

МИНСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

—  
На правах рукописи

А. А. Астапов

Биохимические показатели  
функционального состояния ретикуло-  
эндотелиальной системы  
при инфекционном гепатите

(759 — инфекционные болезни)

А в т о р е ф е р а т  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Минск, 1970



ЛИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

А.А. АСТАПОВ

БИОЛИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО  
СОСТОЯНИЯ РЕТИКУЛО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ  
ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ГЕПАТИТЕ

/ 759 - ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ /

А в т о р е ф е р а т

Диссертация на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

М и н о р 1970



Работа выполнена на кафедрах общей химии (заведующий — доцент В.А. Бандарин) и инфекционных болезней (заведующий — профессор Д.В. Долешко) Минского государственного медицинского института (ректор — доцент А.А. Клячарев).

Научные руководители:

1. Кандидат химических наук, доцент В.А. Бандарин
2. Доктор медицинских наук, профессор Д.В. Долешко

Официальные оппоненты:

1. Доктор медицинских наук, доцент Н.В. Бондарева
2. Кандидат медицинских наук, ст. научный сотрудник В.Г. Колод

Отзыв Гродненского государственного медицинского института

Автореферат рассмотрен "30" апреля 1970 года

Защита диссертации состоится "2" июня 1970 года

на заседании Совета Минского государственного медицинского института, тор. Минск, Ленинский проспект, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Ученый секретарь Совета  
Д о ц е н т

(Н.И. Девоблев)

Высокая заболеваемость инфекционным гепатитом в различных странах мира, сохранившаяся восточная часть населения у реконвалесцентов, а также отсутствие надежных способов профилактики и лечения — вызывают основными причинами, которые заставляют уделять этому заболеванию большое внимание. Несмотря на весьма значительное количество работ, посвященных инфекционному гепатиту (М.А. Номинковский, 1948; И.Д. Кассирский, 1949; А.Д. Мясников, 1956; Г.П. Руднев, 1961, 1962; С.М. Рысс, 1961; А.Ф. Билибин, 1962; Е.М. Тареев, 1962, 1966, 1968; К.В. Букин, 1963, 1965; Е.С. Туревич, 1963; А.Ф. Билгер, 1964, 1968; В.А. Бондарь, 1965; В.М. Сухарев, 1968; Н.В. Бондарева, 1968 и др.), многие стороны патогенеза этого заболевания остаются только не выяснены. Судя, в частности, относительно и то обстоятельство, что вирус инфекционного гепатита вызывает различное по клиническим формам и тяжести течения заболевание. Некоторые авторы (Н.А. Судимовская, 1957; Е.М. Тареев, 1968) предполагают, что несмотря на широкое распространение вируса инфекционного гепатита, клинически выраженные формы заболевания возникают лишь под влиянием особых условий: переохлаждение, переутомление, применение антибиотиков, кортикостероидов и т.д. Поскольку указанные неблагоприятные факторы могут воздействовать на неспецифическую резистентность, вполне вероятно, что между изменением неспецифической резистентности и клиническими проявлениями инфекционного гепатита имеется определенная зависимость.

Вместе с тем, как известно, неспецифическая резистентность организма во многом определяется функциональным состоянием ретикуло-эндотелиальной системы (Н.Н. Анучков, 1930, 1962; А.Д. Дюв, 1961; А. Шликар, 1965 и др.). В связи с этим целесообразно провести при инфекционном гепатите исследование биохимических показателей синтеза и содержания в плазме крови, отражающих функциональное состояние этой системы. Такое направление исследования валид соответствует и тем данным, что первичные морфологические изменения в печени при инфекционном гепатите относятся преимущественно к клеткам ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС), а поражение перенхимальных элементов, в известной степени, является вторичным (А.Ф. Билгер, 1964; В.К. Дев-



проведения, 1965; А.Ф.Билтер и др., 1967; Н.Рорер  
у. Schaflner , 1957).

Представление о функциональном состоянии клеток РЭС мож-  
но получить не только пользуясь гистохимическими методами, но  
и на основании изучения биохимических сдвигов в сыворотке кро-  
ви. В этом отношении несомненно представлят интерес исследова-  
ние различных высокомолекулярных компонентов сыворотки, син-  
тез которых осуществляется клетками ретикуло-эндотелиальной  
системы. Комплексное изучение этих показателей должно способ-  
ствовать лучшему пониманию изменений функциональной активнос-  
ти клеток РЭС и их роли в механизме выработки антител при инфек-  
ционном гепатите.

В связи с вышесказанным в задачу настоящей работы во-  
шло:

1. Изучение состояния системы протермина, гликопротеи-  
дов и белков при инфекционном гепатите, в зависимости от ти-  
пости течения, периода заболевания и проводимого лечения.

2. Сопоставление изменений уровня протермина, гликопро-  
теинов и белковых сдвигов в сыворотке крови у больных инфек-  
ционным гепатитом с таковыми у больных механической желтухой  
на почве новообразования и при обострении хронического холе-  
цистита.

3. Выяснение наиболее приемлемых биохимических тестов  
для характеристики функционального состояния ретикуло-эндо-  
телиальной системы и клеток паренхимы печени.

Нами обследовано 147 больных желтухами различной этиоло-  
гии. На них у 102 больных причиной появления желтухи была ост-  
рая форма инфекционного гепатита, у 22 — новообразование в  
панкреато-дуденальной зоне и у 23 — обострение воспали-  
тельного процесса в желчевыводящих путях. В качестве конт-  
рольной группы обследовано 50 практически здоровых людей, в  
возрасте от 18 до 40 лет. Больные инфекционным гепатитом рас-  
пределились по тяжести течения: легкое течение заболелыми  
наблюдалось у 50 (49%), среднетяжелое — у 38 (37,3%) и тя-  
желое — у 14 (13,7%) больных. Обследование больных инфек-

ционным гепатитом проводили в клинике заболелвания, через  
каждые 7-10 дней пребывания в стационаре.

