

Дехидрохолатите
Влияние

ВИСШ МЕДИЦИНСКИ ИНСТИТУТ — ВАРНА

Катедра по пропедевтика на вътрешните болести

Ръководител: доцент д-р Ал. Станчев

ВЛИЯНИЕ НА ДЕХИДРОХОЛАТИТЕ ВЪРХУ БИЛИРУБИНЕМИЯТА

Ал. Станчев 1/2

През 1945 г. ние си поставихме задачата да изясним дали и доколко билирубинемията у здрави хора и у болни от жълтеница се променя под влияние на дехидрохолатите (Decholin и Ac. dehydrocholicum).

Мотивите за това изследване бяха няколко.

1. Дехидрохолатите са мощни хидрохолеретици. Под тяхно влияние настъпват следните промени, свързани с активирането на хидрохолерезата: увеличава се кръвният дебит на черния дроб по а. hepatica (Schwiegk); филтрацията на течност от кръвта към черния дроб нараства (1); максимумът на артериалната хиперемия е пред максимума на холерезата, предизвикана от дехидрохолатите (Erpinger), обаче причинната връзка между тези явления е в обратен смисъл и ред — увеличената секреторна дейност на чернодробните клетки води до увеличение на дебита по а. hepatica (2, 3).

Холерезата нараства прогресивно докъм 30—60-та минута; тя стига максимум +190% от спонтанната жлъчна продукция и се нормализира към 4-ия час след аплицирането на дехидрохолатите (4, 5).

През периода на активираната хидрохолереза в чернодробните клетки се наблюдават вакуолизация на протоплазмата, струпване на голям брой пигментни гранули, преразместване на билиарните гранули и на апарата на Golgi към периферията на клетката; обемът на ядрото нараства с около 25% от първоначалния обем; неговата гранулерна структура бива изместена периферно; наблюдават се известни промени и в хондриомния апарат, като редовно има значително разширение на жлъчните каналикули (1, 9). Доказано е, че хидрохолерезата е активен процес в чернодробната клетка, свързан с изразходването на енергия, с участието на редица ферменти и пр., дейност, която заангажира и претоварва остро и силно секреторната и екскреторната функция на чернодробната клетка.

Тези промени отразяват хидрохолеретичния ефект на дехидрохолатите и показват, че значителна част от течността, която обуславя хидрохолерезата, идва от кръвта и че в черния дроб тя се придвижва трансцелуларно. Тези промени показват още, че мястото на действието на дехидрохолатите е в чернодробната клетка.

Дехидрохолатите оказват ясно изразен хидрохолеретичен ефект в доза 0,5—1,0 г. С терапевтична цел се прилагат и по-високи дози — от 2,0 дори до 6,0 г, без всякакви странични явления.

Дехидрохолатите са най-слабо токсичните жлъчни киселини. Натриевият дехидрохолат стои на последно място в низходящата по степен на токсичност редица от жлъчни соли, т. е. далеч след дезоксихолата, холата, гликохолата, таурохолата и монодехидрохолата (5).

Дехидрохолатите не променят пермеабилитета на капилярните мембрани (6) и този на мукозата на дуоденума (7).

Приложени в терапевтични дози, те не предизвикват хемолиза *in vivo* (Boedecker, 1924).

Свойствата на *Ac. dehydrocholicum* са напълно сходни с тези на натриевия дехидрохолат (8).

2. Чернодробната клетка играе изключително важна роля в елиминирането на билирубина от кръвта.

През стената си откъм синусоидата чернодробната клетка поема билирубина на кръвта и го насочва интрацелуларно.

В чернодробната клетка билирубинът се превръща в директно реагиращ по *van D. Bergh* билирубин (д. б.); съгласно новите изследвания билирубинът се свързва в чернодробната клетка с глюкуроновата киселина до билирубин-диглюкуронид, който в тази си форма може да бъде отделен в жлъчката.

През стената си, лежаща към жлъчните каналикули, чернодробната клетка елиминира намиращия се в нея директно реагиращ (д. б.) билирубин с жлъчката.

Двата физиологични механизма на чернодробната клетка (първият заложен в синусоидалния, а вторият в билиарния ѝ полюс) направляват строго еднопосочно, униполярно и квантитативно билирубина на кръвта в посоката кръв — чернодробна клетка — жлъчка. Съвкупният ефект на двата механизма в това отношение се означава като „насочен пермеабилитет“ на чернодробната клетка за билирубина (Eppinger, Baumgärtel).

Между тези два механизма по място и по време, т. е. хепатоцелуларно, става глюкуроконюгацията на билирубина.

Строго униполярен и квантитативен пермеабилитет в чернодробните клетки съществува и за жлъчните киселини на кръвта.

Ако жлъчните киселини се приложат венозно, те бързо изчезват от кръвта — в течение на няколко минути (дори секунди) те биват поети от чернодробните клетки и се появяват в жлъчката; колкото по-бързо стане впръскването им в кръвта, толкова по-бързо (дори внезапно) те се доказват в жлъчката.

Ако жлъчните киселини се приложат орално, то чревната мукоза, а след това и базалната мукоза на съдовете на червата също много бързо се освобождава от тях. Тези мембрани притежават свойството да улесняват преминаването на жлъчните киселини през себе си.

При механична жълтеница черният дроб е с напълно запазена способност за фиксиране и излъчване на венозно впръсканите жлъчни киселини (Lichtman).

При хепатоцелуларна жълтеница това става малко по-бавно, обаче и тогава жлъчните киселини се отделят главно с жлъчката.

Това означава, че жлъчните киселини и соли са субстанции с изключително висок, по-точно с най-висок депурационен клирънс в сравнение с другите вещества, отделящи се през черния дроб в жлъчката. Те се отделят очевидно с „предпочитание и предимство“ пред другите субстанции, които минават в жлъчния сок.

При това доказано е, че при венозното впръскване на билирубин неговата максимална концентрация (1500 мг %) в жлъчката се достига при инжектирането на 2 мг натриев билирубинат на 100 г телесно тегло; инжектирането му в доза от 3 до 10 мг на 100 г телесно тегло не повишава повече концентрацията на билирубина в жлъчката. Следователно билирубинът е вещество, което има „секреторен таван“; билирубинът в нарастващи концентрации в кръвта насища секреторните механизми на чернодробната клетка.

С жлъчните киселини това явление не се наблюдава. Жлъчните киселини нямат свойството да насищат секреторните механизми на чернодробната клетка. Те нямат граници на елиминирането си с жлъчката, като бързо и изцяло се отделят от кръвта.

Ако се инжектират венозно едновременно две субстанции с различни секреторни максимуми от чернодробните клетки, едната субстанция (която има по-висок максимум на елиминиране при самостоятелно инжектиране) се отделя с предпочитание пред втората (която има по-нисък максимум на елиминиране).

Концентрацията на първата субстанция в жлъчката е почти такава, каквато би била, ако се впръска сама (поотделно); обратно, концентрацията на втората субстанция е по-ниска от тази, която се получава от нея, ако се впръска тя сама, или отделянето ѝ в жлъчката спира.

Втората субстанция може да бъде задържана прехепатално, т. е. тя се акумулира в кръвта, забавя се поемането ѝ от черния дроб (блокада в кръвно-хепаталната депурация) или се отлага в чернодробната клетка (блокада в хепато-билиарната депурация). С други думи, блокадата може да се прояви или в областта на първия механизъм от насочения пермеабилитет, или в областта на втория такъв.

Явлението се извежда под името конкуренция (съперничество, конкуренция, съревнование). То се изразява във временна блокада на депурационния клирънс на дадено вещество, инжектирано заедно с друго, което има по-висок такъв клирънс.

Конкуренцията е явление, отдавна известно в хепатологията. Знае се, че билирубинът конкутира на бромсулфалеин (BSP), както и на уранин; билирубинът и BSP конкутират на розбенгал; билирубинът конкутира на билиграфина; BSP конкутира на трипанрот; хлорпрамазинът конкутира на BSP и т. н.

