремиссии; особенности стерилизации шприцев и игл; прием алкоголя; переносимость лекарственных препаратов и средств, применяемых для самостоятельного купирования абстинентного синдрома; лечение в специализированных учреждениях и др.

При осмотре больного оценивались внешние признаки наркотизации (изменения кожных покровов и слизистых, диаметр зрачков, трофические нарушения, следы инъекций, флебиты и др.), а также клинические проявления органической патологии. Из исследования исключили больных наркоманией в стадии интоксикации и абстиненции.

В анализируемую группу вошли 74 пациента в стадии наркологической ремиссии. Из них: 46 и 28 больных были обследованы в периоды 1993—1998 гг. и 1999—2002 гг. соответственно, что обусловлено различными методическими возможностями, в частности идентификацией новых гепатотропных вирусов G и TT. У больных этой группы длительность наркотизации составила от 1 года до 6 лет (средний период 3,6 ± 0,4 года), длительность ремиссии — от 3 до 7 мес.

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли маркеры вирусных гепатитов HBV, HCV, HDV: HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc IgG, anti-HBc IgM, anti-HCVsum, anti-HDVsum (НПО «Диагностические системы», Н. Новгород).

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) оценивали фазу вирусной инфекции — ДНК HBV, РНК HCV, РНК HGV и ДНК TTV (наборы лаборатории молекулярной диагностики Российского научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом НИИ эпидемиологии МЗ РФ). У 22 пациентов проводилось генотипирование HCV. Величина вирусной нагрузки в коп/мл РНК HCV определялась в 14 случаях.

Методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini в сыворотке крови изучали содержание основных классов иммуноглобулинов: IgM, IgG, IgA.

Функциональное состояние печени оценивали по уровню активности аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) аминотрансфераз, -глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), концентрации билирубина, холестерина, альбумина. Исследования проводили с помощью биохимического анализатора MARS (Medicon Co Ltd, Корея).

С целью оценки детоксицирующей функции печени применяли антипириновый (AP) тест. Антипирин принимали в дозе 10 мг/кг натошак с последующим сбором проб слюны через 3, 12 и 24 ч от начала приема. На основании концентрации AP, определяемой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на жидкостном хроматографе фирмы Laboratorní přístroje Praha (Чехия), вычисляли период полувыведения (T_{1/2}) и клиренс (Cl_{AP}) антипирина.

Для уточнения диагноза 53 больным проводили морфологическое исследование биоптатов печени (канд. мед. наук Шепелева С.Д., лаборатория патоморфологии ЦНИИГ), полученных путем чрескожной пункции с использованием модифицированной В.Д. Ткачевым иглы Менгини. У 19 из них исследовали ДНК и РНК вирусов в гепатобиоптатах. Оценивали индекс гистологической активности (ИГА) по Knodell.

Для выявления сопутствующей гастроэнтерологической патологии использовали рентгенологические, эндоскопические и ультразвуковые способы диагностики. У 36 больных, в том числе моноинфицированных вирусами гепатитов G (n=6) и TT (n=4), определяли объем желчного пузыря и его сократительную функцию с применением желчегонного завтрака и исследованием фракции выброса через 40 мин и 1 час. Моторно-эвакуаторную функцию желчного пузыря оценивали как нормальную, если его объем к 30–40 мин уменьшался до 1/3–1/2 от первоначального.

Контрольную группу составили 15 чел. сопоставимого возраста — здоровых добровольцев и лиц, не имевших вредных привычек: злоупотребления алкоголем и психоактивными веществами.

