УДК 616.36—002.14

И. А. АБАГЯН, А. В. КАЗАЗЯН, В. Г. МХИТАРЯН

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА Е НА АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ФЕРМЕНТОВ ПЕЧЕНИ И ЗНАЧЕНИЕ ЛИПИДНЫХ ПЕРЕКИСЕЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

В работе предпринимается попытка определить патогенетическое значение липидных перекисей в развитии патологического процесса в печеночной паренхиме и дается оценка влияния витамина Е на активность уруканиназы, гистидазы, трансаминаз в сыворотке крови при различных клинических формах инфекционного и сывороточного гепатитов.

В основе патогенеза вирусного гепатита лежат обменные нарушения [2, 3, 11, 12]. Однако литературные данные в отношении патогенеза весьма дискуссионны и разноречивы. Г. П. Руднев [10] справедливо отмечает, что вирусный гепатит это патогенетически общее заболевание всего организма вирусемического характера с преимущественным поражением дигестивной системы, а особенно печени (гепато-билиарный комплекс).

Центральное место в поражении печени занимает синдром цитолиза, который возникает в результате действия на организм патогенных факторов. Это приводит к тому, что в митохондриях гепатоцитов первично страдают процессы окислительного фосфорилирования, имеющие важное значение в проницаемости мембран субклеточных структур. Одним из биохимических синдромов цитолиза является гиперферментемия. Однако механизм развития патологического процесса при вирусном гепатите остается неясным. Поэтому заслуживают внимания поиски причин, усугубляющих процессы поражения печеночных клеток.

Под наблюдением находилось 124 больных: из них инфекционным гепатитом (ИГ) 94 и сывороточным (СГ) 30 лиц. Тяжелая форма болезни в 2,5 раза чаще встречалась при СГ. Отдельно нами была изучена группа больных, у которых заболевание протекало на фоне беременности. В эту группу входило 36 лиц, из них 10 с ИГ, 26 с СГ. У 17 лиц с СГ и 3 с ИГ была первичная беременность с выраженным токсикозом. В основном больные поступали в первую половину беременности. У 3 лиц с СГ беременность была прервана, у одной наступил летальный исход. Среди больных ИГ преобладали женщины (19).

Особенностью течения СГ являлось острое начало болезни (65% больных), субфебрилитет, озноб. У 30% больных заболевание начиналось холецистоподобными болями в эпигастриальной области, которые к

разгару желтухи обычно стихали. При ИГ в преджелтушный период чаще встречался гриппоподобный синдром в сочетании с диспептическим.

Сроки поступления в стационар колебались в пределах от 4 до 10 дней, что совпадало с появлением желтухи, ибо в преджелтушный период ни один больной не был госпитализирован. Средняя продолжительность желтухи составляла 40 дней, длительность болезни 53 дня.

Геморрагические явления наблюдались только в группе с СГ в виде носовых кровотечений у 8 лиц. Зуд кожи встречался в обеих группах почти с одинаковой интенсивностью с некоторым превалированием при СГ и длительностью от 12 до 20 дней. Ухудшение аппетита отмечалось в 95% случаев. Увеличение печени было зафиксировано в 100% случаев. Перед выпиской из стационара печень оставалась увеличенной у 4 лиц с ИГ и у 6 лиц с СГ. Увеличение селезенки в пределах 2—3 см наблюдалось в 43% случаев, причем нормализация ее происходила в более ранние сроки болезни, по сравнению с печенью, примерно на 20-й день при ИГ и на 30-й день при СГ. Изменения со стороны сердца в основном носили функциональный характер и быстро проходили уже на спаде желтухи.

Гемограмма в основном характеризовалась склонностью к лимфоцитозу, РОЭ изменялась одинаково как в сторону замедления, так и ускорения. Последнее было обусловлено наличием сопутствующего заболевания. Функциональные нарушения печени отражали тяжесть течения болезни.

Особое значение из биохимических тестов нами придавалось определению ферментного спектра (уроканиназе, гистидазе, трансаминазам—АСТ, АЛТ). Активность уроканиназы и гистидазы определяли в сыворотке крови по методу Тейбора и Миллера [16] в модификации Мардашева и Буробина [6] и выражали в мкмолях разложившейся уроканиназы и образовавшейся для гистидазы уроканиновой кислоты $\times 10^2$ при 1-часовой инкубации, при $t = -37^\circ$ в расчете на 1 мл сыворотки (условные единицы). Активность трансаминаз определяли колориметрическим методом Умбрайт в модификации Т. С. Пасхиной [9] и выражали в условных единицах.