Жлъчните киселини и соли (естествени и синтетични) конкутират на билирубин, бромсулфалеин, розбенгал, уранин, билиграфин и т. н.; изобщо те конкутират на по-голямата част от субстанциите, които се отделят чрез секретиране в жлъчката, ако се инжектират заедно с тях.

Опити с глико- и таурохолати (Greep и Spell, 1928), с дехидрохолати и атофан (Saptarow, 1948) са показали, че те намаляват концентрацията на билирубина в жлъчката извън повлияването на холерезата.

Опитите на Bergmal и Snapp от 1941 г. са показали, че дехидрохолатите, прибавени в съотношение 10% към разтвор на билирубин, впръскан в доза 12 мг/кг тегло на куче, забавят отделянето на последния в жлъчката.

Това се доказва и от прякото изследване на съставките на жлъчката под влияние на хидрохолеретичния ефект на дехидрохолатите — излъчването на билирубина, бромсулфалеина, билиграфина, уранина и др., изразено в концентрациите и в абсолютните им количества в жлъчката, спада.

Компетицията е явление, намерило практическо приложение в рентгеновата диагноза на хепато-билиарната система и функционалната диагностика на черния дроб.

Компетитивният ефект на жлъчните киселини по отношение на билирубина се изразява предимно хепатоцелуларно, а не прехепатално. Те блокират временно хепато-билиарната депурация на билирубина. Това се доказва от факта, че у здрави хора през периода на хидрохолерезата билирубинемията не се мени. Цитоплазмата на чернодробните клетки през това време съдържа изобилно пигментни гранули. Важно е обаче да се подчертае, че компетитивният ефект на жлъчните киселини върху депурацията на билирубина не се отразява върху глюкуроконюгацията на последния в чернодробната клетка.

3. Третият мотив за проучването е следният: при хепатоцелуларни иктери (например вирусен хепатит) причината за наличието на директен билибурин (д. б.) в кръвта се отдава: а) или на морфологични промени в черния дроб, т. е. на огнищните некрози, в областта на които д. б. се излива пряко в кръвта; б) или на функционални промени, изразени във връщане на част от д. б. на чернодробната клетка от нея в кръвта, без клетката да е видимо увредена.

И двете предположения имат свои доказателства и слабости.

Например несъмнено е, че некробиотичните чернодробни клетки ще отделят своя билирубин (д. б.) в кръвта; факт е обаче, че при вирусния хепатит огнищните некрози предшествуват по време появата на директната билирубинемия и жълтеницата; при аниктерните вирусни хепатити, макар и да има огнищни некрози, жълтеница липсва; знае се също, че хипербилирубинемията не е в пряко съответствие със степента и разпространението на огнищните некрози; последните обикновено предшествуват, а впоследствие надживяват жълтеницата.

В полза на функционалната генеза на директната билирубинемия говори съществуването на аниктерни вирусни хепатити, а също и възможността те да преминат в манифестно иктерни под влияние на фактори, които менят пермеабилитета на мембраните на стените на чернодробните клетки (10), на фактори, които променят функционалния потенциал на чернодробната клетка (11), и на такива, които влияят в смисъл на парапедеза (12, 13, 14, 15).

Днес се приема, че покрай ролята на хепатодеструкцията в генезата на иктера (респ. на директната хипербилирубинемия при хепатоцелуларни увреждания) до голяма степен са от значение и функционални, пермеабилитетни фактори.

Приема се, че смущението се изразява в поява на биполярно, а не на униполярно насочена пропускливост на мембраните на стените на чернодробните клетки за техния билирубин към жлъчката и към кръвта.

Именно последният ретрограден билирубинов ток (от директния билирубин на чернодробната клетка към кръвта), породен от функционални, пермеабилитетни смущения, предизвиква директната билирубинемия.

Именно тези три основни положения при нормални условия и при условията на хепатоцелуларните увреждания ние приехме за теоретична основа на нашите наблюдения: 1) строго поддържан при нормални условия еднопосочен и униполярен билирубинов ток (кръвен билирубин $\rightarrow$ чернодробна клетка $\rightarrow$ директен билирубин = билирубин-диглюкуронид $\rightarrow$ жлъчка); 2) хидрохолеретичен ефект и компетитивен ефект на дехидрохолатите върху депурацията на билирубина от чернодробната клетка; 3) смутен функционален поляритет и насочен пермеабилитет на мембраните на стените на чернодробните клетки при хепатоцелуларни увреждания по отношение на ендогенния билирубин.

Впръскването на дехидрохолатите предизвиква остър приток на течност в чернодробната клетка.

Последната временно се оказва претоварена от дейността да елиминира дехидрохолата и от увеличената жлъчна продукция.

Продуцираната в повече жлъчка заедно с всичките си съставки следва да се отдели в жлъчката.

В същото време обаче дехидрохолатът оказва компетитивен ефект върху всички тези съставки, респективно върху ендоцелуларния билирубин (билирубин-глюкуронид, директен билирубин).

Билирубинът бива временно блокиран за елиминиране в чернодробната клетка. В това време от кръвта прииждат нови количества билирубин. Глюкуроконюгацията на последния протича несмутено, т. е. в чернодробната клетка се образува постоянно билирубин с директна реакция (билирубин-диглюкуронид).

Ако в същото време има нестабилност в способността на клетъчните мембрани да поддържат еднопосочния ток на своя билирубин към жлъчката (поради функционални причини част от него се връща в кръвта, както е във фазата на активния вирусен хепатит), съществува възможността част от билирубина на клетката (директен билирубин, билирубин-диглюкуронид) да бъде регургитиран от клетката в кръвта. Това ще доведе до нарастване на съществуващата отпреди директна билирубинемия или до поява на директна билирубинемия, ако преди не е имало такава.

С други думи, в активните фази на вирусния хепатит под комплексното въздействие на дехидрохолата (активирана хидрохолереза и компетитивен ефект върху ендогенния ендоцелуларен директен билирубин) и на смутения функционален поляритет и пермеабилитет на клетъчните мембрани (изразен в инсуфициенция на способността им да задържат напълно и стабилно своя клетъчен билирубин) съществува възможността

да се провокира директна билирубинемия или да се усили съществуващата отпреди такава.

При механична жълтеница няма промени в насочения пермеабилитет за билирубина — функционалният поляритет на клетката е запазен. Тук резултатите биха били други. Например при непълно запушване на билиарната система вследствие увеличението на билиарното секреторно налягане от хидрохолеретичния ефект на дехидрохолата (5, 16, 17) директният билирубин в кръвта може да спадне. При пълно запушване директната хипербилирубинемия би се увеличила; обаче в случая регургитирането става субхепатоцелуларно, а не хепатоцелуларно.

При супрахепатитна жълтеница билирубинемията не би следвало да се променя.

Тези теоретически предпоставки при нашите наблюдения се основават на установени факти от физиологията и патофизиологията на депурацията на билирубина.

Към тях трябва да се прибави и фактът за абсолютната безвредност на дехидрохолата, приложен в доза по 1,0 грам. Всъщност дехидрохолатите са отдавна прилагани средства при лечението на жълтеница от хепатоцелуларен и механичен произход.

Практическото значение на резултатите от нашето проучване ние искахме да видим в разкриването на метод за различаване на механична от хепатитна жълтеница, а също и в разкриването на способ за разпознаване на неоздравели форми на вирусния хепатит, респективно в разкриването на латентно протичане на нестабилизирана още пигментна обмяна на черния дроб след боледуване от хепатит.

При такава постановка възниква въпросът дали дехидрохолатът, приложен венозно, не променя *in vivo* и интравазално типа на реакцията на *van D. Bergh*? Или с други думи, дали евентуалната промяна в директната билирубинемия не е обусловена от влиянието на дехидрохолата върху билирубина на кръвта?