Для исследования функционального состояния РЭС опреде-  
ли содержание протермина в сыворотке крови зимозависимым мето-  
дом (И.Л.Черток, Н.Д.Самойкина, 1959), общим гликопротеидом  
по реакции с триптофином ( J. Vadn et. al., 1953), гликопроте-  
идный и белковый спектр крови — методом электрофореза на бу-  
маге по А.Е.Гурвичу (1955) и содержанию серомукоида — мето-  
дом В.Г. Виндлер (1957). Для выявления белков форетрамы  
обрабатывали бромфеноловыми синими, а гликопротеидов — реактив-  
ом Шиффа. Содержание белков и гликопротеидов по фракциям  
выражали в абсолютных величинах (г% и мг%).

Для определения протермина использован зимозав, пригото-  
вленный по методу Р.А.Рутберг (1959). Применен этот препарат  
после предварительного испытания ряда образцов зимозавна, полу-  
ченных нами различными методами, на биологическую активность  
и химический состав. Исследовано 6 образцов зимозавна, приго-  
товленных нами по методу И.Л.Чертока и Н.Д.Самойкиной (1959),  
и 9 — по методу Р.А.Рутберга. Зимозавы, приготовленные по  
второму методу, содержали больший процент редуцируемых веществ  
и обладали более высокой биологической активностью, вследст-  
вие чего их применяли для определения протермина.

Проведены контрольные испытания на воспроизводимость и  
надежность методов определения протермина, серомукоида и бел-  
ковых фракций. Полученными данными показана хорошая воспроиз-  
водимость примененных методов исследования.

Изучение содержания п р о т е р м и н а в сыворотке кро-  
ви здоровых людей (50 человек) показало, что его индивидуаль-  
ный уровень колеблется в довольно широких пределах от 1,0 до  
12 ед/мл, со средневариационными содержаниями  $5,5 \pm 0,5$  ед/мл.  
Доверительные границы, рассчитанные методом медианы по И.П.  
Ашарину и А.А.Воробьеву (1962), составляют 4-6 ед/мл. Анало-  
гичные или близкие данные об уровне протермина в сыворотке  
крови доноров приводят И.Л.Черток и соавторы (1957), В.П.  
Аверина (1964), Д.А.Гриневич (1966), А.Воттино , А. Леву



(1957), Хаякава (1958), F. Moravalo (1959).

В остром периоде инфекционного гепатита титр пропердина колебался от 0,5 до 16 ед/мл, со среднестатистическим содержанием  $3,4 \pm 0,29$  ед/мл ( $p < 0,001$  по сравнению с донорами). Если у доноров титр пропердина в 0,5 ед/мл не обнаруживался, то на высоте заболевания инфекционным гепатитом этот показатель наблюдался у каждого пятого больного. В период уменьшения клинических проявлений болезни содержание пропердина составляло  $3,6 \pm 0,39$  ед/мл и было достоверно сниженным по сравнению с донорами ( $p < 0,002$ ). Однако, в этот период заболевания титр пропердина в 0,5 ед/мл встречался только у каждого десятого больного. К периоду клинического выздоровления уровень пропердина значительно возрастал, о чем свидетельствует достоверное различие с острым периодом заболевания ( $p < 0,05$ ) и отсутствие такового с донорами ( $p > 0,05$ ). В этом периоде содержание пропердина в 0,5 ед/мл отмечено только у 3 из 69 больных и среднестатистическое содержание составляло  $4,4 \pm 0,38$  ед/мл.

При изучении уровня пропердина в динамике заболевания отдельных больных выявлено три варианта изменений:

- 1) нарастание титра к периоду клинического выздоровления (у 54, 1% больных);
- 2) постоянное его содержание на протяжении всего заболевания (17, 6%);
- 3) уменьшение титра ко времени выписки больных из стационара (28, 3%).

Омеченные варианты изменения уровня пропердина наблюдались при различной тяжести течения заболевания. Необходимо отметить, что третий вариант изменения наблюдался у больных с высоким содержанием пропердина в остром периоде заболевания. При этом, его уменьшение происходило на 1-2 ед., в то время как при первом варианте наименьший прирост был более значительным (4-8 ед.).

Различная тяжесть течения заболевания оказывала влияние на уровень пропердина у обследованных больных (табл. I).

Таблица I

Содержание пропердина у больных инфекционным гепатитом в зависимости от тяжести течения и периода заболевания

Форма болезни	Статистика		Период заболевания		Клиническое выздоровление
	на высоте заболевания	на спаде заболевания	на высоте заболевания	на спаде заболевания	
легкая	$\bar{X} \pm Sx$ $3,7 \pm 0,38$ $n_{46}$	$4,2 \pm 0,58$ $n_{38}$	$4,5 \pm 0,54$ $n_{33}$	$> 0,1$	
среднетяжелая	$\bar{X} \pm Sx$ $3,6 \pm 0,54$ $n_{35}$	$3,7 \pm 0,46$ $n_{30}$	$5,1 \pm 0,82$ $n_{24}$	$> 0,2$	
тяжелая	$\bar{X} \pm Sx$ $1,7 \pm 0,53$ $n_{14}$	$2,0 \pm 0,32$ $n_{14}$	$2,6 \pm 0,61$ $n_{12}$	$< 0,01$	

p - приведено относительно доноров

В остром периоде инфекционного гепатита минимальное содержание пропердина наблюдается при легком течении заболевания, а максимальное -- при тяжелом. К периоду клинического выздоровления не выявляется достоверных различий в содержании пропердина при легкой и среднетяжелом течении заболевания по сравнению с донорами, в то время как при тяжелой оно снижено ( $p < 0,01$ ). Различия в уровне пропердина между легкой и среднетяжелым течением инфекционного гепатита во все периоды заболевания являются несущественными. При тяжелой форме инфекционного гепатита его уровень достоверно снижен в остром периоде, по сравнению с соответствующими периодами легкой ( $p < 0,01$ ) и среднетяжелого ( $p < 0,02$ ) течения заболевания. Это различие сохраняется и в период выписки больных из стационара (соответственно,  $p < 0,02$ ).