Достоверность различия оценивали при помощи критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Течение и клиническая симптоматика

У 21 наркомана в анамнезе имел место острый вирусный гепатит, развившийся после 6–7 мес. систематического внутривенного введения наркотических средств. Признаки поражения печени (желтуха, «малые» печеночные знаки, увеличение печени и селезенки) позволяли

предположить возможность хронического заболевания печени. В клинической картине заболевания преобладали проявления болевого, диспепсического и астенического синдромов. При тщательном опросе и осмотре не выявили каких-либо специфических клинических признаков поражения печени. Болевой синдром в виде ощущений ноющего характера и/или тяжести в правом подреберье отмечали 59% больных; диспепсический синдром, характеризующийся наличием сухости и нередко горечи в ротовой полости, тошнотой, снижением аппетита, иногда изжогой, метеоризмом, неустойчивым характером стула — 43%; астеновегетативный синдром с преобладанием слабости и быстрой утомляемости, нарушений сна — 76%. При осмотре желтушность склер выявлена у 15 (20,3%) больных, увеличение печени обнаружено у основной части обследованных. В то же время размеры селезенки были увеличены в единичных случаях. «Малые» печеночные знаки были обнаружены только у 7 (9,5%) пациентов. У 34 (45,9%) наркоманов при осмотре выявлены характерные рубцовые изменения вен предплечья и локтевой ямки (чаще слева) — последствия многократных внутривенных введений наркотических препаратов, что наряду со специфическими рисунками тагуировок является важным диагностическим признаком злоупотребления наркотиками.

Этиология

Анализ веществ, применявшихся для достижения наркотического опьянения, показал наличие клинических проявлений поражения печени преимущественно у наркоманов, злоупотреблявших кустарно приготовленными препаратами. Токсическое влияние на печень оказывают: ацетилованный морфин, эфедрон (кетонная форма 5%-ного эфедрина), первитин (40% -йод-первитин), что связано с использованием в технологии их изготовления перманганата калия, уксусной кислоты и йода. Влияние тетрагидроканнабинолов на печень при гашишизме изучено недостаточно.

Результаты проведенного исследования за период 1993–1998 г.г. показали высокую частоту выявления маркеров вирусных гепатитов: HBV — у 15 (32,6%), HCV — у 26 (56,5%), HDV — у 4 (8,7%). Из них: сочетание маркеров anti-HCV и различных маркеров HBV обнаружено в 12 (26,1%) случаях. Наличие HBeAg у двух больных хроническим гепатитом с сопутствующей наркоманией сочеталось с HBsAg в высоком титре и anti-HBc Ig M, что свидетельствовало о репликации HBV. Кроме этого, методом ПЦР обнаружили наличие HBV DNA у 4 (26,7%) из 15 обследованных, в 9 (45%) из 20 случаев выявлена HCV RNA. При этом у шести наркоманов из этой группы определили 1b-генотип, что соответствует результатам изучения генотипов HCV, циркулирующих среди больных, проживающих на территории Москвы [2].

Выявили изменение частоты обнаружения HBsAg и anti-HCV в зависимости от «стажа» наркотизации: нарастание доли HBV-инфекции в первые годы употребления наркотических препаратов и снижение в последующем периоде при увеличении частоты обнаружения HCV. Это связано с возможностью спонтанной элиминации вируса гепатита В и меньшей частотой хронизации, а также с наличием конкурентных взаимоотношений между ДНК- и РНК-содержащими вирусами и подавлением репликативной активности одного из них — преимущественно вируса гепатита В при увеличении сроков заболевания. Кроме этого, гетерогенность, образование квазиформ и устойчивость к интерферонотерапии способствуют распространению инфицирования HCV среди наркоманов. В то же время при достаточно высокой частоте обнаружения маркеров гепатитов В и С и их сочетания у больных в период наркологической ремиссии отмечено преобладание интегративной фазы вирусной инфекции, что подтверждает позитивное значение отказа от употребления психоактивных веществ.

Открытие и идентификация новых гепатотропных вирусов за последние 5 лет расширило представления об этиологии поражений печени. При исследовании сыворотки крови 28 больных (период 1999—2002 г.г.) с сопутствующей наркоманией отмечена высокая частота обнаружения маркеров вирусных гепатитов: HCV — у 10 (35,7%), HCV+HGV — у 6 (21,4%), HGV — у 6 (21,4%), TTV — у 4 (14,3%) и в двух случаях — сочетание гепатотропных вирусов В, С, G. У половины обследованных больных выявляли РНК HCV. При проведении генотипирования у 10 из 16 больных, серопозитивных по РНК HCV, выявлен 1b генотип, у остальных — не 1b (2a, 3a) генотип. Низкий уровень виремии (до 106 коп/мл РНК HCV) обнаружен у 8 из 14 обследованных больных и умеренный (до 108 коп/мл РНК HCV) — у 6.