Наблюденията на Billing, Cole, Lathe, Schmid, Talafant и други категорично доказват, че индиректният билирубин (истинският билирубин) се превръща в директен билирубин (билирубин-глюкуроид) почти изключително хепатоцелуларно и само в незначителен размер в клетките на бъбреците и чревната мукоза. Глюкуроконюгацията обаче не става в кръвта, скелетната мускулатура, миокарда, слезката и в мозъка.

Необходимите за тази синтеза уридиндифосфатглюкуронова киселина (като единствен донатор на активната глюкуронова киселина) и ферментът глюкуронилтрансфераза са локализирани изключително в чернодробните клетки, респективно в техните микрозоми (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 и др.).

Дори най-високата *in vivo* холацидемия при механична жълтеница достига едва $\frac{1}{100}$ от тази, която при опити *in vitro* може да модифицира отчасти реакцията на *van D. Bergh* от индиректна в директна (28, 29, 30, 31, 32 и др.).

При това докато тауро- и гликохолатите, а също и дезоксихолатите все пак имат известен такъв ефект, дехидрохолатите не го притежават (Deenstra, цитат по Bizard).

При хепатитни иктери не съществува съответствие между концентрацията на жлъчните киселини в кръвта и тази на директния билирубин (33, 34).

Концентрацията на жлъчните киселини в кръвта при физиологични условия няма значение за типа на реакцията на van D. Bergh (35).

Приложени венозно у хора с нормална или с висока само индиректна билирубинемия, дехидрохолатите не предизвикват поява на директен билирубин, освен ако има увреждане на черния дроб (36, 37). Наблюденията на Wespi, на Werner и Bittorf, които показват обратното, са впоследствие опровергнати с изясняването на опорочена техника (непречистени препарати — 1).

Най-после нищожните концентрации от директен билирубин, които се установяват понякога у здрави хора (38), се обясняват или с много лекото увреждане на черния дроб (39, 40), или със съществуването на слаб патологичен обратен ток на жлъчни пигменти в кръвта във връзка с хемолиза (41). Или най-после те се обясняват с това, че в случая се касае за наличие в кръвта на вещества, които не са от типа на жлъчните пигменти и които все пак дават известни ацобагрила с диацореактива (Klatskin).

На второ място възниква въпросът, дали дехидрохолатите не оказват ефект върху реабсорбцията на директен билирубин в червата и евентуално оттам да се получи увеличение на последния в кръвта? Доказано е обаче, че реабсорбция на билирубин в червата не става, доколкото той въобще съществува там непроменен. Със или без наличие на жлъчни киселини в червата билирубин в тях не се всмуква (Kühn, Baumgärtel).

Следователно венозно впръсканите или орално приложените дехидрохолати не променят *in vivo* и интравазално типа на реакцията на van Den Bergh.

Ако това стане, то става по пътя на ефекта на дехидрохолатите върху черния дроб и отразява неговото засягане, респективно инсуфициентността на неговата пигментна функция.

Материал и методика

Изследванията правихме на болни, които бяха на лечение в пропедевтичната вътрешна клиника при ВМИ — София, и на амбулаторно болни.

Изследването се правеше сутрин между 7 и 12 часа в легнало положение. През време на изследването болните не приемаха храна, течности и лекарствени средства.

Кръвта за изследване се вземаше от *v. cubitalis* преди обременяването с дехидрохолат, а също 2 и 4 часа след това.

Използувани бяха главно Decholin—Riedel в доза 10 мл 20% (интравенозно) или орално 2 таблетки по 0,25 г и Ac. dehydrocholicum (A. d.) 5% 10 мл (т. е. 0,5 г) или 5% 20 мл (т. е. 1,0 г). Инжектирането се правеше в течение на 1—3 минути.

В трите проби кръв се определяха (по метода на Jendrassik и други) общият, директният и индиректният билирубин с фотометър Пулфрих (о. б., д. б. и и. б.).

На някои болни бяха проследени в течение на 4 часа и кръвнозахарната крива, общата холестеролемия, нивото на калия и натрия в кръвта; резултатите от тях тук не съобщаваме.

За контрол служеха хора само с индиректна билирубинемия под 1 мг %.

За провокирана директна билирубинемия се приемаше тази, при която при изходно ниво 0,00 мг %, на втория час д.б. е поне 0,20 или повече мг %; знае се, че около 0,7—30% от общия (респ. индиректния) билирубин може да реагира пряко с диацореактива без катализатор; при билирубинемии от 0,5 до 1 мг % това прави 0,0035—0,03 мг % (42), т. е. ние приехме число, 6—7 пъти по-голямо от тази грешка.

Резултати

Резултати при болни с нормална билирубинемия

На таблица 1 са представени резултатите, получени при болни, които преди обременяването с дехидрохолат имат билирубинемия в границите на нормата ($D=1,0$ г Decholin—Riedel; $A.d.=1,0$ г Ac. dehydrocholicum).

Таблица 1

Болни	Диагнози		Билирубин в мг %			Забелужки
			общ	дир.	инд.	
1. П. С.	pl. exs. dextra		0,70	—	0,70	
		D	0,71 0,58	— —	0,71 0,58	
2. К. Л.	pl. exs. sinistra	D	0,64 0,58 0,53	— — —	0,64 0,58 0,53	
3. В. С.	perit. tbc	D	0,26 0,23 0,20	— — —	0,26 0,23 0,20	
4. А. С.	sanus	D 2 г	0,33 0,36 0,30	— — —	0,33 0,36 0,30	
5. Г. К.	sanus	D 2 г	0,40 0,43 0,38	— — —	0,40 0,43 0,38	
6. Р. Т. И., 515/5392, 1958	morbus hypertonicus, emph. pulmonum	A. d.	0,58 0,58 0,58	— — —	0,58 0,58 0,58	

Продължение от таблица 1

Болни	Диагноза		Билирубин в мг %			Забележки
			общ	дир.	инд.	
7. С. Д. Ю. 674/7648, 1959	morbus hypertonicus emph. pulmonum	A. d.	0,72 0,58 0,72	— — —	0,72 0,58 0,72	
8. И. Г. Т., 669/7350, 1959	morbus hypertonicus, emph. pulmonum, pyelitis chronica	A. d.	0,52 0,52 0,58	— — —	0,52 0,52 0,58	
9. М. Н. Б. 675/7649, 1959	morbus hypertonicus, emph. pulmonum	A. d.	0,58 0,58 0,52	— — —	0,58 0,58 0,52	
10. С. К., 690/7875, 1959	ulcus duodeni, cholecys- topathia	A. d.	0,39 0,32 0,39	— — —	0,39 0,32 0,39	
11. А. Л. Я., 43/633, 1960	morbus hypertonicus, stenocardia	A. d.	0,45 0,41 0,45	— — —	0,45 0,41 0,45	
12. Е. И. Г., 619/681, 1959	bronchopneumonia	A. d.	0,45 0,52 0,45	— — —	0,45 0,52 0,45	
13. Б. Д. С., Амбулаторно болна, 1960	sanus, прекаран през октомври 1949 г.	A. d.	0,96 1,02 1,15	— — —	0,96 1,02 1,15	
14. К. А. Г., 605/9691, 1960	morbus hypertonicus	A. d.	0,39 0,72 0,77	— — —	0,39 0,72 0,77	
15. К. И. К., 1123/18 657, 1960	morbus hypertonicus, emph. pulmonum	A. d.	0,39 0,45 0,45	— — —	0,45 0,45 0,45	
16. И. М. Д., 58/571, 1947	asthma bronchiale	D	0,64 0,62 0,52	— — —	0,64 0,62 0,52	
17. О. П. П., 148/1774, 1947	peritonitis tbc	D	0,52 0,58 0,58	— — —	0,52 0,58 0,58	
18. А. С., 146/1775, 1947	st. post dysenter., peri- tonitis tbc	D	0,33 0,40 0,40	— — —	0,33 0,40 0,40	