Результаты исследований показали, что в разгаре болезни у подавляющего большинства больных (75%) во всех исследуемых группах активность уроканиназы и гистидазы была повышена, в среднем составляя от 7 до 10 ед. при легкой форме, 15—25 ед. при тяжелой форме болезни. Что касается трансаминаз, то наиболее резко они изменялись при СГ. Степень повышения их также зависела от тяжести течения болезни, в среднем достигая для аспартатаминотрансферазы—194 ед., для аланинаминотрансферазы—232 ед. В группе больных, где заболевание протекало на фоне беременности, уроканиназа повышалась до 30 ед., в отдельных случаях достигая 60 ед., а гистидаза—до 25 ед.; активность АСТ составляла 82,4 ед., АЛТ—105 ед.

В последние годы в патогенезе некоторых заболеваний уделяется

большое внимание вопросам липидной пероксидации. Установлено резкое возрастание содержания липидных перекисей в крови и ткани при диабете, ожоговой болезни и при некоторых формах острого и хронического стресса [7, 8, 14]. В связи с этим нам представилась возможность изучить липидную пероксидацию при вирусном гепатите. Известно, что липидные перекиси вызывают набухание митохондрий и нарушают их функции [1, 13, 15].

Исследования, проведенные нами методом сравнения, показали, что в группе больных, получавших в комплексной терапии витамин Е, снижение активности трансаминаз с тенденцией к нормализации наступало на 30-й день болезни, а урочаниназы и гистидазы на 25-й день.

Таблица 1
Динамика изменения активности трансаминаз в сыворотке крови под влиянием витамина Е при инфекционном и сывороточном гепатитах

Клиническая форма	Период исследования	Трансаминазы	
		АСТ	АЛТ
Инфекционный гепатит	до лечения	168±17,8 (n=25)	180±20,4 (n=25)
	после лечения	75,0±6,15 (n=25) p<0,001	79,4±6,15 (n=25) p<0,001
Сывороточный гепатит	до лечения	194,6±21,03 (n=28)	232,2±21,0 (n=28)
	после лечения	84,3±9,4 (n=28) p<0,001	89,8±7,5 (n=28) p<0,001

Таблица 2
Динамика изменения активности урочаниназы и гистидазы в сыворотке крови под влиянием витамина Е при инфекционном и сывороточном гепатитах

Клиническая форма	Период исследования	Урочаниназа	Гистидаза
Инфекционный гепатит	до лечения	7,0±0,84 (n=28)	13,4±0,74 (n=28)
	после лечения	0,38±0,067 (n=28) p<0,001	0,32±0,02 (n=28) p<0,001
Сывороточный гепатит	до лечения	16,6±1,96 (n=45)	14,2±3,4 (n=45)
	после лечения	0,71±0,09 (n=45) p<0,001	0,36±0,051 (n=45) p<0,001

Липидные перекиси в крови определяли посредством цветной реакции между образующимся малоновым диальдегидом (МДА) и тиобарбитуровой кислотой (ТБК) с последующей колориметрией на ФЭК-е при 510 нм.

Данные, полученные у 25 лиц с вирусным гепатитом, свидетельствуют о высоком содержании липидных перекисей в крови, превышающих нормальное их содержание более чем в 4—5 раз. Очевидно, явления цитолиза, характеризующие поражение печени при данной патологии, связаны с воздействием липидных перекисей на мембраны гепатоцитов. Это может явиться одной из причин дистрофии печеночных клеток при вирусном гепатите. Под влиянием липидных перекисей повышается проницаемость мембран гепатоцитов, вследствие чего органоспецифические ферменты печени—уроканиназа, гистадаза и частично трансаминазы проникают в кровяное русло. Установлено, что их высокая активность в крови находится в прямой зависимости от степени повреждения печеночной паренхимы и тем самым отражает тяжесть течения болезни. На прогностическое значение данных тестов в клинике вирусного гепатита указывает также Т. В. Блинова [4].

Все обследованные нами больные находились на постельном режиме и соответствующей диете, включающей полноценные белки. Медикаментозное лечение включало применение внутривенных капельных вливаний 5% растворов глюкозы, Рингера, неокompенсана, плазмы крови; в случаях выраженного токсикоза—комплекса витаминов группы В, С, а также желчегонных и других симптоматических средств. При тяжелой форме, особенно с формированием гепатодистрофии, назначались глюкокортикоиды (преднизолон, гидрокортизон) с средней продолжительностью 20 дней и курсовой дозой 385 мг. В комплекс лечения 98 больных нами был включен витамин Е. Доказано, что дефицит витамина Е сопровождается поражением мембран печеночных клеток. У больных вирусным гепатитом, по данным литературы, определяется закономерное снижение содержания витамина Е в сыворотке крови [5]. Витамин Е назначали в дозе 30 мг в сутки в течение 20 дней.

У лиц, не получавших витамина Е, активность трансаминаз оставалась выше нормы даже перед выпиской из стационара. Что касается уроканиназы, то ее активность в 50% случаев все еще колебалась в пределах 2 ед., а гистадаза, обнаруживая тенденцию к снижению, в 35% случаев проявляла активность в пределах 1,5 ед. В группе больных, где вирусный гепатит был отягощен беременностью, витамин Е получали все больные без исключения не только с целью воздействия на пораженную печень, но и во избежание угрожающего выкидыша и недонашивания.