При механической желтухе на почве новообразований содержание пропердина составляло  $2,4 \pm 0,53$  ед/мл, т.е. в 2 раза



меньше, чем у доноров ( $p < 0,001$ ). Выявлено достоверное уменьшение титра пропердина у больных с желтухой опухолечного генеза по сравнению с легкой формой инфекционного гепатита в остром периоде ( $p < 0,05$ ). Исследование уровня пропердина в динамике заболевания у больных механической желтухой вследствие новообразования не обнаружало существенных изменений в его титре ( $1,75 \pm 0,58$  ед/мл,  $p > 0,2$ ).

Воспалительное состояние желчевыводящих протоков также сопровождается заметной реакцией со стороны пропердиновой системы организма ( $2,7 \pm 0,53$  ед/мл;  $p < 0,001$ ). Отмечено, что по мере затихания воспалительного процесса происходит возрастание титра пропердина ( $5,8 \pm 1,36$  ед/мл;  $p < 0,05$  по сравнению с острым периодом заболевания).

Исследование показало, что при различных патологических состояниях, сопровождающихся желтухой, выявляются глубокие изменения со стороны пропердиновой системы организма. Течение патологического процесса довольно четко отображается динамикой изменения содержания пропердина в процессе лечения и выздоровления. Так, у большинства больных с инфекционным гепатитом и обострением хронического холангита, по мере уменьшения клинических проявлений болезни увеличивается титр пропердина в сыворотке крови. Напротив, у больных с затихшим течением патологического процесса, уровень его в динамике заболевания остается на низких цифрах, либо даже уменьшается, как например, при желтухе опухолечной этиологии.

Определение титра пропердина у больных с желтухой может быть использовано для суждения об эффективности проводимого лечения, что весьма важно для больных инфекционным гепатитом. Снижение уровня пропердина нередко предшествует или совпадает с наличием обострения заболевания. Все это свидетельствует, что определенное содержание пропердина, в значительной степени отражает ход и динамику выздоровления при инфекционном гепатите.

Согласно литературным данным, пропердин синтезируется ретикуло-эндотелиальными клетками и его уровень в крови зависит от их функционального состояния (V. Diemede - Treva, D. Fumarola, 1961; J.M. Sturp, 1964; W. Schnaaj,

G. Dollmaka, 1967 и др.). Так, В.В. Zwellach et al. (1957) убедительно показали, что блокада клеток РЭС приводит к значительному снижению содержания пропердина в сыворотке крови. В то же время в работах многих авторов (Н.Д. Самойкина, 1961; У.Ф. Басо-Шахян, 1965; В.И. Стурк, 1966; М. Ланду, L. Pillemer, 1956; М. Ланду, M.J. Shear, 1957 и др.) указано, что избыточное количество эндотелиных и экзотелиных полисахаридов снижает его титр в сыворотке крови. Способность пропердина связывать избыточное количество токсических веществ указывает на защитную его функцию (Н.М. Иванова, А.С. Шитикова, 1965). Не исключается и роль системы пропердина в этиологии патологических изменений клеток (А.А. Рыжасаров и др., 1961; М.Д. Черепов, 1961; С.Г. Нлиз et al., 1956; Н. Риссер et al., 1958). Вируснейтрализация, активность этой системы в последнее время ставится под сомнение (Р.Н. Подик, 1959; А.А. Смордилицев, 1964; Г.Н. Душинина, 1966; J. Smid et al., 1960; У. Косталкова et al., 1961). Монохи из литературных данных, уровень пропердина отражает основные неспецифической реактивности организма. Поскольку пропердин участвует в нейтрализации продуктов патологического обмена и в разрушении патологически измененных клеток, уменьшение его уровня может указывать на тяжесть патологического процесса и мобилизацию неспецифических защитных сил организма. По-видимому, снижение уровня пропердина при инфекционном гепатите связано с образованием патологических продуктов обмена и его участием в их нейтрализации.

Научение пропердина и других компонентов сыворотки крови, синтезирующихся в ретикуло-эндотелиальной системе, позволило выявить определенные закономерности: снижение пропердина сочетается с нарастанием общих гликопротеидов и глобулиновых фракций белков и гликопротеидов. Так, содержание общих гликопротеидов в остром периоде инфекционного гепатита составляет  $121,9 \pm 2,5$  мг% ( $p < 0,01$ ), в период спада —  $119,8 \pm 2,1$  мг% и в период клинического выздоровления —  $120,4 \pm 2,7$  мг%.

Таким образом, уровень общих гликопротеидов существенно не меняется в динамике заболевания и остается повышенным даже в период клинического выздоровления ( $p < 0,01$ ). Однако, существенного различия в их содержании при равной тяжести течения



заболевания не отмечается. При среднетяжелом и тяжелом течении инфекционного гепатита происходит некоторое снижение содержания общих гликопротеидов в динамике заболевания.