Продължение от таблица 1

Клини	Диагноза		Билирубин в мг %			Забележки
			общ	дир.	инд.	
19. К. П. П., 1453/17421, 1946	emphys. pulmonum, myocardiosclerosis	D	1,05 1,30 1,20	— — —	1,05 1,30 1,20	
20. Н. В., 108/1231, 1947	pl. exsudativa dextra	D	0,37 0,60 0,40	— — —	0,37 0,60 0,40	
21. С. З. Л., 171,2079 1947	grippe	D	0,27 0,32 0,30	— — —	0,27 0,32 0,30	
22. С. П. В., 737/8794, 1947	pl. exsud. dextra	D	0,64 0,83 0,52	— — —	0,64 0,83 0,52	
23. М. П. Т., 169 2073, 1947	rheumocarditis	D	0,39 0,39 0,39	— — —	0,39 0,39 0,39	
24. М. С., 1346 16 478, 1947	st. post pn. croup, pl. exs. sympt.	D	0,71 0,71 0,71	— — —	0,71 0,71 0,71	
25. Ц. Г. Т. 1117/15950 1948	lymphogranulomatosis	D	0,90 0,90 0,72	— — —	0,90 0,90 0,72	
26. И. А. И., 1460/17 154, 1946	typhus abdominalis	D	0,46 0,55 0,46	— — —	0,46 0,55 0,46	
27. И. М. И., 1368/16 225, 1946	pl. exs. sinistra, tbc miliaris	D	0,65 0,80 0,70	— — —	0,65 0,80 0,70	
28. Р. В., 1113/15 829 1948	pl. exs. dextra	D	0,28 0,30 0,30	— — —	0,28 0,30 0,30	
29. Л. З. С., 1137/16 252, 1948	hypernephroma dextra	D	0,64 0,71 0,64	— — —	0,64 0,71 0,64	

Продължение от таблица 1

Болни	Диагнози		Билирубин в мг %			Забелешка
			общ	дир.	инд.	
30. С. X. P., 1140/16 271, 1948	st. post. pneum. crouposa	D	0,90	—	0,90	
			0,90	—	0,90	
			0,83	—	0,83	
31. P. A., 1947	asthma bronchiale	D	0,33	—	0,33	
			0,33	—	0,33	
			0,33	—	0,33	
32. П. С., 1948	grippe	D	0,58	—	0,58	
			0,58	—	0,58	
			0,58	—	0,58	
33. Т. Т., 1947	lymphadenitis symp.	D	0,29	—	0,29	
			0,29	—	0,29	
			0,26	—	0,26	
34. Л. Б., 1289/15 732, 1947	v. corbis comp.	D	0,32	—	0,32	
			0,39	—	0,39	
			0,39	—	0,39	
35. В. Д., 1258/15507 1947	morbus Basedowi	D	0,47	—	0,47	
			0,64	—	0,64	
			0,70	—	0,70	
36. С. X., 1255/15 412, 1948	adnexitis chronica	D	0,20	—	0,20	
			0,20	—	0,20	
			0,20	—	0,20	
37. Е. В., 1303/15 868, 1948	pyelitis chronica	D	0,33	—	0,33	
			0,39	—	0,39	
			0,39	—	0,39	

От таблицата се вижда, че преди прилагането на дехидрохолатите всички изследвани болни са имали нормална билирубинемия с малки изключения (№ 19).

При нито един болен не се установиха доказуеми количества от директен билирубин в серума.

Два часа след прилагането на дехидрохолатите при нито един болен не се установи съществено увеличение или намаление на билирубинемията.

Билирубинемията беше винаги от индиректен тип. Под влияние на приложените в показаните дози холеретици не можа да бъде предизвикана поява на директен билирубин в кръвта.

Същото важи и за билирубинемията, определена на 4-ия час след прилагането на дехидрохолатите.

Резултати при болни от хемолитична жълтеница и постхепатитна хипербилирубинемия

1. *И. А. С., 1957, диагноза icterus haemolyticus.*

От 8-годишна възраст имал колеблива по сила, но постоянна жълтеница, която се усилвала при простуда. От 3 месеца имал неопределена болка в областта на дясното подребрие. Други оплаквания няма.

Черният дроб се опипва на ребрената дъга. Слезката е увеличена на 7 см под ребрената дъга, плътна и неболезнена. Болният има силно изразен иктер.

Параклинични изследвания. Кръв: Hb — 54—67%; еритроцити — 3 000 000—3 720 000; микросфероцитоза и полихромазия; левкоцити — 6500—8050 (ретикулоцити — 66—48%). Осмотична резистентност на еритроцитите — 0,70—0,38%; 0,90—0,36%.

Билирубин в серума: общ — 17,38, директен — 1,40, индиректен — 15,98 мг %;
общ — 12,00, директен — 0,83, индиректен — 11,17 мг %;
общ — 12,63, директен — 0,52, индиректен — 12,11 мг %;
общ — 14,57, директен — 0,91, индиректен — 13,66 мг %.

Тест на Coombs: директен 0° и 37° — отрицателен (индиректен 0° = отрицателен; 37° = положителен).

Weltmann — 7,5—8 епруетки; MacLagan — 50—58 E.

РУЕ 7 мм; кръвна захар — 98 мг %; кръвна урея — 64 мг %.

Време на кръвене — 5 м, а време на съсирване — 5 м.

На 10 октомври 1957 г. на болния бе вкаран венозно 10 мл 20% разтвор от Decholin. Промените в билирубинемията, изразени в мг %, са следните:

преди Decholin: общ билирубин — 17,38, директен — 1,40, индиректен — 15,98 мг %;
след 2 часа: общ билирубин — 18,97, директен — 1,59, индиректен — 17,37 мг %;
след 4 часа: общ билирубин — 18,77, директен — 1,28, индиректен — 17,49 мг %.

Следователно директната билирубинемия на 2-ия и 4-ия час не показва съществени промени. Обратно, индиректният билирубин прогресивно нараства за това време. Явно е, че дехолинът не е в състояние да промени съществуващата налична директна билирубинемия, за разлика от индиректната.

Болният бе спленектомиран (д-р Д. Димитров). Слезката има тегло 2 кг. В съседство до нея са намерени 15 добавъчни слезки, които също са екстирпирани.

Параклинични изследвания след операцията: ретикулоцити — 12%; осмотична резистентност на еритроцитите — 0,55—0,30%; билирубинемия: общ билирубин — 1,59 мг %, директен билирубин — 14 мг %; индиректен билирубин — 1,45%; тестът на Coombs — отрицателен; Weltmann — 6 епруетки; MacLagan — 45 E; РУЕ — 4 мм.

2. *Д. К. А., и. з. 227/2635 от 1956 г., диагноза постхепатитна хипербилирубинемия.*

През ноември 1954 г. е преболедувал от вирусен хепатит. Лекувал се несистемно и недостатъчно. Хепатитът се „повторил“ след една година (1955 г.); тогава се лекувал в болница. Имал постоянно иктерични

склери, понякога и жълтеница, а в областта на черния дроб усещал тежест.

Болният има рубиново-иктерно оцветяване на кожата. Черният дроб се опипва на ребрената дъга, мек, гладък, слабо болезнен и със заоблен ръб. Слезката се опипва на ребрената дъга, мека и неболезнена. Временно се установява увеличение на уробилиногена в урината, но винаги без билирубинурия.

Параклинични изследвания. Кръв: Hb — 89%; еритроцити 4 360 000; левкоцити — 5750 (st — 3, sg — 62, ly — 28, mo — 4%); ретикулоцити — 15%; резистентност на еритроцитите 0,35 0,20% (0,40 0,25%); PUE — 2 мм.

Няколкократното изследване на билирубинемията показва следното.

о. б.	л. б.	и. б.
3,24	0,26	2,98
2,23	0,26	1,97
2,01	0,64	1,37
0,71	0,34	0,37
2,42	0,14	2,28

Тест на Coombs: директен — (+); индиректен — (—).

