

Медикаментозна терапія при експериментальному токсичному гепатиті

О. Г. Петровська

Повідомлення I

Застосування гістидину при отруєнні чотирихлористим вуглецем

Печінка, яка в організмі людини виконує дуже складні і багатогранні функції (секреторну, бар'єрну, обмінну, кровотворну та ін.), нерідко зазнає різноманітних патологічних змін.

До цього часу одне з перших місць у патології печінки належить токсичній дистрофії, яку можуть викликати хвороби Боткіна, Вейля—Васильєва, харчові інтоксикації (гриби), дія гепатотропних отрут (сальварсан, хлороформ, чотирихлористий вуглець тощо), а також токсикози вагітних. Крім цього, різної тяжкості дистрофічні зміни в печінці можуть виникати і при багатьох інфекційних хворобах (скарлатина, віспа, черевний тиф), септичному стані, а також при шоку (В. Л. Бялік, М. І. Шейніс, 1950; Н. А. Тишкін, 1950). В усіх цих випадках спостерігається той чи інший розлад функцій, що може призвести до припинення діяльності печінки з розвитком гепатаргії, яка найчастіше закінчується летально.

В зв'язку з тим, що клінічні прояви захворювань печінки дуже різноманітні, стає зрозумілою численність лікувальних заходів і засобів, які застосовуються в клініці. Вся медикаментозна терапія по суті зводиться до того, щоб посилити ослаблі функції печінки і добитись, наскільки це можливо, відновлення структури органу. З давніх часів при гепатитах рекомендували ліжковий режим, тепло, дієтотерапію. Велику увагу приділяли їжі, багатій на вуглеводи. Основою для цього послужило положення, що така дієта сприяє збільшенню вмісту в печінці глікогену, який відіграє важливу роль у життєдіяльності печінкових клітин і підвищує їх опірність до інфекцій і токсичних продуктів. Крім того, глікоген здатний підвищувати бар'єрну функцію печінки, що доведено численними клінічними й експериментальними дослідженнями (О. Л. М'ясников, 1949; Є. М. Тареев, 1950; М. О. Ясиновський, 1948; Бергман, 1936; Шофар 1920).

Поряд із збільшенням у складі їжі вуглеводів хворим рекомендувалось обмежене вживання жирів і білків.

Щодо жирів більшість дослідників прийшла до єдиної думки, а про роль білка погляди поділились.

Праці Беста і Тайлора (1935) показали, що казеїн, який входить до складу сиру, впливає позитивно завдяки наявності в ньому дуже важливої амінокислоти — метіоніну, яка містить сірку.

Ураховуючи необхідність забезпечення організму при захворюваннях печінки і іншими повноцінними амінокислотами, ми вирішили застосувати в умовах експерименту передусім гістидин як амінокислоту, якій властива багатостороння дія. Гістидин бере участь у побудові білкової

Медикам

молекули. В о
лише зовні в
За Збарс
його відклада
дину збільшує
зіологічних пр
збільшенні сек
кишкового тра

Це привел
станах, особли
Гершберг, 1933

О. Г. Стра
з інгредієнтів

А. Ф. Плат
гістидину в ек

Ми провели
гістидину при

Досліди були
вали лише чоти
Чотирихлористий
ваги. Гістидин кро

вали назавтра після
Усі кролики б
підслідних твар
вбивали у встанов

тижня, а потім —
Кролики по

гістидин, що мо

Ефективн

Дні	Конт (29 кро)
1	++++
2	++++
3	++++
4	—
5	++
6	—
7	0000000
14	0+
21	—

Примітка. +

З таблиці вид
нашого експерименту

1 У деяких крол
гістологічним дослідже
ля гістидин; їх вбивали

молекули. В організмі людини гістидин не синтезується і може надходити лише зовні в складі їжі.

