

ЗНАЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛТУХ

Ассистент М. Г. ДЕНИСОВА

Из 1 кафедры терапии (зав. — проф. Л. М. Рахлин, научный руководитель работы — проф. Р. И. Лепская) Казанского государственного института усовершенствования врачей им. В. И. Ленина

Для разрешения диагностических трудностей, часто встречающихся при распознавании желтушного синдрома, неоднократно предлагались функциональные пробы с целью обеспечить дифференциальную диагностику между желтухой, связанной с заболеванием паренхимы печени и механической (обтурационной) желтухой (определение уровня протромбина после нагрузки витамином К, определение щелочной фосфатазы в крови и др.).

Но ни одна из предложенных проб не оправдала себя полностью, главным образом потому, что вторичные изменения печеночной паренхимы при заболеваниях желчевыводящих путей очень часты, особенно при большой продолжительности механической желтухи. Это положение является общепризнанным. В недавно вышедшей монографии З. А. Бондарь на большом клиническом материале еще раз показывает, что в этих случаях трудности диагностики заболеваний, сопровождающихся механической желтухой, до сих пор не преодолены.

Имеются сообщения о том, что при дифференциальной диагностике заболеваний печени может иметь значение электрофоретический анализ белков сыворотки крови, но литературные данные по этому вопросу противоречивы.

Так, И. А. Ойвин, М. Я. Басок и В. И. Ойвин (1951) в двух случаях механических желтух констатировали повышение количества α_2 и β -глобулинов при нормальном содержании гамма-глобулина и высказали предположение, что, возможно, эта особенность электрофореграммы может быть использована для целей диагностики механической желтухи. Другие авторы (Грей и Баррон — S. Gray, E. Varron, 1943; Д. Е. Потехин, 1954) придают особенно большое дифференциально-диагностическое значение нормальному содержанию γ -глобулина, нарастающего обычно при заболеваниях печеночной паренхимы.

А. Л. Мясников в руководстве по внутренним болезням (1956) упоминает лишь кратко о том, что при продолжительной механической желтухе увеличивается фракция α_2 -глобулина, меньше — β -глобулина, не вдаваясь в вопросы о причинах увеличения α_2 -глобулина.

Между тем, Стерлинг и Риккетс (Sterling, Ricketts, 1949) в 9 из 10 случаев длительной желтухи литиогенного происхождения с

последующим развитием билиарного цирроза печени, нашли, что протеинограмма не отличается от той, которая встречается при других циррозах печени.

Приведенные разногласия побудили нас провести наблюдения над электрофоретическим изменением состава сывороточных белков при механических желтухах различной этиологии, сопоставив их с данными электрофореза при острых и хронических поражениях печеночной паренхимы.

Электрофоретическое разделение белков на бумаге производилось во влажной камере типа Флинн и де Майо с вертикально подвешенными полосками специальной хроматографической бумаги. Применялся медиано-вероналовый буфер, рН которого равнялся 8,6. Электрофорез в течение 14 часов при постоянном токе напряжения 240 вольт и силе тока 0,1—0,2 МА на 1 см поперечника бумажной полосы. После высушивания и фиксирования полосок бумаги в сушильном шкафу при температуре 90—105° в течение 15 мин производилась окраска раствором бромфенолсинего индикатора. Для количественного определения мы применяли в части случаев способ элюции краски с последующим колориметрированием, но в дальнейшем стали пользоваться прямой фотометрией при помощи денситометра.

Наши наблюдения касаются 72 желтушных больных, из которых 52 страдали заболеваниями паренхимы печени: болезнь Боткина, субхронические, хронические дистрофии и циррозы печени. В 20 случаях наблюдалась механическая желтуха: у 12 вследствие ущемления камня в желчевыводящих путях. У остальных 8 — имела механическая желтуха другой этиологии: на почве первичного рака поджелудочной железы, рака Фатерова соска, сдавления общего желчного протока метастазами бронхокарциномы в лимфатические узлы печени и при многокамерном эхинококке печени. Диагноз в 13 случаях подтвержден клиническим течением, а в 7 — оперативным вмешательством или данными аутопсии.