Касае се за постехепатитна хипербилирубинемия от тип III на Kalk. При обременяване с 10 мл 20% Decholin (D) се получи следният резултат:

	с. б.	л. б.	и. б.
Преди Decholin	2,42	0,14	2,28
След 2 часа	2,42	0,20	2,22
След 4 часа	2,54	0,20	2,34

Следователно под влиянието на дехолина не се установиха промени в общия, директния и индиректния билирубин в серума.

З. И. К., 1951 г. Амбулаторно болен с диагноза постехепатитна хипербилирубинемия.

През 1949 г. преболедувал от лек вирусен хепатит. След това се развила интермитираща жълтеница с твърде резки колебания на жълтото оцветяване, които се констатирвали дори в течение на 24 часа. Жълтото оцветяване се засилвало след физически усилия, както и след измръзване. В миналото е преболедувал от малария.

Болният е с рубиново-иктерично оцветяване на кожата. Черният дроб се опипва на 2 см под ребрената дъга, гладък, леко болезнен, със заоблен ръб. Слезката се опипва на ребрената дъга, гладка и неболезнена. Временно в урината се установява увеличение (леко) на уробилиногена. Билирубинурия липсва.

Параклинични изследвания. Кръв: Hb 85%; еритроцити 4 320 000; левкоцити — 6000; ретикулоцити — 12%. Осмотична резистентност на еритроцитите — 0,50—0,30%. Стернална пункция — б. о.

Няколкократното изследване на билирубинемията даде следните резултати:

о. б.	д. б.	и. б.
5,20	0,30	4,90
4,40	0,00	4,40
4,80	0,00	4,80
2,00	0,00	2,00
2,50	0,00	2,50

Weltmann — 7 епруветки; MacLagan — отрицателна; Takata — Ага — (+); Gros 0,90 ссм; PУЕ — 1 мм.

Касае се за постхепатитна хипербилирубинемия. През периода 1952—1957 год. болният бе проверяван няколкократно. Ретикулоцитите, осмотичната резистентност на еритроцитите и билирубинемията показаха почти същите резултати.

След обременяване с Decholin се получи следният резултат:

	о. б.	д. б.	и. б.
1. Преди Decholin	1,78	0,26	1,52
След 2 часа	3,37	0,14	3,23
След 4 часа	3,56	0,20	3,36
2. Преди Decholin	1,59	0,45	1,14
След 2 часа	2,57	0,35	2,34
След 4 часа	3,43	0,52	2,91

Следователно концентрацията на директния билирубин почти не се мени, докато индиректният билирубин нараства прогресивно, съответно на което расте и общият билирубин.

4. П. П. С., и. з. 134/2011 от 1951; диагнозата е постхепатитна хипербилирубинемия.

През 1948 година преболеждал от вирусен хепатит, за който бил лекуван в болница. След това имал чести пристъпи от жълтеница, без каквито и да са други оплаквания.

Болният е с рубиново-иктерично оцветяване на кожата. Черният дроб се опипва на 1 см под ребрената дъга, мек, гладък и неболезнен. Слезката не е увеличена. В урината има леко увеличение на уробилиногена; билирубинурия липсва.

Параклинични изследвания. Кръв: Hb — 68—80%; еритроцити — 3 680 000; левкоцити — 5700—6150 (sg — 58, ly — 34, mo — 6, eo — 2%); PУЕ — 2 мм; ретикулоцити — 8%; осмотична резистентност на еритроцитите — 0,55 до 25%; стернална пункция — б. о; билирубинемия — 5,56 мг %, 3,94 мг % само от индиректен тип. Weltmann — 7 епруветки, MacLagan — 40 Е. Takata — Ага и Gros — негативни.

През 1956 г. бе установена лека директна билирубинемия. Промените в билирубинемията след третиране с Decholin бяха следните:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	4,57	0,39	4,18
След 2 часа	4,84	0,51	4,38
След 4 часа	5,12	0,45	4,67

Следователно директната билирубинемия почти не се мени, а индиректната билирубинемия нараства прогресивно, съответно на която расте и

общата билирубинемия. Резултатите са аналогични с тези при други болни (№ 1 и № 3).

5. Т. Г. С., амб., 7. 7. 1960 год.

През 1949 г. е преболедувал от вирусен хепатит. След това имал интермитираща жълтеница, оплаквания от главоболие, нервност, колитни прояви.

Установява се субиктер. Черният дроб се опипва на 2 см под ребрената дъга, гладък и неболезнен; слезката се опипва на ребрената дъга. В урината има незначително (и то от време на време) увеличение на уробилиногена; билирубинурия липсва.

Параклинични изследвания. Кръв: Hb = 85%; еритроцити 4.530.000; левкоцити 6500; PVE $\frac{1}{3}$ мм. Weltmaпп 7 епруветки; MacLagan 26 E. Резистентност на еритроцитите — 0,45 0,25%; тест на Coombs отрицателен. Време на кървене — 3 минути; време на съсирване — 6,5 минути. Общ холестерин — 162 мг %. Протромбин 104.

След венозното прилагане на 20 мл 5% Acidum dehydrocholicum (A. d.) билирубинемията показва:

	о. б.	д. б.	п. б.
Преди A. d.	2,42	0,00	2,42
След 2 часа	2,51	0,00	2,51
След 4 часа	2,48	0,00	2,48

Следователно промени в общия билирубин и във фракциите му не се установяват.

От резултатите при тези болни могат да бъдат направени няколко извода.

Дехидрохолатите, приложени венозно в доза 1,00 или 2,00 г на хора с хемолитична жълтеница или на хора с постхепатитна хипербилирубинемия, не предизвикват поява на директно реагиращ билирубин в серума или не изменят концентрацията на директния билирубин в кръвта, ако такъв е имало в малки количества в кръвта преди обременяването с дехидрохолати.

Дехидрохолатите не предизвикват превръщане на индиректния билирубин в директен интравазално *in vivo*.

Обратно, при 3 болни се установи известно нарастване на индиректния билирубин в серума на 2-ия час.

У тези болни провокираната хиперхолереза от дехидрохолатите не пречи на елиминирането на фракцията директен билирубин от чернодробната клетка. Директна билирубинемия не може да бъде провокирана. Наличната, нищожна по количество фракция от директния билирубин нито се увеличава, нито се намалява. В условия на хиперхолереза мембраните на чернодробните клетки се оказаха напълно суфициентни да задържат стабилно своя директен билирубин (билирубин-глюкуронид).

Увеличаването на индиректния билирубин при 3 болни не може да бъде свързано с хемолизата, предизвикана от дехидрохолата, тъй като последният няма такъв ефект. Хидрохолерезата поставя чернодробната клетка за известно време със свръхактивитет по отношение на способността да излъчи голямото количество жлъчка с всичките ѝ съставки към дуоденума. Нормалният билирубинов ток бива временно и частично

блокиран (в посока кръв → черен дроб) и затова концентрацията на последния в кръвта нараства за известно време.

Това предположение подсказва и е в съответствие със схващането, че механизмът на смущението в депурацията на билирубина на кръвта от чернодробната клетка при постхепатитната хипербилирубинемия е отчасти прехепатален, т. е. локализиран в мембраната на клетката към синусоидалния ѝ полюс. Касае се вероятно за инсуфициенция на мембраната на този полюс да усвоява ендогенния билирубин на кръвта с физиологична скорост.

Резултати при болни по време на иктерния период на вирусния хепатит (фаза на нарастване на жълтеницата)

1. Е. М. А., и. з. 275/3436 от 1947 год.

Изследването е направено през периода на нарастването на жълтеницата. Черният дроб се опипва на 6 см под ребрената дъга, а слезката — на 2 см. След венозното приложение на 2 г Decholin промените в билирубинемията, проследена в едночасови интервали, бяха следните:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	9,46	6,72	2,74
След 1 час	11,56	8,28	3,28
След 2 часа	11,36	8,08	3,28
След 3 часа	10,13	7,07	3,06

Следователно след 1 час нараства повече директният билирубин и по-малко индиректният; след 2 часа директният билирубин малко намалява, а индиректният не се мени; след 3 часа директният спада значително, а индиректният по-слабо.