За Збарським, введення мишам гістидину приводило до помітного його відкладання в усіх тканинах, особливо в печінці, в якій вміст гістидину збільшувався вдвоє. Гістидин бере активну участь у багатьох фізіологічних процесах. Відома його холінергічна дія, що проявляється в збільшенні секреції травних залоз і підвищенні тону органів шлунково-кишкового тракту (У. Н. Прохорова, 1940).

Це привело до спроб застосувати гістидин при різних патологічних станах, особливо якщо врахувати його протигістамінні властивості (Арон. Гершберг, 1933—1946).

О. Г. Страхова (1949) з успіхом застосовувала гістидин як один з інгредієнтів комплексної терапії при цирозах печінки.

А. Ф. Платонова і Р. В. Рудий (1955) відзначили позитивний вплив гістидину в експериментах на тваринах і в клініці при хворобі Боткіна.

Ми провели дослідження з метою перевірки доцільності застосування гістидину при експериментальному ураженні печінки.

Дослідні були поставлені на 56 кроликах, з них 29 контрольних тварин одержували лише чотирхлористий вуглець, а після нього — внутрим'язово — гістидин. Чотирхлористий вуглець вводили одноразово, зондом у шлунок в дозі 2,5 мл на 1 кг ваги. Гістидин кролики одержували щодня по 1 мл 4%-ного розчину; вперше його давали назавтра після отруєння.

Усі кролики були в однакових умовах і одержували однаковий корм. Зважували піддослідних тварин у перші та останні дні дослідів. Частина кроликів гинула, решту вбивали у встановлені дні. Печінку тварин досліджували щодня протягом першого тижня, а потім — на 14-й і 21-й дні.

Кролики поділялись на контрольну групу і групу, яка одержувала гістидин, що можна бачити з таблиці.

Ефективність застосування гістидину у кроликів після отруєння чотирхлористим вуглецем

Дні	Контроль (29 кроликів)	Кількість кро- ликів, що загинули	Гістидин (27 кро- ликів)	Кількість кро- ликів, що загинули
1	+++++++	7	+	1
2	+++++	5	+++	3
3	+++++	6	++++	4
4	—	—	000	—
5	++	2	666 ¹	—
6	—	—	66 ¹	—
7	0000000	—	000000000	—
14	0+	1	00+	1
21	—	—	0000	—
	Разом	21	Разом . .	9

Примітка. + — загинули; 0 — вбиті; б — біопсія

З таблиці видно, що найбільш небезпечні для життя тварин в умовах нашого експерименту перші три дні. Порівнюючи дані дослідів в контроль-

¹ У деяких кроликів на п'ятий-шостий день брали біопсію печінки з наступним гістологічним дослідженням препаратів. У дальшому кролики, як і раніше, одержували гістидин; їх вбивали на 21-й день.

ній групі і в групі кроликів, лікованих гістидином, можна відзначити істотну різницю. Якщо в контрольній групі за перші три дні загинуло 18 тварин з 29, то при застосуванні гістидину загинуло лише 8 з 27. Тому логічно було припустити, що і морфологічні дані в обох серіях дослідів відрізнятимуться.

Ми не спиняємось детально на морфологічній характеристиці печінки контрольних тварин, оскільки цьому питанню в спеціальній літературі присвячено чимало праць. Можна тільки сказати, що гостре отруєння тварин чотирхлористим вуглецем приводить до тяжких пошкоджень печінки, при яких характерна глибока дистрофія паренхіми органу, що проявляється у вигляді втрати глікогену, мутного набухання, дистрофічного ожиріння, а також загибелі печінкових клітин. В ряді випадків спостерігаються значні вогнищеві некрози і крововиливи.

Структура печінкової тканини, хоч і далеко не повністю, відновлюється у контрольних тварин на протязі двох тижнів.

Загальний стан кроликів, які з лікувальною метою одержували гістидин, змінювався мало в порівнянні з контрольною групою. Вага тварин до кінця дослідів зберігалась такою самою і тільки в окремих випадках дещо знижувалась.