Распределение гликопротеидов по фракциям также значительно изменено при инфекционном гепатите. На высоте заболевания отмечается достоверное снижение, по сравнению с нормой, содержания гликопротеидов во фракции альбуминов и увеличение —  $\alpha_1$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ -гликоглобулинов. Содержание гликопротеидов по фракциям, за исключением  $\beta$ -фракции, нормализуется ко времени клинического выздоровления. Содержание же  $\beta$ -гликоглобулинов остается увеличенным ( $31,1 \pm 1,3$  против  $26,6 \pm 0,9$  мг% у доноров;  $p < 0,01$ ). Различная тяжесть течения также оказывает влияние на содержание гликопротеидов по фракциям. Наиболее выражено уменьшение гликопротеидов фракции альбуминов обнаружено при легком течении заболевания ( $15,8 \pm 1,2$  против  $21,8 \pm 1,0$  мг% у доноров), которое практически не изменилось ко времени клинического выздоровления ( $14,3 \pm 1,7$  мг%). При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания сниженный уровень гликопротеидов в этой фракции (соответственно  $17,0 \pm 1,7$  и  $17,9 \pm 1,5$  мг%) достигает нормальных величин в период выписки больных из стационара ( $21,8 \pm 2,8$  и  $20,9 \pm 2,7$  мг%).

Уровень  $\alpha_2$ -гликоглобулинов достоверно повышен в остром периоде заболевания и нормализуется по мере ликвидации патологического процесса. Гликопротеиды в  $\alpha_2$ -фракции глобулинов не увеличены. Однако, при легком течении заболевания наблюдается их возрастание к моменту клинического выздоровления по сравнению с острым периодом заболевания ( $30,1 \pm 1,7$  и  $26,2 \pm 2,1$  мг%;  $p < 0,05$ ).

Отсутствие прироста  $\alpha_2$ -гликоглобулинов в остром периоде инфекционного гепатита возможно обусловлено тем, что эти глобулины играют защитную роль, связывая вирус, продукты распада тканей и ферменты (А.Ф. Билгер, 1964; D.A. Дарсу, 1964).

Содержание  $\beta$ -гликоглобулинов увеличено на высоте заболевания при среднетяжелом и тяжелом течении инфекционного гепатита ( $32,3 \pm 1,6$  и  $33,0 \pm 2,9$  против  $26,6 \pm 0,9$  мг% у доноров) и находится в пределах нормы у больных легкой формой

заболевания ( $27,0 \pm 1,5$  мг%). В динамике заболевания при легкой течения происходит нарастание уровня гликопротеидов этой фракции к периоду клинического выздоровления ( $33,1 \pm 2,7$  мг%;  $p < 0,05$ ), а при среднетяжелом и тяжелом — снижение до субнормальных цифр ( $30,2 \pm 2,0$  и  $30,2 \pm 2,5$  мг%).

Гамма-гликоглобулины значительно увеличены в остром периоде заболевания, особенно при тяжелом течении инфекционного гепатита ( $25,1 \pm 3,0$  против  $15,8 \pm 0,9$  мг% у доноров;  $p < 0,02$ ). При легкой и среднетяжелой формах заболевания уровень гликопротеидов в этой фракции остается достоверно повышенным и в период клинического выздоровления ( $20,5 \pm 1,7$  и  $20,7 \pm 2,0$ ;  $p < 0,05$ , соответственно).

Такие образцы, при среднетяжелом и тяжелом течении инфекционного гепатита к периоду выписки больных из стационара нормализуется содержание гликопротеидов по фракциям (за исключением  $\gamma$ -гликоглобулинов при среднетяжелом течении заболевания). Напротив, при легкой форме — лишь содержание  $\alpha_2$ -гликоглобулинов нормализуется, в то время, как остальные фракции остаются существенно измененными.

Содержание серомукуида снижено в остром периоде инфекционного гепатита ( $3,02 \pm 0,18$  против  $3,50 \pm 0,13$  мг% у доноров;  $p < 0,05$ ). По мере выздоровления больных его уровень возрастает ( $3,39 \pm 0,19$  в период спада заболевания и  $3,52 \pm 0,17$  мг% в период клинического выздоровления). Самое низкое содержание серомукуида наблюдается при тяжелом течении инфекционного гепатита на высоте заболевания ( $2,67 \pm 0,21$  мг%;  $p < 0,01$ ).

В таблице 2 приведены результаты изучения гликопротеидов при заболеваниях, сопровождающихся желтухой. Данные по инфекционному гепатиту показаны на высоте заболевания, так как в этот период происходит проводить дифференциальную диагностику, которая до настоящего времени представляет значительную трудность (А.Ф. Билгер, 1964; Л.А. Максимова, 1965 и др.).

Обострение воспалительного процесса в желчевыводящих путях сопровождается достоверным увеличением общих гликопротеидов,  $\beta$ -гликоглобулинов и серомукуида. Наиболее значительные



Содержание белково-углеводных комплексов в сыворотке крови обследованных больных

Группы обследованных	Общие гликопротеиды	Содержание гликопротеидов по фракциям (мг%)						Серомуксид	
		Альбумины	Глобулины				n		$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$
			$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$			
n	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$
Доноры	45 III,3 $\pm$ 1,57	45 21,8 $\pm$ 1,0	17,0 $\pm$ 0,7	30,1 $\pm$ 0,9	26,6 $\pm$ 0,9	15,8 $\pm$ 0,9	45	3,50 $\pm$ 0,13	
Инфекционный гепатит на высоте заболевания	47 121,3 $\pm$ 2,5 p < 0,05	45 15,9 $\pm$ 0,9 < 0,001	21,4 $\pm$ 0,7 < 0,001	30,5 $\pm$ 1,3 > 0,2	30,3 $\pm$ 1,1 < 0,01	23,4 $\pm$ 1,3 < 0,001	58	3,02 $\pm$ 0,18 p < 0,05	
Обострение хронического холецистита	22 121,4 $\pm$ 4,7 p < 0,05	20 19,6 $\pm$ 1,35 p > 0,1	19,7 $\pm$ 1,3 p > 0,05	33,2 $\pm$ 2,6 p > 0,2	34,6 $\pm$ 2,3 p < 0,01	16,6 $\pm$ 1,6 > 0,5	23	4,68 $\pm$ 0,28 p < 0,01	
Механическая желтуха на почве новообразований	19 160,9 $\pm$ 5,2 p < 0,001	19 16,3 $\pm$ 0,9 p < 0,001	29,6 $\pm$ 1,5 p < 0,001	54,7 $\pm$ 2,2 p < 0,001	37,7 $\pm$ 1,6 p < 0,001	22,6 $\pm$ 2,3 p < 0,01	20	6,74 $\pm$ 0,82 p < 0,01	

p - относительно доноров

сдвиги в обмене гликопротеидов наблюдаются у больных при качественных новообразованиях, сопровождающихся желтухой (изменение всех изучавшихся показателей).