На 3-ия час промените в концентрацията на директния билирубин в сравнение с изходната концентрация са $+0,35$, а на индиректния — $+0,32$ мг %, т. е. почти равни.

2. И. К., и. з. 903/13062 от 1954 год.

Изследването е направено около 3 месеца след началото на жълтеницата. Последната е упорита и се придружава от силен сърбеж. Според клиничните данни има голяма вероятност да се касае за интрахепатитна холостазата като фаза на развитието на вирусния хепатит. Черният дроб се опипва на 6 см под ребрената дъга, доста плътен. Слезката почти не е увеличена.

Параклинични изследвания. Weltmann — 8 епруветки; MacLagan — 67,5 Е; РУЕ — 4 мм. Промените в билирубинемията след венозното впръскване на 2 грама дехидрохолат са следните:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	3,43	1,60	1,83
След 2 часа	3,70	2,00	1,70
След 4 часа	3,96	2,20	1,76

Следователно директният билирубин нараства прогресивно, а индиректният не се променя. Билирубинът от кръвта се усвоява суфициентно от чернодробната клетка. Директният билирубин обаче бива частично върнат от последната в кръвта.

3. Р. З., и. з. 466/5550 от 1947 год.

Касае се за жълтеница (хепатит) във връзка с лечение със салварзан. Изследването е направено към 20-ия ден от началото на иктерния период. Черният дроб се опипва на 2 см под ребрената дъга; слезката не е увеличена. Промените в билирубинемията след венозното впръскване на 1 г Decholin са следните:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	6,20	0,90	5,30
След 2 часа	7,43	2,03	5,40
След 4 часа	6,59	1,89	4,70

Следователно за 2 часа директният билирубин нараства значително, а индиректният не се мени. На 4-ия час директният билирубин почти не се мени, а индиректният спада под изходната концентрация. Билирубинът от кръвта се усвоява суфициентно; директният билирубин обаче бива частично върнат в кръвта.

4. И. Г. И., и. з. 837/10 097 от 1947 год.

Касае се за жълтеница (хепатит) във връзка с лечение със салварзан. Изследването е направено към 35-ия ден от началото на иктерния период. Черният дроб се опипва на 6 см, а слезката — на 2 см под ребрената дъга. Weltmann — 8 епруветки, PVE — 43 мм. Промените в билирубинемията след венозното впръскване на 1 г Decholin са следните:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	20,00	10,09	9,91
След 2 часа	21,80	11,36	10,44
След 4 часа	22,70	12,00	10,70

Следователно директният билирубин нараства прогресивно; същото става и с индиректният, обаче в по-малък размер.

Аналогични са резултатите и при следните болни (табл. 2).

Таблица 2

Болн — име и номер	Билирубинемия в мг %		
	о. б.	д. б.	и. б.
5. М. Г. А.	4,13	1,89	2,24
	5,02	2,23	2,27
	5,21	2,43	2,73
6. Р. Г., 284/4066, 1951	4,46	2,03	2,43
	5,43	2,23	3,20
	6,86	2,56	4,30
7. Р. Н., 625/9211, 1951	14,40	9,26	5,14
	17,49	9,90	7,59
	15,10	8,63	6,47
8. И. Н., 843/11 923, 1951	7,24	4,20	3,04
	9,14	5,46	3,68
	8,90	5,72	3,28
9. Ц. П. Г., 5030/14 508, 1951	5,82	3,22	2,00
	5,86	3,56	2,30
	4,70	3,06	1,64

На таблица 3 са представени резултатите от промените в билирубинемията, получени под влияние на дехидрохолати, когато последните се прилагат в период на намалението на жълтеницата при болни от иктерен вирусен хепатит.

Таблица 3

Болен — име и номер	Билирубинемия в мг %		
	о. б.	д. б.	и. б.
10. М. Ц. П., 408 5530, 1951	0,95	0,03	0,92
	0,98	0,05	0,93
	0,98	0,08	0,90
11. Д. П., 794/11 109, 1951	2,35	0,77	1,58
	2,50	0,83	1,67
	2,48	1,05	1,43
12. Р. Д., 791 11 066, 1951	4,13	1,46	2,67
	4,32	1,79	2,53
	4,39	1,22	3,17
13. Г. Ш., 1137 15 597, 1951	0,90	0,14	0,76
	1,21	0,26	0,95
	0,90	0,27	0,62
14. К. С., 1098 15 067, 1951	1,34	0,25	1,09
	1,67	0,51	1,16
	1,21	0,19	1,02
15. Т. П., 118 1406, 1953	1,39	0,17	1,02
	1,47	0,57	0,90
	1,28	0,26	1,02
16. Д. К., амбулаторно болн, 1948	2,42	0,14	2,28
	2,42	0,20	2,22
	2,54	0,20	2,34
17. С. П., амбулаторно болен, 1948	0,83	0,20	0,63
	1,21	0,45	0,76
	1,28	0,52	0,76

В следната таблица са посочени сумарно промените в концентрацията на билирубина (директен и индиректен) на 2-ия и на 4-ия час след прилагането на дехидрохолата. С ↑ се означава увеличението, с ↓ намалението и с = липсата на промяна или нищожната такава ($\pm 0,20$ мг % от концентрацията). 11 болни (от № 1 до № 11) са изследвани през периода на нарастването на жълтеницата, т. е. през периода на максималната жълтеница, а 5 болни (от № 12 до № 17) — през периода на отслабването на жълтеницата.

Група	След 2 часа		След 4 часа		№ на болния
	д. б.	и. б.	д. б.	и. б.	
1	↑	*	↑	↑	1, 6, 7, 8, 10
2	↑	↑	↓	↓	2, 4, 5, 9, 11
3	↑	—	↑	—	3
4	↑	—	↓	↑	14
5	↑	—	↓	—	16, 17,
6	—	—	(↑)=	(↓)=	12, 13, 15

Болните, изследвани през фазата на нарастването на жълтеницата или през фазата на пълното развитие на последната, и половината от болните, изследвани през периода на намалението на жълтеницата, показват увеличение на директния билирубин на 2-ия час. Почти всички от 11-те болни са от групи 1 и 2; те показват конкордантно изменение на директния и индиректния билирубин както на 2-ия, така и на 4-ия час. Болните, изследвани през период на намалението на жълтеницата, са главно от групи 4, 5 и 6.

При болните от 1 и 2 група на 2-ия час винаги се установява увеличение на директния билирубин, а на 4-ия час директният билирубин или нараства, или спада. При повечето от тези болни същото се наблюдава и с индиректния билирубин; изключение прави само един болен (№ 3), който клинично подхожда за холостазен хепатит.

При болните от 4, 5 и 6 група на 2-ия час се установява по-слабо увеличение на директния билирубин (3 болни) или няма такова (3 болни); при повечето от тези болни не се установиха промени в индиректния билирубин.

Следователно през периода на прогресивното отслабване на жълтеницата съответно на клиничното подобрение възможността да се усили директната билирубинемия, както и нейният размер (ако тя се увеличава) става по-малка. Освен това колкото по-ниска е изходната концентрация на директния билирубин, толкова по-слабо изразено е или съвсем липсва увеличението на директния билирубин след прилагането на холеретика. Съответно на това и промените в индиректната билирубинемия са по-слаби или липсват.

Нарастването на директния билирубин под влияние на дехидрохолата на 2-ия и на 4-ия час е по-значително от нарастването на индиректния билирубин (болни № 1, 3, 6, 7, 10, 11 и др.), а понякога и по-малко (болни № 8 и 9). С отслабването на жълтеницата разликата става по-незначителна. Освен това при нито един болен не пролича, че увеличението на директния билирубин става за сметка на намалението на индиректния билирубин на кръвта. Понякога има почти пълно съвпадане на стойностите за увеличението на директния билирубин с тези за увеличение на индиректния билирубин (болни № 7, 11, 2).