Морфологічні дослідження печінки тварин, які загинули на другий-третій день, вказують на жирову інфільтрацію переважно центральної ділянки часточок, а також на наявність значної кількості загиблених клітин. Виявлено різке розширення і переповнення кров'ю капілярів печінки. Некротизовані центральні ділянки були відмежовані від відносно мало змінених периферичних частин. Глікоген майже повністю зникає з печінкових клітин. Описані зміни нагадують те, що спостерігалось у контрольній групі, проте характер змін не дифузний, а більш обмежений, з захопленням, головним чином, тільки центральних ділянок печінкових часточок.

До п'ятого-шостого дня кролики одержували від 4 до 5 мл 4%-ного розчину гістидину. До цього часу гістологічна структура печінки вже різко змінюється. Якщо у контрольних тварин дистрофічні зміни прогресують, а регенераторні процеси ледве намічаються, то в умовах «лікування» спостерігається зменшення зони центрального некрозу, зниження вмісту глікогену в клітинах, а найголовніше — помітне поживлення регенераторних процесів: з'являються гіпертрофовані і гігантські клітини, а також клітини з ядрами, що діляться. По ходу міжчасткової сполучної тканини виявляється виражена інфільтрація клітинами типу лімфоцитів і гістіоцитів.

До сьомого дня відзначається деяке відновлення структури печінки. В периферичних ділянках печінкових часточок границі звичайно виражені добре, тоді як у центральних ділянках вони нечіткі. Протоплазма клітин пінява, містить значну кількість жирових крапель. Розміри ядер зменшені, їх хроматин, як правило, зібраний у вигляді великих брилок. В багатьох ділянках часточок трапляються гігантські багатоядерні клітини, а також значна кількість двоядерних. Глікоген виявлений у протоплазмі клітин, розміщених, головним чином, по периферії печінкових часточок.

До 14-го дня характерна часточкова структура печінки була виражена чітко. Границі між часточками підкреслені внаслідок проліферації перипортальних полів клітинами типу лімфоцитів і гістіоцитів. Відзначається помірна запальна інфільтрація.

До 21-го дня структура печінкової тканини наближається до норми. В клітинах звичайний вміст глікогену. Жир міститься у вигляді поодиноких крапель, а в окремих випадках у вигляді найдрібнішого пилу в про-



Рис. 1. К
ков



Рис. 2. К
на п'яту
нерція п
Л

можна відзначити іс-
три дні загинуло
лише 8 з 27. Тому
бох серіях дослідів

актеристичі печінки
іальній літературі
до гостре отруєння
жких пошкоджень
енхіми органу, що
набухання, дистро-
ні. В ряді випадків
ливи.

повністю, віднов-
нів.

о одержували гісти-
уюю. Вага тварин
окремих випадках

агинули на другий-
важно центральної
кості загиблих клі-
о капілярів печінки.
від відносно мало
стю зникає з печін-
ігалось у контроль-
обмежений, з за-
ділянок печінкових

4 до 5 мл 4%-ного
а печінки вже різко
міни прогресують,
х «лікування» спо-
иження вмісту глі-
лення регенератор-
і клітини, а також
сполучної тканини
імфоцитів і гістіо-

структури печінки.
звичайно виражені
протоплазма клітин
озміри ядер змен-
иких брилок. В ба-
агато ядерні кліти-
иявлений у прото-
иферії печінкових