Содержание общих гликопротеидов при механической желтухе на почве новообразований значительно выше, чем у больных с обострением хронического холецистита (p < 0,01) и инфекционным гепатитом на высоте заболевания (p < 0,01). При этом, верхняя граница норм у доноров была превышена у 18 из 19 больных, в то время как при обострении хронического холецистита это наблюдалось у 7 из 22 и при инфекционном гепатите — у 11 из 47 больных.

В различной степени наблюдалось изменение фракционного содержания гликопротеидов. Фракция гликоальбумина несколько интенсивнее снижалась при инфекционном гепатите и механической желтухе на почве новообразований.

Содержание  $\alpha_1$ -гликопротеидов в сыворотке крови больных механической желтухой вследствие опухоли повышено не только по сравнению с донорами (p < 0,001), но и с больными инфекционным гепатитом (p < 0,001) и обострением хронического холецистита (p < 0,001). Наиболее значительные сдвиги у этой группы больных по отношению к норме (p < 0,001) и к отдельным группам больных отмечены со стороны  $\alpha_2$ -гликоальбуминов. Так, выше 42 мг% (верхний доверительная граница нормы) содержание гликопротеидов в этой фракции у 15 из 19 больных встречалось с желтухой, вследствие раковой болезни, у 4 из 45 — при инфекционном гепатите и у 4 из 20 — при обострении хронического холецистита. Абсолютное увеличение гликопротеидов в этой фракции при желтухе на почве новообразования составляет 81,7%, при воспалительном состоянии желчевыводящих протоков — 10% и при инфекционном гепатите — 1,3%.

Содержание  $\beta$ -гликопротеидов увеличено при всех видах желтух по сравнению с нормой. Внутригрупповые различия выявлены между инфекционным гепатитом и желтухой на почве опухоли (p < 0,001).

Примерно в одинаковой степени увеличена фракция  $\gamma$ -гликопротеидов при инфекционном гепатите на высоте заболевания и



при злокачественных новообразованиях.

Изменение содержания серомукуида характерно в раз-  
личной направленности. Так, если при инфекционном гепатите  
наблюдается снижение ( $p < 0,05$ ), то при других заболеваниях  
— достоверное увеличение. Уровень серомукуида при обострении  
воспалительного процесса желчевыводящих путей выше по сравне-  
нию с большими инфекционными гепатитами ( $p < 0,001$ ). Самое вы-  
сокое содержание серомукуида наблюдается у больных желтухой  
раковой этиологии ( $6,74 \pm 0,82$  мкг). Оно значительно выше,  
чем у больных с обострением хронического холецистита ( $p < 0,025$ ).  
Полученные данные показывают, что разная степень изменения  
содержания серомукуида может быть использована для дифферен-  
циальной диагностики желтух различной этиологии.

Выявленные изменения в содержании гликопротеидов согла-  
дуются с литературными данными о метаболизме этих веществ. За-  
висимость содержания общих гликопротеидов и их глобулиновых  
фракций от функционального состояния ретикуло-эндоциальной  
системы установлена различными исследователями (Ф.С. Баранова,  
1965; Ф.С. Баранова, А.А. Тустановский, 1965; А.А. Тустановский,  
1968; В.А. Альтшулер, 1968; Galati, Galii, 1958). Ряд ав-  
торов указывает, что при инфекционном гепатите наблюдается  
выраженная активация и пролиферация клеток РЭС (А.Ф. Блггер,  
1964; В.К. Безprozванный, 1965; А.Ф. Блггер и др., 1967;  
Н. Горберт, У. Schaefner, 1957). Повышение уровня общих  
гликопротеидов, установленное в наших исследованиях, не толь-  
ко в остром периоде, но и во время клинического выздоровления  
больных инфекционным гепатитом, можно связать с пролиферативны-  
ми процессами в РЭС, воспалительная реакция в которой проод-  
жает связываться даже во время выписки больных из стационара  
(В.К. Безprozванный, 1965). Значительное увеличение гликопро-  
теидов в глобулиновых фракциях, особенно  $\gamma$ -гликоглобули-  
нов, также следует рассматривать, как показатель активными  
состояния РЭС. Для  $\alpha_2$ -гликоглобулинов необходимо учиты-  
вать, что их содержание может зависеть от участия этой фрак-  
ции гликоглобулинов в нейтрализации вирусов и продуктов пато-  
логического обмена. Иной характер, очевидно, имеет снижение  
содержания гликоглобулинов, вызванное нарушением их синтеза

в паренхиматозных клетках печени.

Разнонаправленное изменение серомукуида в различных груп-  
пах обследованных больных с желтушным синдромом, по-видимому,  
обусловлено неоднородностью серомукуида, состоящего из несколь-  
ких гликопротеидов, объединяемых общностью физико-химических  
свойств (А.Д. Черкаченко, 1967; Н.Н. Приваленко, 1968; J. W. Moshl  
et al., 1959; Н. Reimlich, J. Jovak, 1958).

Согласно данным В.М. Расильева (1961), Ж. Пирс (1962), В.Н.  
Литвадова (1966), О.А. Костырева, Г.М. Борисовой (1968), Н.Востом  
et al. (1958) и других, гистохимическими исследованиями кле-  
ток при различных патологических состояниях в них обнаруживает-  
ся возрастание числа гранул, дающих положительную реакцию на  
гликопротеиды, чем подтверждается важная роль РЭС в обмене  
гликопротеидов.