Гуморальный иммунитет

Поражение печени у обследованных больных (n=74) сопровождалось умеренным повышением уровня всех классов иммуноглобулинов (табл. 1) по сравнению с контрольной группой (P<0,05), а также больными хроническим гепатитом С без сопутствующей наркомании, сопоставимых по полу, возрасту, длительности заболевания. Наряду с этим не получено достоверных различий в количественном содержании иммуноглобулинов в зависимости от вида наркотического вещества.

Таблица 1

Содержание IgM, IgG, IgA (г/л) в сыворотке крови обследованных больных в период наркологической ремиссии

Показатель	Контрольная группа (n=15)	Наркоманы (n=74)
Ig M	1,55 0,32	2,70 0,46 (p<0,05)
Ig G	11,0 2,8	17,82 0,61 (p<0,05)
Ig A	1,71 0,45	2,91 0,43 (p<0,05)

Известен факт образования антител к морфину у здоровых людей, никогда не употребляющих морфин, что обусловлено, вероятно, присутствием в организме эндогенных морфиноподобных соединений. Можно полагать, что специфический антителогенез, отмеченный у наркоманов с различной степенью активности хронического заболевания печени, обусловлен появлением морфинрадикальных частиц на цитохроме P450, инициирующих иммунный ответ образованием антигена (гаптена) — морфин + белок, токсификацию цитохрома, нарушение процессов микросомального окисления и активацию реакции перекисидации липидов. Повышение содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови у лиц, страдающих наркоманией, по-видимому, является следствием хронической антигенной стимуляции.

Функциональное состояние печени

Анализ изменений функциональных проб печени показал малую диагностическую ценность многих биохимических тестов. Цитолитический и иммуновоспалительный синдромы определяли основные изменения функционального состояния печени. При выборе биохимических параметров исходили из того, что определение активности аминотрансфераз является одним из наиболее информативных показателей цитолитических процессов. Более специфической является аланиновая аминотрансфераза (АлАТ), т.к. основным ее источником служит цитоплазма гепатоцитов. У основной части обследованных больных

имел место нормальный уровень трансаминазной активности. В единичных случаях максимальное повышение активности АлАТ достигало 3,5—4 норм. Однако не получено достоверных различий показателей цитолиза у обследованных больных в период наркологической ремиссии по сравнению с контрольной группой. Отсутствовало также влияние на функциональное состояние печени у больных этой группы в зависимости от характера применявшегося психоактивного вещества, его дозы, длительности и способа введения.

Отличительным признаком биохимической картины у моноинфицированных HGV (n=6) являлось достоверное повышение уровня активности ЩФ и ГГТП, совпадающее с фазой репликации. У двух из четырех, инфицированных вирусом гепатита ТТ, выявлено повышение содержания билирубина до двух норм.

Фармакокинетика антипирина

Психоактивные вещества могут оказывать как индуцирующее (снотворные, транквилизаторы и др.), так и ингибирующее (кофеин и др.) действие на активность монооксигеназных ферментов системы цитохром P450, метаболизирующих ксенобиотики и осуществляющих таким образом детоксицирующую функцию в организме. С целью оценки состояния микросомального окисления в печени проведено изучение фармакокинетики антипирина — T_{1/2} и С_{1АР} (табл. 2). У больных в период нарколо-

Таблица 2

Показатели кинетики антипирина у обследованных больных в период наркологической ремиссии

Группа	T _{1/2} , час	С _{1АР} , мл/кг ч
Наркоманы (n=46)	8,46 0,51 (p<0,05)	47,51 2,96 (p<0,05)
Контрольная группа (n=15)	10,45 0,34	39,74 0,98