печінки була вира-
лідок проліферації
істіоцитів. Відзна-

жається до норми.
у вигляді поодино-
нішого пилу в про-

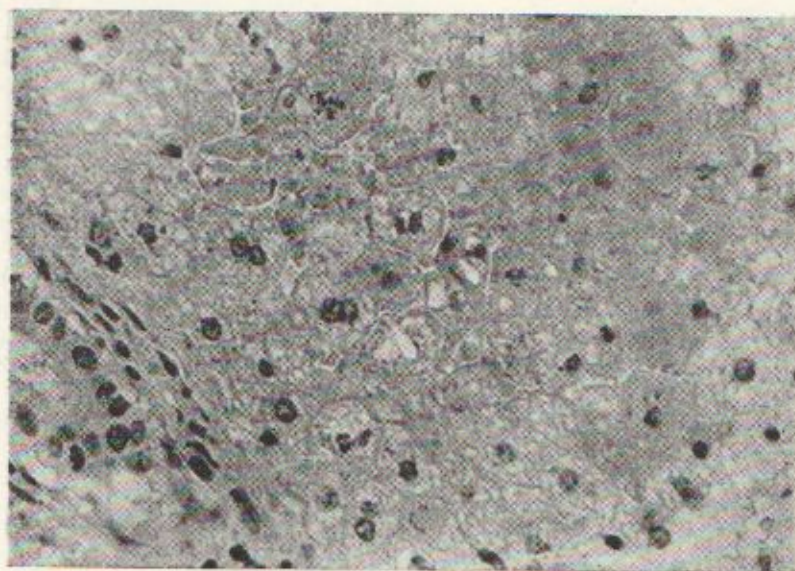


Рис. 1. Кролик № 135, контроль; загинув у першу добу. Розпад печінкових клітин. Мікрофото. Гематоксилін-еозин. Збільшення 540.

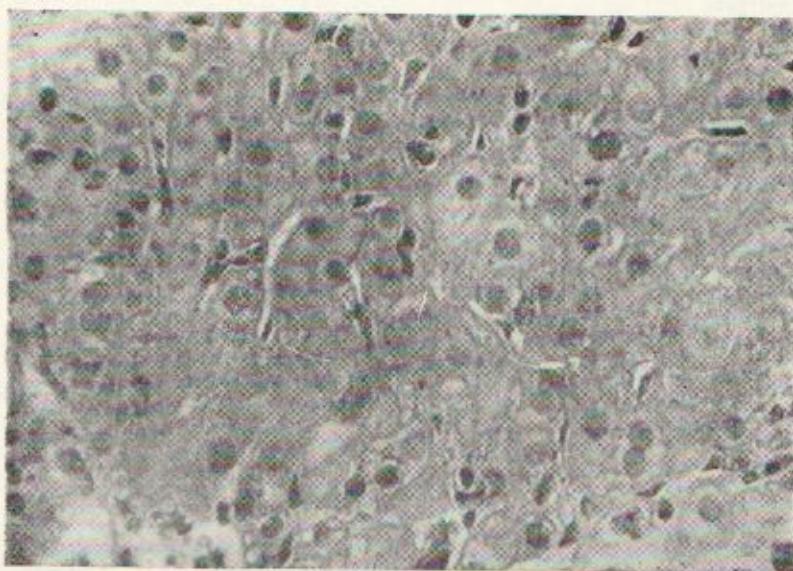


Рис. 2. Кролик № 407-б. Введено 4 мл гістидину. Біопсія печінки на п'яту добу після отруєння чотирхлористим вуглецем. Регенерація печінки. Клітини гіпертрофовані, ядра збільшені, соковиті. Мікрофото. Гематоксилін-еозин. Збільшення 540.



Рис. 3. Кролик № 408-Б. Введено 4 мл гістидину. Біопсія печінки на п'яту добу після отруєння чотирихлористим вуглецем. Нагромадження глікогену в печінкових клітинах. Мікрофото. Гістохімічне виявлення глікогену за методом Шабалаша. Збільшення 120.