Изучение белкового спектра в сыворотки  
крови вытекало из задач поставленных в работе, целью которых  
являлось всестороннее исследование функционального состояния  
РЭС. Это также относилось и к синтезу и обмену белков. Поэто-  
му, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению  
белкового обмена при инфекционном гепатите, исследования про-  
теинограммы являлось необходимым в качестве фонового показате-  
ля. Кроме этого, нами проводилось выявление степени нарушения  
гликопротеинового и белкового обмена у обследованных больных.

Содержание белка при инфекционном гепатите изменяет-  
ся незначительно. Наблюдается достоверное уменьшение его уров-  
ня лишь в остром периоде течения инфекционного гепати-  
та ( $7,40 \pm 0,11$  против  $7,93 \pm 0,20$  г% у доноров;  $p < 0,05$ ).

Уровень альбуминов в остром периоде заболевания при легком  
течении инфекционного гепатита составляет  $4,22 \pm 0,11$  г%  
( $p < 0,01$ ), среднетяжелом —  $4,11 \pm 0,12$  г% и при тяжелом —  
 $3,66 \pm 0,12$  г% ( $p < 0,001$ ). Следовательно, максимальная  
гипоальбуминемия наблюдается при тяжелом течении заболевания.

Содержание  $\alpha_2$ -глобулинов повышено во все периоды забо-  
левания инфекционным гепатитом, независимо от тяжести его. Уро-  
вень  $\alpha_2$ -глобулинов при среднетяжелом и тяжелом течении за-  
болевания приближается к его значению у доноров ( $0,63 \pm 0,04$



$0,55 \pm 0,04$  г% при норме —  $0,58 \pm 0,01$  г%). К периоду клинического задорозления их содержание значительно увеличивается, независимо от тяжести протекающего заболевания и существенно отличается от показателя у доноров. Фракция  $\gamma$ -глобулинов увеличена в остром периоде заболевания (за исключением фредретического течения), а к моменту клинического задорозления также наблюдается возрастание белка в этой фракции. Содержание белка во фракции  $\gamma$ -глобулинов по сравнению с донорами достоверно увеличено на высоте заболевания при различной тяжести течения и инфекционного гепатита и остается таковым во времени выписки больных из стационара (при легкой форме заболевания —  $1,79 \pm 0,15$  г%,  $p < 0,01$ ; фредретического —  $1,72 \pm 0,11$  г%,  $p < 0,001$ ).

Большинство исследователей отмечают увеличение  $\gamma$ -глобулинов и снижение альбуминов при инфекционном гепатите (И.А. Овсян и др., 1961; А.Д. Мясников, 1966; И.К. Мусабаяв, 1961; Х.М. Ваксдер, 1962; С.Г. Цак, 1963; А.В. Шехтан, 1963; А.Ф. Билгер, 1964; З.А. Кондратьев, 1965; В.П. Удаль, 1965; В.М. Сухарев, 1965; Д.Н. Максименко, 1966; Н.К. Малавзина, 1967 и др.).

Показателем глубины нарушения в распределении белка по фракциям является изменение А/Г и А/У  $\gamma$ -глобулинового коэффициентов, которые были достоверно снижены во все периоды заболевания при различной тяжести течения инфекционного гепатита.

Создано подученных данных, к моменту клинического задорозления нормализации белкового статуса крови подострой не происходит при инфекционном гепатите. Это позволяет считать, что нормализация питательного обмена, ферментных проб, а также осадочных фракций, используемых в качестве критерия для окончания госпитализации, не всегда является достаточными для получения верной информации.

Сопоставлением белковых фракций при инфекционном гепатите на высоте заболевания, а также при обострении хронического холангита и при механической желтухе на почве опухоли выявлено однотипные изменения, независимые от этиологии желтухи (табл. 3). Так, при заболеваниях, где вирусная инфекция на

играет решающую роль, также наблюдается снижение альбуминов и повышение глобулиновых фракций. Однако, степень выраженности этих изменений различна, что необходимо учитывать при рассмотрении белковых сдвигов в сыворотке крови при дифференциальной диагностике. Повышенное содержание  $\alpha_2$ -глобулинов при желтухе на почве раковой опухоли статистически достоверно по сравнению с инфекционным хроническим гепатитом в остром периоде заболевания ( $p < 0,01$ ) и обострении хронического холангита ( $p < 0,01$ ). Еще более отчетливо различие обнаруживается со стороны  $\alpha_2$ -глобулинов. При механической желтухе опухольной этиологии содержание белка в этой фракции было выше на 67%, чем у доноров, при обострении хронического холангита — на 36% и у больных инфекционным гепатитом — всего на 7%. Статистической обработкой выявлены достоверные различия между всеми группами обследованных больных. Наиболее существенное увеличение  $\gamma$ -глобулиновой фракции белка наблюдается у больных инфекционным гепатитом по сравнению с больными обострением воспалительного процесса в желчевыводящих путях ( $p = 0,001$ ) и механической желтухой на почве новообразования ( $p < 0,05$ ).

Особенности белковых сдвигов во фракциях  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$ -глобулинов можно, в известной мере, использовать для дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся желтухой.

Что касается причин диспротеинемических сдвигов в сыворотке крови обследованных больных, то они могут быть обусловлены следующими обстоятельствами. Изменение содержания альбуминов при желтухах различной этиологии определяется функциональной недостаточностью полигональных клеток печени, где осуществляется их синтез (А.Фишер, 1961; К.И. Степанкина, 1963; С.В. Капланский, 1965 и др.). Повышение содержания глобулиновых фракций сыворотки крови, по-видимому, в значительной степени обусловлено функциональным состоянием РЭС. Так многие авторы (А.Фишер, 1961; В.Н. Топарская, 1962; К.И. Степанкина, 1963; Р. Woblmann, C. Wunderly, 1957 и др.) связывают повышение  $\gamma$ -глобулинов с активацией клеток РЭС.