Контрольные исследования у 10 здоровых людей в возрасте от 20 до 45 лет показали, что содержание альбумина колеблется от 54,35 до 60,87%, α_1 -глобулина — от 2,15 до 4,5%, α_2 -глобулина — от 5,3 до 8,49%, β -глобулина — от 8,69 до 13,75%, γ -глобулина — от 14 до 20,79%.

Как мы уже сообщали в 1956 году, при болезни Боткина наблюдалось, наряду с гипоальбуминемией (до 26,66% в тяжелых случаях), повышение процентного содержания бетаглобулина (до 29,9%) и у большинства больных небольшое увеличение γ -глобулина.

Диспротеинемия при циррозах и хронических инфекционно-токсических дистрофиях печени, развившихся в результате болезни Боткина, отличалась более выраженной гипоальбуминемией (до 13—23, 18%) и более резким увеличением содержания γ -глобулина (до 75,6% в отдельных случаях). Повышение β -глобулина было незначительным и непостоянным. Эти данные совпадают, в основном, с наблюдениями Кожиной, Самариной, Бранта (Brante) и других авторов.

При отсутствии каких-либо осложнений или сопутствующих заболеваний при диффузных поражениях печеночной паренхимы никогда не отмечалось повышение α_2 -глобулина. Прежние данные некоторых авторов об увеличении α_2 -глобулина в ранних стадиях болезни Боткина не подтверждаются новейшими исследованиями. Риссель, Шнак, Вевалка (E. Rissel, Shnack, F. Wevalka) также указывают на то, что повышение α_2 -глобулина не встречается при неосложненных острых гепатитах и циррозах печени.

В отличие от вышеуказанных, характерных для гепатитов и циррозов электрофореграмм, при механических желтухах мы наблюдали различные варианты диспротеинемии, зависящие, очевидно, от комплекса влияний на состав сывороточных белков, а именно: от характера основного заболевания, в том числе новообразований, вторичных изменений печени или осложнений воспалительного характера, — присоединения восходящего холангита, возникающего особенно часто в случаях обтурации камнем общего желчного протока.

Злокачественные новообразования и острые воспалительные процессы — острый холецистит или восходящий холангит, закономерно сопровождались увеличением α_2 -глобулина, что наблюдалось у 13 больных этой группы. Одновременное увеличение β - и γ -глобулинов у 12 из 13 больных можно объяснить вторичными изменениями печени.

Непосредственная зависимость между увеличением α_2 -глобулина и новообразованием хорошо видна на серийных фореграммах сывороточных белков у больного П., страдавшего раком Фатерова соска и подвергшегося паллиативной операции — наложения соустья между желчным пузырем и желудком. Процентное содержание α_2 -глобулина оставалось в одинаковой степени увеличенным как до оперативного вмешательства, так и после устранения желтухи в результате наложения соустья.

Из приведенных данных вытекает, что увеличение α_2 -глобулина в данном случае, как и весь характер диспротеинемии, следует поставить в связь с основным заболеванием, то есть с злокачественным новообразованием, а не с желтухой.

Диагностическое значение увеличения α_2 -глобулина при механических желтухах иллюстрирует также следующий случай.

Больной К., поступил в клинику спустя месяц после развития желтухи с жалобами на кожный зуд, тупую боль в правом подреберье, плохой аппетит, общую слабость, жидкий стул до 3—4 раз в сутки. Увеличение печени на $2\frac{1}{2}$ поперечных пальца, консистенция плотная. Симптом Курвуазье отрицательный. Количество билирубина — 204,8 мг %, реакция на эфиро-растворимый билирубин слабо-положительна, диастаза мочи — 16 единиц; реакция Таката-Ара слабо-положительна, реакция Вельмана — до 10 пробирки — (CaCl_2 — 0,03%).