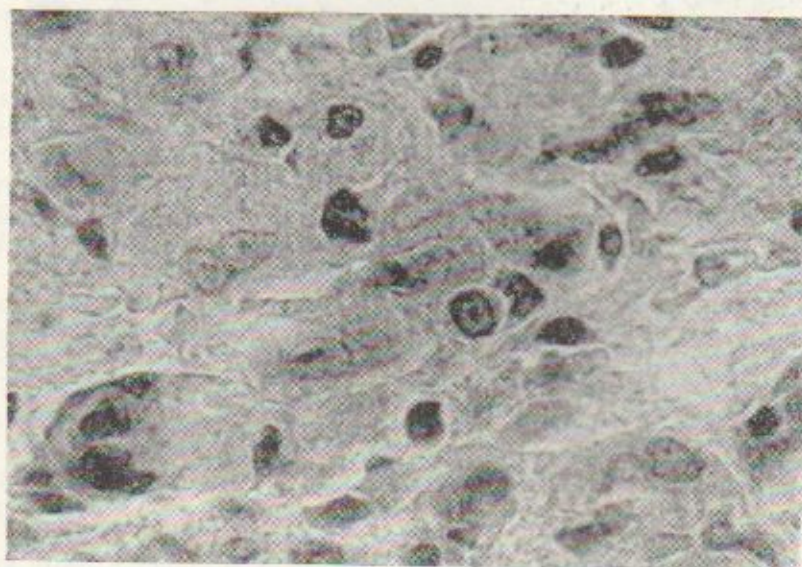


Рис. 4. Кролик № 402. Введено 6 мл гістидину. Вбитий на сьому добу. Регенерація печінки: гіпертрофія та утворення багатоядерних клітин. Мікрофото. Гематоксилін-еозин, Імерсія.

топлазмі пе
тканини та
трації.

1. Заст
патиті, викл
позитивний
2. Наяв
шостий ден
випадках, к
супроводжу
і центральн

Бялик
М'ясни
Платон
Прохо
Страхо
221.
Тареє
Тишки
Ясино
1948.
Агон Е
Bergma
Best C.
Schauf

Львівськ
кафедра патолог

Етиологія
весьма разно
ционные забо
многообразие
средств, котор

Вся лекар
нарушение фу
возможно, воо

Учитывая
печени полно
мента примени
многосторонни

Многочисл
терапевтически
(О. Г. Страхов
литературе иск

топлазмі печінкових клітин. Проте, по ходу міжчасточкової сполучної тканини та навколо судин можна відзначити наявність клітинної інфільтрації.

Висновки

1. Застосування гістидину при експериментальному токсичному гепатиті, викликаному введенням чотирьохлористого вуглецю, дає певний позитивний ефект.

2. Наявність активної регенерації в ранні строки (четвертий—шостий день) вказує на те, що гістидин можна рекомендувати і в тих випадках, коли в печінці розвинулись значні деструктивні процеси, які супроводжуються білковою та жировою дистрофією, втратою глікогену і центральними некрозами.

ЛІТЕРАТУРА

- Бялик В. Л., Шейнис М. И., Архив патологии, 5, 1950.
 Мясников А. Л., Болезни печени, 1949.
 Платонова А. Ф., Рудой Р. В., Клин. медицина, II, 1953.
 Прохорова У. Н., Акушерство и гинекология, 9, 1940, с. 38.
 Страхова О. Г., Вопросы острой внутренней клиники, Медгиз, 1949, 221.
 Тареев Е. М., Острые гепатиты, М., 1950.
 Тишкин Н. А., Труды ВММА, т. 21, 1950.
 Ясиновский М. А., Эпидемический гепатит (болезнь Боткина), Медгиз, 1948.
 Aron E., Herschberg, Schw. Med. Woch., Nr 4, 1946.
 Bergman G., Функциональная патология, 1936.
 Best C., Taylor, The physiological basis of medical practice, 6, 1955.
 Schaffard, Presse medical, n° 15, 1920.

Львівський медичний інститут,
 кафедра патологічної анатомії і фармакології

Надійшла до редакції
 5.I 1957 р.

Лекарственная терапия при экспериментальном токсическом гепатите

О. Г. Петровская

Резюме

Этиология дистрофических изменений печени различной тяжести весьма разнообразна: болезнь Боткина, пищевые интоксикации, инфекционные заболевания, токсикозы беременных и пр. Поэтому понятно то многообразие лечебных мероприятий и, в частности, лекарственных средств, которые применяются в клинике.