Таким образом, можно считать, что выраженность и характер диспротеинемических сдвигов в крови обуславливается изме-



Содержание белков в остром периоде инфекционного гепатита и других видах желтух

Группы обследованных	Статистический показатель	Общий белок	А/Т-коэффициент	А/У-глобулиновый коэффициент	Содержание белка по фракциям (г%)				
					Альбумины	Глобулины			
						$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$
Доноры (45)	$\bar{x} \pm s$	7,93 $\pm$ 0,20	1,59 $\pm$ 0,04	3,73 $\pm$ 0,15	4,83 $\pm$ 0,07	0,33 $\pm$ 0,01	0,56 $\pm$ 0,01	0,84 $\pm$ 0,02	1,35 $\pm$ 0,03
Инфекционный гепатит на высоте заболевания (48)	$\bar{x} \pm s$	8,01 $\pm$ 0,12	1,05 $\pm$ 0,03	2,17 $\pm$ 0,08	4,08 $\pm$ 0,07	0,41 $\pm$ 0,01	0,62 $\pm$ 0,02	0,93 $\pm$ 0,03	1,97 $\pm$ 0,03
	p	>0,5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,02	<0,001
Обострение хронического холецистита (22)	$\bar{x} \pm s$	8,27 $\pm$ 0,11	1,22 $\pm$ 0,05	2,92 $\pm$ 0,14	4,50 $\pm$ 0,10	0,40 $\pm$ 0,01	0,79 $\pm$ 0,04	0,98 $\pm$ 0,04	1,60 $\pm$ 0,07
	p	>0,1	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01
Механическая желтуха на почве новообразований (19)	$\bar{x} \pm s$	7,93 $\pm$ 0,21	0,90 $\pm$ 0,05	2,40 $\pm$ 0,19	3,72 $\pm$ 0,15	0,50 $\pm$ 0,03	0,96 $\pm$ 0,04	1,06 $\pm$ 0,05	1,69 $\pm$ 0,12
	p	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

p - относительное доверие

Наличие функции различных клеточных образований (клетки печени и ЭС), принимающих участие в синтезе отдельных белков сыворотки крови.

Предоставляю определенные интерес сопоставить степень нарушения систем, регулирующих белковый и гликопротеидный состав сыворотки крови. С этой целью было вычислено отношение между абсолютным содержанием гликопротеидов и белков (табл.4).

В остром периоде инфекционного гепатита отношение общих гликопротеидов к белку достоверно выше по сравнению с донорами ( $p < 0,05$ ). В результате проводимого лечения уже в момент периода выздоровления в сторону выдвигания этот показатель отличается от его уровня у доноров ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4

Общие гликопротеиды	Отношение абсолютного содержания гликопротеидов (мг) к белкам (г) при инфекционном гепатите			
	Доноры (38)	Инфекционный гепатит		
Белки	на высоте заболевания (45)	спад заболевания (32)		
Общие гликопротеиды	на высоте заболевания (45)	спад заболевания (32)		
Общие гликопротеиды	1,42 $\pm$ 0,02	1,52 $\pm$ 0,04	1,50 $\pm$ 0,04	1,47 $\pm$ 0,03
Альбумины	0,46 $\pm$ 0,02	0,39 $\pm$ 0,03	0,44 $\pm$ 0,04	0,44 $\pm$ 0,03
$\alpha_1$	5,33 $\pm$ 0,28	5,22 $\pm$ 0,23	4,80 $\pm$ 0,23	4,90 $\pm$ 0,24
$\alpha_2$	5,12 $\pm$ 0,22	5,05 $\pm$ 0,19	4,55 $\pm$ 0,20	4,37 $\pm$ 0,19
$\beta$	3,30 $\pm$ 0,14	3,33 $\pm$ 0,13	3,13 $\pm$ 0,13	2,97 $\pm$ 0,12
$\gamma$	1,19 $\pm$ 0,07	1,22 $\pm$ 0,07	1,24 $\pm$ 0,05	1,17 $\pm$ 0,07



по сравнению с острым периодом заболевания, а также отношение  $\alpha_2$ -глобулинов — по сравнению с донорами ( $p < 0,02$ ).

При механической желтухе на почве новообразований обнаружено достоверное увеличение отношения общих гликопротеидов к белкам ( $2,06 \pm 0,02$ ) как при сравнении с донорами ( $p < 0,001$ ), так и с больными в остром периоде инфекционного гепатита ( $p < 0,001$ ) и с обострением хронического холемистита ( $p < 0,001$ ). Изменения со стороны фракционного состава оказались несущественными по сравнению с нормой.

Обострение хронического холемистита сопровождается достоверным уменьшением отношения фракции  $\alpha_2$ -гликопротеидов к  $\alpha_2$ -глобулинам ( $4,22 \pm 0,27$ ;  $p < 0,02$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что при указанных видах патологич более значительные сдвиги обнаруживаются в содержании гликопротеидов по сравнению с белками.

Полученные нами данные показывают, что содержание в сыворотке крови общих гликопротеидов, а также их глобулиновых фракций и белков зависит от функционального состояния ретикуло-эндотелиальной системы, тогда как содержание сывороточного альбумина и гликоальбумина определяется состоянием печеночных клеток.

Создается впечатление, что пропердин, как защитный фактор организма, играет особую роль в механизме развития болезни. Участвуя в нейтрализации патогенных факторов, он интенсивно используется, чем, в основном, и обусловлено снижение его содержания в сыворотке крови. Наряду с пропердином, в борьбе организма с инфекцией вирусного гепатита существенную роль играют и гликоглобулины, которые используются, по-видимому, как резервные защитные факторы второй очереди.