Результаты наших исследований показали, что у этой группы больных наблюдаемая высокая активность ферментов в крови, как правило, на спаде желтухи полностью нормализуется. Таким образом, включение в комплексную терапию витамина Е и выявленная при этом корреляция между активностью уроканиназы и гистадазы крови и степенью тяжести заболевания дает нам право считать, что применение α -токоферолацетата при вирусном гепатите (сывороточном и инфекционном) обосновано. По всей вероятности, механизм действия витамина Е при всех формах вирусного гепатита сводится к подавлению липидной пе-

роксидации и, следовательно, к снижению цитолиза и нормализации мембранной проницаемости гепатоцитов.

Кафедры биохимии и инфекционных болезней
ЕрМИ

Поступила 1/VII 1975 г.

Ի. Ա. ԱՐԱՂՅԱՆ, Ա. Վ. ՂԱԶԱՋՅԱՆ, Վ. Գ. ՄԻԹԱՐՅԱՆ

ՎԻՏԱՄԻՆ Ե-ի ԱՋԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԼՅԱՐԴԻ ՈՐՈՇ ՖԵՐՄԵՆՏՆԵՐԻ
ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ ԵՎ ԼԻՊԻԴԱՅԻՆ ՊԵՐՕՔՍԻԴԵՆԵՐԻ ԼՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՎԻՐՈՒՄԱՅԻՆ ՀԵՊԱՏԻՏԻ ՊԱԹՈԳԵՆԵՑՈՒՄ

Ա մ փ ն փ ն լ մ

Նախնական տվյալներով հաստատվել է, որ վիրուսային հեպատիտով հիվանդների արյան մեջ ավելանում է լիպիդային պերօքսիդների քանակը:

Վիտամին Ե-ի օգտագործման դեպքում հիվանդների մոտ իջնում է արանսամինազաների, ուրոկանինազայի, հիստիդազայի ակտիվությունը՝ հատկապես դեղնուկի հետ զարգացման շրջանում, հիվանդների ընդհանուր վիճակի լավացմանը զուգընթաց: Հավանաբար վիրուսային հեպատիտի բուժող ձևերի դեպքում α-տոկոֆերոլի ազդեցությունը պայմանավորվում է լիպիդային պերօքսիդների քանակի իջեցմամբ, որը հանգեցնում է թաղանթային պրոցեսների նորմալացմանը:

Այս ամենը հիմք են տալիս վիտամին Ե-ն օգտագործել վիրուսային հեպատիտի կոմպլեքսային բուժման ժամանակ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Агаджанов М. И., Мелик-Агаян Е. А., Мхитарян В. Г. Журн. exper. и клинич. мед. АН Арм ССР, 1973, XIII, 4, стр. 29.
2. Блюгер А. Ф. В кн.: Материалы конференции по проблеме эпидемического гепатита Боткина. Горький, 1963, стр. 19.
3. Блюгер А. Ф. В кн.: Структура и функция печени при эпидемическом гепатите. Рига, 1964, стр. 323.
4. Блинова Т. В. Сов. мед., 1968, 3, стр. 41.
5. Кишко А. М. Уопехи гепатологии, в. III. Рига, 1971, стр. 421.
6. Мардашев С. Р. и Буробин В. А. Вопросы мед. химии, 1962, 3, стр. 320.
7. Мхитарян В. Г., Агаджанов М. И., Мелик-Агаян Е. А. Журн. exper. и клинич. медицины АН Арм. ССР, 1975, XV, 1, стр. 3.
8. Мхитарян В. Г., Агаджанов М. И., Мелик-Агаян Е. А. III Всесоюзный биохимический съезд. Рефераты научных докладов. Рига, 1974, стр. 241.
9. Пасхина Т. С. Определение глутамино-аспарагиновой и глутамино-аланиновой аминотрансфераз (трансаминаз) в сыворотке крови человека. Методическое письмо Института биохимии АМН СССР. М., 1959.
10. Руднев Г. П. В кн.: Эпидемический гепатит. М., 1964, стр. 36.
11. Тареев Е. М., Назаретян Е. Я., Семендяева М. Е., Тареева И. Е. В кн.: Эпидемический гепатит. М., 1970, стр. 47.
12. Угрюмов Б. Л. В кн.: Клиника и профилактика инфекционного гепатита. М., 1970, стр. 12.
13. Эмануэль Н. М. Изв. АН СССР, ОХН, 1963, 11, 12.
14. Кацумата Кадзую, Ямада Кодзо. Folia endocrinol. Japan, 1965, 45, 7, 788.
15. Kibrick A. C., Saifor L. B., S Kupp S. S. Proc. Soc. Exp. Biol. a Med., 1951, 101, 137.
16. Tabor H. and Mehler A. H. Methods in Enzymology. New-York, 1955, 2, 228.