Вся лекарственная терапия по сути сводится к тому, чтобы усилить нарушение функции печени, а морфологически получить, насколько это возможно, восстановление структуры органа.

Учитывая необходимость обеспечения организма при заболеваниях печени полноценными аминокислотами, мы решили в условиях эксперимента применить, прежде всего, гистидин как аминокислоту, обладающую многосторонним действием.

Многочисленные клинические наблюдения указывают на хороший терапевтический эффект применения гистидина при заболеваниях печени (О. Г. Страхова, 1949; А. Ф. Платонова и Р. В. Рудой, 1953). Однако в литературе исключительно мало внимания уделено тем морфологическим

изменениям в печени, которые возникают в условиях лечения больных гепатитом.

Опыты были поставлены на 56 кроликах, отравленных четыреххлористым углеродом, который вводили однократно через зонд в желудок в дозах 2,5 мл на 1 кг веса животного. Части кроликов (27), кроме того, вводили внутримышечно гистидин ежедневно, на протяжении до трех недель по 1 мл 4%-ного раствора. Производилось гистологическое исследование печени ежедневно в течение первой недели, а затем на 14-ый и 21-ый дни.

Морфологическое исследование печени животных контрольной группы (отравленных четыреххлористым углеродом) указывает на наличие резко выраженных очагов некроза, преимущественно центральной части долек. В печени кроликов, получавших дополнительно гистидин, также содержались некротические очаги, однако их рассасывание наблюдалось скорее (до 7 дней), и, кроме того, отмечалось оживление регенераторных процессов, заключающееся в появлении по периферии долек гипертрофированных и гигантских клеток, а также клеток с делящимися ядрами. По ходу междольковой соединительной ткани обнаруживалась обильная инфильтрация клетками типа лимфоцитов и гистиоцитов.

Полученные результаты позволяют сделать заключение, что применение гистидина при экспериментальном токсическом гепатите, вызванном введением четыреххлористого углерода, дает определенный положительный эффект.

Наличие активной регенерации в ранние сроки (4—6 дни) указывает на то, что гистидин может быть рекомендован и в тех случаях, когда в печени имеются значительные деструктивные процессы, сопровождающиеся белковой и жировой дистрофией, потерей гликогена и центральными некрозами.

Medicinal Treatment in Experimental Toxic Hepatitis

O. G. Petrovskaya

Summary

Numerous clinical observations indicate the beneficial therapeutic effect obtained on applying histidine in hepatic diseases. There are, however, exceedingly few descriptions in the literature of the histological changes occurring in the liver on applying histidine.

Experiments were conducted on 56 rabbits, subjected to carbon tetrachloride intoxication. In addition, 27 rabbits received intramuscular injections of histidine in doses of 1 ml daily in the course of 3 weeks. The morphological changes in the liver were studied daily during the first week, and subsequently on the 14th and 21st days.

The application of histidine in experimental toxic hepatitis induced by carbon tetrachloride was found to yield a positive effect.

The presence of active regeneration at early stages (5th — 6th day) indicates that histidine may be recommended even in cases where there are considerable destructive processes, attended by protein and fat dystrophy, loss of glycogen and central necroses.

Автори кл
наркоз є окре
Динаміку
пригніченням
вової системи.
під час наркоз
Досліди, п
ладін, показал
тивність ферме
ється, а навіть
мозку полісах
ловська, 1952).
Ми постав
ефірного нарко
собаки.

При викон
стомії Є. Лонд
мії. Правда, ві
нинного обміну,
гс обміну речов
Рядом авто
встановлено, що
стійним і час ві
вання рівня цук
корою головного
ральник, 1950).
При проведе
ня, як відбувати
наркозу.

Досліди були
Є. Лондона, собаці
створити доступ до
В день дослід
столи в положенні
цукру крові корою
кількість цукру в
відтікає від неї. Ар
ріальної і венозної к
хідного стану брали
ефір і в стані глиби
брали після пробуд
Кількісне визна