Тъй като при интензивна хепатитна жълтеница (в разгара на болестта) винаги има увеличение на директния билирубин на 2-ия час от това, че промените в индиректния билирубин са почти винаги по-слабо

проявени в сравнение с тези на директния билирубин, а понякога и липсват въпреки увеличението на директния билирубин, от това, че никъде не проличава какво увеличението на директния билирубин да става за сметка на намалението на индиректния билирубин в кръвта, най-после и от това, че при незначителна преди приложението на дехидрохолата директна билирубинемия на 2-ия час след него се предизвиква нищожно увеличение на директния билирубин или такова липсва (съвсем аналогично на което се мени или не се мени и индиректният билирубин), следва, че основен механизъм за промените на индиректния билирубин са тези на директния билирубин: промените в индиректната билирубинемия постпонира и са последица на промените в концентрацията на директния билирубин, който се образува в чернодробната клетка.

Казаното ще бъде разбрано по-ясно, ако се проследят няколкократно промените в билирубинемията у едни и същи болни.

18. В. Д., и. з. 1188/15961 от 1948 год.

Изследването е направено към 12-ия ден от появата на жълтеницата. Черният дроб се опипва на 6 см, а слезката на 2 см под ребрената дъга. Weltmann — 8 епруветки, Takata—Ara — 1.

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	3,62	1,66	1,96
След 2 часа	3,88	1,85	2,03
След 4 часа	3,62	1,60	2,06

Следователно д. б. нараства на 2-ия и се намалява на 4-ия час почти с еднаква незначителна величина. Индиректният билирубин почти не се мени.

Второто изследване, направено на 33-ия ден от началото на жълтеницата, показва следното:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	1,20	0,25	0,95
След 2 часа	1,53	0,39	1,14
След 4 часа	1,59	0,45	1,14

Следователно д. б. нараства за 4 часа почти с толкова, с колкото нараства и и. б. за същото време (съответно +0,20 и +0,19).

19. Г. П., и. з. 625/9234 от 1948 год.

Касае се за удължен иктерен период (холостазна форма?). Първото изследване е направено на 45-ия ден от началото на жълтеницата: черният дроб се опипва на 8 см под ребрената дъга, а слезката не е увеличена; Weltmann — 9 епруветки; PUE — 18 мм.

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	6,95	2,35	4,60
След 2 часа	7,95	4,18	3,77
След 4 часа	6,92	3,43	3,49

Директния билирубин се повишава рязко на 2-ия час и почти със същата стойност се намалява на 4-ия час; индиректният билирубин прогресивно намалява.

Второто изследване е направено на 65-ия ден при клинично подобрене — черният дроб се опипва на около 4 см под ребрената дъга, а слезката не е увеличена.

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	1,53	0,71	0,82
След 2 часа	2,10	0,83	1,27
След 4 часа	1,91	0,77	1,14

Следователно директният и индиректният билирубин се променят незначително.

20. И. П., и. з. 655/9256 от 1954 год.

Изследването е направено към 45-ия ден от началото на жълтеницата: черният дроб се опипва на ребрената дъга, а слезката не е уголемена.

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	3,31	1,25	2,06
След 2 часа	4,08	1,85	2,23
След 4 часа	4,15	2,04	2,11

Второто изследване, направено към 60-ия ден от жълтеницата, показва следното:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	1,85	0,82	1,03
След 2 часа	2,04	0,88	1,16
След 4 часа	2,10	0,90	1,20

Следователно с намалението на билирубинемията намалява и възможността да се увеличи директната билирубинемия; практически директната билирубинемия не нараства, а е налице незначителна задръжка на индиректния билирубин.

21. Г. Н., и. з. 490/7596 от 1947 год.

Болният е лекуван за сифилис през 1946 г. При втората серия салварзан развил остър хепатит. Изследването е направено около 1 месец след началото на жълтеницата. Черният дроб се опипва на 6 см под ребрената дъга, а слезката — на 4 см. Флокулационните проби са положителни; РУЕ — 2 мм; Васермановата реакция е негативна.

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	10,72	6,66	4,06
След 2 часа	13,26	9,21	4,05
След 4 часа	12,63	7,72	4,91

Следователно значителното увеличение на директния билирубин на 2-ия час се следва от явно увеличение на индиректния билирубин на 4-ия час.

Второто изследване е направено към 84-ия ден от началото на жълтеницата — черният дроб се опипва на 4 см, а слезката — на 4 см под ребрената дъга; флокулационните проби са положителни.

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	3,24	1,78	1,46
След 2 часа	3,18	1,90	1,28
След 4 часа	3,75	2,16	1,59

Изследването, направено 100 дни след началото на жълтеницата, даде следните резултати:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	1,28	0,39	0,89
След 2 часа	1,33	0,39	0,94
След 4 часа	1,35	0,45	0,90

Следователно с намалението на общия билирубин възможността за повишаване на директния билирубин постепенно спада; съответно на това и индиректният билирубин се променя слабо.

В течение на 7 години болният разви постхепатитна цироза и почина през 1954 г. след кръвоизлив от езофагеални варици и от чернодробна недостатъчност. Диагнозата бе потвърдена на секция.

22. В. К., и. з. 798/9532 от 1947 год.

Хепатитът се развил след прилагането на четвъртата серия салварзан.

Първото изследване е направено на 60-ия ден от началото на жълтеницата: черният дроб се опипва на 6 см, а слезката на 4 см под ребрената дъга; РУЕ — 75 мм. В урината се установи следното увеличение на уробилиногена и билирубина:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	1,33	0,52	0,81
След 2 часа	1,66	0,58	1,08
След 4 часа	1,85	0,64	1,21

Следователно директният билирубин не се мени; индиректният билирубин за 4 часа нараства с 0,40. Въпреки че директната билирубинемия не се мени, усвояването на билирубина от кръвта е смутено.

Второто изследване е направено на 71-ия ден от началото на жълтеницата: черният дроб и слезката са прибрани; билирубинурия липсва; уробилиноген — все още леко увеличен.

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	0,96	0,20	0,76
След 2 часа	1,96	0,20	0,76
След 4 часа	1,08	0,20	0,82

Следователно както директният билирубин, така и индиректният билирубин не се променя; директната билирубинемия не се мени; усвояването на индиректния билирубин от кръвта е възстановено.

23. Н. С., и. з. 34/468 от 1948 год.

Хепатитът се появил след първата серия салварзан. Първото изследване е направено на 11-ия ден от началото на жълтеницата: черният дроб и слезката се опипват на 3 см под ребрената дъга; флокулационните проби са силно положителни; уробилиногенът е увеличен, а билирубинът — +.

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	4,45	1,47	2,98
След 2 часа	4,45	1,66	2,89
След 4 часа	4,51	1,40	3,11

Следователно лекото увеличение на директния билирубин на 2-ия час се последва от леко увеличение на индиректния билирубин на 4-ия час.

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	1,53	0,58	0,95
След 2 часа	1,47	0,58	0,89
След 4 часа	1,53	0,58	0,95

Следователно няма промени в директната и индиректната билирубинемия; директният билирубин не се увеличава; усвояването на индиректния билирубин от кръвта е възстановено.

24. М. Ш., и. з. 1310/16 305 от 1950 год.

Типичен вирусен хепатит. Изследването е направено на 15-ия ден от началото на жълтеницата: черният дроб се опипва на 2 см под ребрената дъга, а слезката не е увеличена; Weltmann — 8 епруветки; Takata — Ara — +; MacLagan — 31 E; Gross — 0,10 ccm.