Таким образом, из полученных данных следует, что при инфекционном гепатите активируется ретикуло-эндотелиальная система, выявляясь одной из наиболее мобильных защитных систем организма. Участие РЭС, как фактора защиты, в значительной мере обусловлено действием пропердина и систем белково-углеводных комплексов. Степень активации защитных механизмов РЭС, очевидно,

но, зависит от особенностей течения заболевания как в остром периоде, так и в период реконвалесценции. Поэтому целесообразна постановка биохимических тестов, отражающих функции РЭС, при обследовании больных инфекционным гепатитом. Это поможет в оценке клинической картины болезни, ее динамики, эффективности лечения и контроле за полнотой выздоровления реконвалесцентов.

### Выводы

1. Исследование уровня пропердина, гликопротеидов и белков в сыворотке крови больных инфекционным гепатитом выявило изменение функционального состояния ретикуло-эндотелиальной системы.

2. При инфекционном гепатите обнаруживается достоверное уменьшение содержания пропердина в сыворотке крови в остром периоде заболевания. Уровень пропердина нормализуется только в период клинического выздоровления. Наиболее значительное падение его титра наблюдается при тяжелом течении заболевания. Снижение уровня пропердина в крови отмечается также при механической желтухе на почве новообразований и обострения хронического холемистита.

3. Снижение содержания пропердина при инфекционном гепатите и других патологических состояниях указывает на непосредственное участие его в неспецифической защите организма как фактора детоксикации. Вместе с тем, стойкое и прогрессирующее падение его уровня в течение заболевания является неблагоприятным прогностическим признаком.

4. При инфекционном гепатите на протяжении всего заболевания отмечается повышенное содержание общих гликопротеидов в сыворотке крови, а также более высокое содержание углеводного компонента в белково-углеводных комплексах крови.

5. В остром периоде инфекционного гепатита увеличивается содержание глобулиновых фракций белков и гликопротеидов, в частности  $\alpha_2$ -фракции; наибольшим приростом отличаются фракции белков и гликопротеидов. При механической желтухе на почве новообразований увеличено содержание всех гло-



буглиновых фракции, при более значительных сдвигях со стороны  $d_1$ - и  $d_2$ -фракций гликопротеидов и белков. Обострение хронического холемиста сопровождается достоверным увеличением  $d_1$ -глобулинов и  $\beta$ -гликоглобулинов.

6. Снижение содержания альбуминов и гликоальбуминов сыворотки у обследованных больных с наличием желтухи различной этиологии отражает степень нарушения функции клеток паренхимы печени.

7. В остром периоде инфекционного гепатита отмечается снижение содержания серомукуида в сыворотке крови; напротив у больных с желтушным синдромом на почве новообразований и обострения хронического холемиста имеет место его высокий уровень. Это различие может быть использовано для дифференциальной диагностики указанных заболеваний.

8. Возрастание функциональной активности клеток ретикулоэндотелиальной системы при инфекционном гепатите проявляется в повышении содержания в сыворотке крови общих гликопротеидов, а также глобулиновых фракций белков и гликопротеидов.

9. Для характеристики функционального состояния ретикулоэндотелиальной системы может быть рекомендовано определение содержания в сыворотке крови общих гликопротеидов и глобулиновых фракций гликопротеидов и белков (особенно их  $\alpha$ -фракция), а для клеток печени печенки — определение в сыворотке содержания альбуминов и гликоальбуминов.

10. Определение содержания пропердина, общих гликопротеидов и глобулиновых фракций гликопротеидов и белков в сыворотке крови помогает характеризовать соотношение неспецифической реактивности организма.

научных работ, отражающих содержание диссертациями:

1. А.А. Астапов, В.А. Бандарин, Л.И. Нелидова, Л.И. Шипири. Биологическая активность и химический состав элиозана, полученных разными методами. "Вестник республиканской конференции фармакологов и токсикологов (Тезисы докладов)". Минск, 1963, стр. 11-13.

2. А.А. Астапов, М.Н. Цвирко, М.И. Долбик. Диагностическое значение определения серомукуида при желтухах. "Материалы III Биохимической конференции Белорусской, Латвийской, Литовской и Эстонской Советских Социалистических Республик" (Тезисы докладов). Минск, 1968, том II, стр. 377-378.

3. С.С. Кисель, А.А. Астапов. К оценке методов определения пропердина. "Материалы III Биохимической конференции Белорусской, Латвийской, Литовской и Эстонской Советских Социалистических Республик (Тезисы докладов)". Минск, 1968, т. II, стр. 16-17.

4. А.А. Астапов. К изучению реактивности организма при инфекционном гепатите. "Тезисы докладов отчетной конференции Минского государственного медицинского института". Минск, 1969, стр. 271-272.

5. А.А. Астапов, М.Н. Цвирко, М.И. Долбик. Уровень пропердина у больных инфекционным гепатитом, механической желтухой на почве новообразований и холемиста. "Здравоохранение Белоруссии". 1970, № 6 (В печати).

6. А.А. Астапов. Абсолютное содержание гликопротеидов по фракциям при некоторых видах желтух. Материалы конференции молодых ученых БССР, 1970 (В печати).

7. А.А. Астапов. Отношение гликопротеидов к белкам при желтухах различной этиологии. Материалы конференции молодых ученых БССР, 1970 (В печати).



АНАТОЛИЙ АРХИПОВИЧ АСТАНОВ,  
БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО  
СОСТОЯНИЯ РЕТИКУЛО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ  
ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ГЕПАТИТЕ

ЛН 08246      ЗАК 1/84      МР.200  
Отпечатано на заказнике в типографии УИ СМ БССР

АПРЕЛЬ      1970 ГОД