Изменения печеночной паренхимы также нашло отражение и в результатах электрофоретического исследования белковых фракций сыворотки крови, а именно: в гипоальбуминемии (до 37,17—43,16%) и гипергаммаглобулинемии (31,02—23,2%). Однако, наряду с гипоальбуминемией и гипергаммаглобулинемией, у больного было увеличено содержание α_2 -глобулина до 12,35—13,51%, что несвойственно поражению печеночной паренхимы и что заставило подумать о новообразовании. Был поставлен диагноз рака головки поджелудочной железы. На операции диагноз был подтвержден.

Аналогичные изменения в соотношениях белковых фракций сыворотки крови обнаружены нами и у больных с ущемлением камня в желчных протоках, сопровождавшемся острым восходящим холангитом или острым холециститом. Иллюстрацией может служить электрофореграмма больной П. с желчнокаменной болезнью, осложненной механической желтухой после острого приступа болей в правом подреберье.

При поступлении в клинику через месяц после приступа у больной наблюдались повторные ознобы с повышением температуры до 40° , умеренный лейкоцитоз (10900) и сдвиг влево до 21,5% палочкоядерных нейтрофилов. Пальпаторно определялась нерезко выраженная болезненность в правом подреберье. Энергичная пенициллинотерапия привела к улучшению состояния и снижению температуры до нормы.

Однако, электрофоретическое исследование белков сыворотки крови показало резкое увеличение, почти вдвое по сравнению с нормой α_2 -глобулина до 18,17%, уменьшение содержания альбумина до 40,32 при почти нормальном количестве β - и γ -глобулинов.

Клинико-лабораторные данные позволили связать в данном случае увеличение α_2 -глобулина с острым воспалительным процессом в желчных путях или в желчном пузыре, что нашло полное подтверждение на операции: наряду с ущемлением камня в протоке, был обнаружен гангренозно-флегмонозный холецистит.

У остальных 7 больных желчнокаменной болезнью, желтуха не сопровождалась выраженным воспалительным процессом и не было каких-либо указаний на злокачественное новообразование. Белковый состав кровяной сыворотки имел другой характер. Наблюдалось лишь нерезко выраженное увеличение содержания β - и γ -глобулинов, как это обычно наблюдается при гепатитах.

Увеличенное содержание α_2 -глобулина позволило нам в 10 случаях отвергнуть первичное паренхиматозное поражение печени при желтухе и установить, в связи со всей остальной клинической картиной, наличие воспалительного процесса в желчных путях или новообразования, как причины желтушного синдрома.

Дифференциальнодиагностическое значение нарастания α_2 -глобулина мы могли отметить не только при заболеваниях желчевыводящих путей.

В некоторых случаях первичных или вторичных поражений печеночной паренхимы, которым, как уже упомянуто выше, несвойственно увеличение α_2 -глобулина, повышение α_2 -глобулина свидетельствовало об одновременном сопутствующем патологическом процессе либо воспалительного характера, либо связанного с распадом или новообразованием.

Так было, например, у больного хронической дистрофией печени, у которого повышение содержания α_2 -глобулина до 16,06% было связано с экссудативным плевритом. После рассасывания плеврита содержание α_2 -глобулина возвратилось к норме, между тем как гипоальбуминемия и гипергаммаглобулинемия, связанные с основным заболеванием — дистрофией печени, не изменились.

Мы наблюдали также повышение содержания α_2 -глобулина у больного многокамерным эхинококком печени, что можно было связать с явлениями распада. В пользу последнего говорили и другие клинические симптомы: лихорадочная реакция, лейкоцитоз и нейтрофилия.

Итак, увеличение α_2 -глобулина, не будучи специфичным для одного какого-либо заболевания, патогенетически связано с определенным кругом патологических процессов (неоплазмой, острым воспалительным процессом, некрозом).