гической ремиссии обнаружено укорочение T_{1/2} (P<0,05). В то же время С_{1АР} был достоверно выше (P<0,05) этого показателя в контрольной группе, что свидетельствовало об индуцирующем влиянии наркотических средств на активность микросомального окисления ферментов эндоплазматического ретикулаума печени. При этом изменения фармакокинетики антипирина у части обследованных больных предшествовали сдвигам функциональных проб печени. Выявлена индукция микросомального окисления в печени независимо от вида наркотического средства. Наряду с активацией этих процессов обнаружено уменьшение всасывания антипирина под воздействием наркотических веществ. В связи с этим при выборе фармакопрепаратов для лечения больных наркоманией необходимо учитывать феномен значительного индуцирования метаболических процессов в печени, приводящий к быстрой инактивации и выведению лекарственных средств, применяемых для лечения этих пациентов [5].

Морфологическое исследование печени

У основной части из обследованных больных (n=53) в биоптатах печени при световой микроскопии был обнаружен хронический гепатит минимальной (ИГА — 0—3 балла, n=15) и низкой (ИГА — 4—6 балла, n=32) степени активности. В единичных случаях (n=6) ИГА достигал 8—10 баллов. Из 19 проведенных исследований (ПЦР) ДНК HВV в ткани печени выявлена у трех, РНК HCV — у 10, РНК HGV — у двух обследованных. В гепатобиоптате вирус гепатита ТТ не был обнаружен ни в одном из четырех случаев моноинфицирования.

Особенностью морфологической картины больных, инфицированных HGV, явились изменения желчных протоков (уплощение, деструкция, набухание эпителия, лизис ядер эпителиоцитов), что с учетом повышения активности ферментов холестаза позволяет считать поражение желчевыводящих путей специфическим признаком хронического гепатита G.

Характер морфологических изменений в большей степени зависел от наличия вирусемии, чем от действия наркотических средств. Поражение печени при коинфекции соответствовало, как правило, и более высокой гистологической активности. У шести больных (с отсутствием маркеров вирусных гепатитов в сыворотке крови и нормальными биохимическими показателями) в гепатобиоптатах обнаружены макрофагальные гранулемы, жировая дистрофия печени, лобулярный гепатит, фиброз и липофузинос. Однако, учитывая высокую частоту выявления гепатотропных вирусов у наркоманов, для уточнения этиологии поражения печени целесообразно исследовать геномы вирусов в гепатобиоптатах. При повторных биопсиях печени (4 наблюдения) с интервалом от 1 до 6 лет между исследованиями выявлено уменьшение лимфоидноклеточной инфильтрации у трех больных в случаях наркотической ремиссии и формирование активного гепатита — при продолжающейся наркотизации.

Сопутствующая гастроэнтерологическая патология

У половины больных при УЗИ была обнаружена выраженная гипомоторная дисфункция желчного пузыря, что, по-видимому, могло быть обусловлено как длительным употреблением опиатов, так и нерациональным характером питания. У всех в группе моноинфицированных вирусами G и TT выявлена патология желчного пузыря: гипокинезия, конкременты или взвесь (сладж), утолщение стенки. У 9 из 52 обследованных по данным рентгенологического исследования желудка установлено наличие язвы в луковице двенадцатиперстной кишки, а при проведении эзофагогастродуоденоскопии у 17 больных обнаружен различной степени выраженности хронический дуоденит, реже — эрозии слизистой желудка. Высокая частота обнаружения сопутствующей гастроэнтерологической патологии подтверждает целесообразность всестороннего обследования больного с наркоманией с целью своевременного выявления этих заболеваний и проведения адекватной терапии.

Таким образом, наш опыт и данные других исследователей свидетельствуют о высокой частоте обнаружения у наркоманов маркеров вирусных гепатитов, их сочетаний, а также о наличии одновременной репликации нескольких гепатотропных вирусов. Хронические заболевания печени у наркоманов в стадии ремиссии характеризуются латентным течением, неяркими клиническими проявлениями, относительной сохранностью функционального состояния печени и иммунной системы. Нельзя исключить роль HGV, TTV как возможных этиологических факторов, приводящих к развитию патологии гепатобилиарной системы. Наркологическая ремиссия способствует стабилизации патологического процесса в печени, что выражается в преобладании интегративной фазы вирусной инфекции и наличии форм с низкой или умеренной степенью морфологической активности. Изменения фармакокинетики антипирина позволяют предположить употребление психоактивных веществ при выявлении феномена индуцирования метаболических процессов в печени, особенно у больных с нормальными биохимическими показателями, что может быть использовано в качестве скринингового теста для диагностики зависимости. Наконец, высокая частота обнаружения сопутствующей гастроэнтерологической патологии свидетельствует о токсическом воздействии применяемых кустарно приготовленных наркотических веществ.

Наркомания — серьезная медицинская и социальная проблема, а больные, страдающие этим недугом, являются неблагоприятными в эпидемиологическом отношении. В связи с этим, учитывая широкое распространение вирусных поражений печени среди наркоманов, необходимо внедрение комплексной программы диагностики, лечения и специфической иммунопрофилактики вирусных гепатитов у лиц этой группы риска, а также их ближайшего окружения.

Список литературы

1. Басма А., Тен Кате Ф.Ю. Инфицирование вирусами гепатита С при наркомании // Рус. мед. журн. — 1996. — Т.9, №4. — С. 568—569.
2. Ильина Е. Н. Особенности геннодиагностики трансфузионных вирусных гепатитов // Гепатология., прилож. к журн. "Экспер. и клин. гастроэнтерол." — 2003. — №1. — С. 28—36.
3. Ильченко Л.Ю. Поражения печени у наркоманов и токсикоманов: Автореф. дисс. на соискание уч. степени д.м.н. — М., 2001. — 51с.
4. Кузнецов А.С., Лихачева Н.В., Шепелева С.Д. и др. Состояние печени у наркоманов и токсикоманов в период ремиссии // Вопросы наркологии. — 1990. — №2. — С.20—23.
5. Логинов А.С., Сильвестрова С.Ю., Ильченко Л.Ю., Петраков А.В. Способ диагностики отравления наркотиками. — Патент на изобретение № 2140637 от 12.04.99.
6. Погромов А.П., Мишнаевский А.Л., Мустафин Х.Х. Вирусные поражения печени у героинового наркоманов. // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2002. — №1. — С. 61—63.
7. Томилка Г.С., Журавлев Я.А., Гординская Н.М. Биохимическая характеристика вирусных гепатитов у лиц, употребляющих и не употребляющих наркотики // Тер. архив. — 2002. — Т.74. — 311. — С. 6—10.
8. Шарафанова Т.И. Вирусы гепатитов G и TT при хронических заболеваниях печени: Автореф. дисс. на соискание уч. степени к.м.н. — М., 2001. — 29 с.
9. Шахгильдян Д.И. Эпидемиология парентеральных вирусных гепатитов в России // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — Т.71, №4. — С.46—47.
10. Шахгильдян В.И. Гепатит С и ВИЧ-инфекция: проблемы и стратегия лечения // Вирусные гепатиты. — 2003. — Т.16, №1. — С.11—14.

TENDENCY OF CHRONIC HEPATITIS IN NARCOMANIAES DURING REMISSION OF NARCOMANIA

ILCHENKO L.U.
TCHAREGORODTCHEVA T.M.
SILVESTROVA S.U.
VINNITCHKAYA E.V.
SHARAFANOVA T.I.
PETRAKOV A.V.

Clinical, biochemical, immunologic, virologic and morphological examinations were performed in 74 patients during the narcomania remission. Livers damage (mainly chronic hepatitis with latent tendency) with insignificant clinical and laboratory symptoms were revealed in these patients viruses, that affect of the liver and especially viruses with the prevalence of integrative phase of HBV- and HCV-infection were often revealed. Revealed safety of immune system and significant increase of microsomal enzymes activity in the liver were demonstrated with antipyrines test, predominant morphologiccaly inactive forms. Narcomania remission promotes the stabilization of pathologic process in the liver.