В отличие от других дифференциальнодиагностических проб, предложенных для подтверждения механической природы желтух и основанных, главным образом, на оценке функционального состояния паренхимы печени, электрофореграмма позволяет одновременно проанализировать и сопоставить отдельные элементы комплекса болезненных явлений.

Разумеется, что в каждом случае окончательный диагноз может быть поставлен только с учетом всей клинической картины, но из всего изложенного видно, что хотя диспротеинемия, открываемые электрофорезом, при болезнях печени не являются строго специфичными, все же изучение их дает новые дифференциальнодиагностические возможности как при поражениях печеночной паренхимы, так и при синдроме механической желтухи.

ВЫВОДЫ:

1. При заболеваниях печени и желчевыводящих путей изменения белкового состава крови не являются строго специфичными, но отражают определенные закономерности, и исследование их может иметь важное практическое значение.

2. При острых гепатитах (болезни Боткина) наблюдаются выраженная гипоальбуминемия, увеличение процентного содержания β - и, в меньшей степени, γ -глобулинов.

Хронические диффузные поражения печени (хронические дистрофии и циррозы печени) сопровождаются более выраженными гипоальбуминемией и гипергаммаглобулинемией, но повышение β -глобулина менее значительно и непостоянно.

3. Неосложненные заболевания печеночной паренхимы не сопровождаются увеличением α_2 -глобулина. Увеличение α_2 -глобулина свидетельствует о присоединении воспалительного процесса или о новообразовании.

Увеличение α_2 -глобулина имеет также большое значение при дифференциальной диагностике механической желтухи, так как оно закономерно встречается при злокачественных новообразованиях или острых воспалительных процессах в желчевыводящей системе (острый восходящий холангит, острый холецистит). При вторичном вовлечении печени в патологический процесс можно наблюдать одновременное увеличение β - и γ -глобулинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. З. А. Бондарь. Механическая желтуха. Медгиз, Москва, 1956.
2. М. Г. Денисова. Белки кровяной сыворотки при болезнях печени по данным электрофореза на бумаге. Клиническая медицина, № 4, 1956.
3. М. Г. Денисова. Белки кровяной сыворотки при болезнях печени по данным электрофореза на бумаге. Сообщение II. Сборник авторефератов и тезисов научных работ. Казань, 1956.
4. В. К. Кожина. Об изменениях белкового состава сыворотки крови при заболеваниях печени (электрофоретическое исследование). Автореферат диссертации, Сталинабад, 1956.
5. А. Л. Мясников. Руководство по внутренним болезням. Болезни печени и желчных путей. 1956.
6. И. А. Ойвин, М. Я. Басок и В. И. Ойвин. Электрофоретическое исследование белков сыворотки крови при инфекционном гепатите (болезни Боткина). Терапевтический архив, т. XXIII, вып. 4, 1951.
7. Д. Е. Потехин. К клиническому значению изменений устойчивости белкового комплекса кровяной сыворотки при патологических состояниях организма. Диссертация, Казань, 1954.
8. О. П. Самарина. Белки сыворотки крови при циррозах печени и митральном пороке сердца. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, № 10, 1956.
9. G. Brante. Paper electrophoresis in the diagnostics of Liver and Bile duct Diseases. Clin. Lab. Invest, v. 4, № 4, 1952.
10. Flynn, de P. Mago. Micro-electrophoresis of protein on Filter-paper. Lancet, 1951, 11.
11. E. Rissel, H. Snack, F. Wevalka. Papierelectrophoretische Serumeiveipzänderungen bei viras hepatitisden. Kl. Wschriff, H^{43/44}; 1956.
12. Sterlinf, Ricketts. Electrophoretic studies of the serum proteins in biliarycirrhosis. Cl. Invest. v. XXVIII, № 6, 1949.

Поступила в июне 1957 г.