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	4,76	1,72	3,04
След 2 часа	5,77	2,18	3,49
След 4 часа	6,03	2,95	3,08

Второто изследване е направено на 30-ия ден от началото на жълтеницата: черният дроб едва се опипва, а слезката не е увеличена; Weltmann — 8 епруветки; MacLagan — 32 E; кадмиева реакция — негативна.

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	0,34	0,17	0,17
След 2 часа	0,42	0,20	0,22
След 4 часа	0,40	0,18	0,22

Следователно директният и индиректният билирубин не се променят; директният билирубин не се увеличава, а индиректният билирубин на кръвта се усвоява добре.

Аналогични са и следните болни (табл. 4).

Таблица 4

Болен — №, име	Първо изследване			Второ изследване		
	билирубинемия в мг %			билирубинемия в мг %		
	о. б.	д. б.	и. б.	о. б.	д. б.	и. б.
25. Д. Н., 411/4486, 1950	12,48	6,36	6,12	3,12	1,32	1,80
	13,46	6,86	6,60	3,62	1,85	1,77
	13,20	6,48	6,72	2,48	1,02	1,46
26. А. К., 464/5056, 1951	1,91	0,64	1,27	1,02	0,39	0,63
	2,52	1,09	1,43	1,02	0,39	0,63
	2,86	1,09	1,77	0,97	0,42	0,55
27. М. П., 575/7961, 1951	0,85	0,20	0,65	0,39	0,09	0,30
	0,94	0,26	0,68	0,45	0,06	0,39
	1,21	0,45	0,76	0,45	0,06	0,39
28. Е. Д., амб. болен, 1951	2,73	1,59	1,14	0,77	0,26	0,51
	3,21	1,79	1,42	1,28	0,58	0,76
	3,18	1,28	1,90	0,83	0,33	0,50
29. Р. С., 965/13 594, 1951	2,16	0,77	1,39	1,85	0,71	1,14
	2,23	0,77	1,46	2,23	0,97	1,26
	2,04	0,92	1,12	1,59	0,71	0,88

Тези наблюдения показват накратко следното:

1. Ако холеретикът се приложи във фазата на силно проявената жълтеница, директния билирубин нараства повече, отколкото ако това стане във фазата на отслабването на жълтеницата.

2. Увеличаването на директния билирубин на 2-ия час е съответно на изходната концентрация на директния билирубин — по-значително при по-висока изходна концентрация и обратно.

3. При нито един болен не се установи намаление концентрацията на директния билирубин на 2-ия час след прилагането на дехидрохолата.

4. Не личи увеличението концентрацията на директния билирубин да става за сметка на намалението концентрацията на индиректния билирубин. Промените в двете фракции на билирубина обикновено са конкордантни. Известно изключение правят болните от холостазен хепатит.

5. При първите изследвания промените в концентрацията на индиректния билирубин са изобщо по-слаби в сравнение с тези на директния билирубин, но в общи черти съответствуват на промените на последния.

6. При повторните изследвания концентрацията на директния билирубин след прилагането на дехидрохолата или не се променя (съответно на което не се мени или понякога спада и тази на индиректния билирубин), или тя се увеличава на 2-ия час и намалява на 4-ия час с аналогични промени в концентрацията на индиректния билирубин.

7. Не се наблюдава увеличение на индиректния билирубин, без да има увеличение на директния билирубин или поне без да се променя концентрацията на последния на 2-ия час от прилагането на дехидрохолата.

8. Промените в концентрацията на индиректния билирубин постпонирант на тези на директния билирубин: първите са следствие от смутената секреция на директния билирубин от чернодробната клетка или на обратния директен билирубинов ток от клетката към кръвта.

Резултати при болни от холелитиаза и холедохолитиаза с пълно или непълно билиарно запушване

1. I. X. и. з. 773 9285 от 1947 год.

Жълтеницата се развила след криза от холелитиаза. Черният дроб се опипва на 2 см под ребрената дъга; РУЕ — 5 мм; Weltmann — 6 епруветки, Takata—Ara — (—).

Първото обременяване показва следните промени в билирубинемията

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	8,82	3,72	5,10
След 2 часа	7,88	3,62	4,26
След 4 часа	8,19	4,00	4,17

Второто обременяване, направено 10 дни след първото, показва следните промени:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	1,34	0,39	0,95
След 2 часа	1,64	0,39	1,27
След 4 часа	1,47	0,33	1,14

2. А. М. Р., и. з. 878/12531 от 1948 год.

Касае се за холелитиаза с холедохолитиаза. Клиничните признаци говорят за непълно запушване на жлъчните пътища. Черният дроб се опипва на 6 см под ребрената дъга; Weltmann — 7,5 епруветки.

Промените в билирубинемията са следните:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	10,52	5,12	5,10
След 2 часа	10,00	5,12	5,10
След 4 часа	10,00	5,33	4,70

Констатира се известно намаляване на директния билирубин на 2-ия и по-ясно такова на индиректния билирубин на 4-ия час.

3. С. Г. П., и. з. 1260 15519 от 1947 год.

Касае се за холелитиаза с холецистит. Изследването е направено през периода на отслабване на жлъчниците; непълно запушване. Черният дроб се опипва на 2 см под ребрената дъга; Weltmann — 6 епруветки; Takata—Ara — (—).

Промените в билирубинемията са следните:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	2,92	1,89	1,03
След 2 часа	2,67	1,64	1,03
След 4 часа	2,73	1,52	1,21

Установи се прогресивно намаляване на директния билирубин на 2-ия и на 4-ия час, а незначителни промени в индиректния билирубин и на общия такъв.

4. М. Г., и. з. 1308/16303 от 1950 год.

Касае се за холелитиаза. Промените в билирубинемията след прилагането на Decholin бяха следните:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	5,19	2,48	5,71
След 2 часа	5,97	2,29	3,68
След 4 часа	6,92	3,37	3,55

Личи известно намаляване на директния билирубин и значително такова на индиректния билирубин на 2-ия час; на 4-ия час директният билирубин се увеличава над изходната стойност, а индиректният билирубин продължава да намалява. Клинично болестта протича с признаци на непълно запушване.

5. Л. Н., и. з. 74/851 от 1950 год.

Касае се за холелитиаза с непълно запушване на биларната система. Промените в билирубинемията след приложението на дехидрохолата бяха следните:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	18,33	10,09	8,24
След 2 часа	17,72	8,82	8,40
След 4 часа	17,72	9,26	8,30

Установи се намаляване на общия и на директния билирубин, а също и слабо увеличение на индиректния билирубин на 2-ия час с тенденция към нормализиране на 4-ия час.

Повторното изследване след 40 дни показва следното:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	1,59	0,83	0,76
След 2 часа	1,33	0,64	0,69
След 4 часа	1,25	0,53	0,72

Личи прогресивното намаление на концентрацията на директния билирубин на 2-ия и на 4-ия час, съответно на което се намалява и общият билирубин.

б. С. д., п. з. 538/7636 от 1954 год.

Касае се за холелитиаза със силно проявен иктер. На 17-ия ден от началото на жълтеницата черният дроб се опипва на 2 см под ребрената дъга; Weltmann — 7 спруветки; MacLagan — 34 единици. Касае се за непълно запушване на холедоха.

Промените в билирубинемията след прилагане на дехидрохолата бяха следните:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	27,97	16,00	11,97
След 2 часа	22,28	13,56	8,72
След 4 часа	25,36	17,52	7,84

Личат прогресивното намаление на индиректния билирубин, значителното намаление на директния на 2-ия час и възвръщането му към 4-ия час над изходното ниво. Аналогични са промените и с общия билирубин.

Второто изследване е направено на 30-я ден от началото на жълтеницата.

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	4,58	2,00	2,58
След 2 часа	4,20	1,90	2,30
След 4 часа	3,94	1,94	2,00

Личат прогресивното намаление на общия и на индиректния билирубин и незначителното колебание на директния билирубин.

От тези наблюдения личи, че на 2-ия час след прилагането на дехидрохолата концентрацията на директния билирубин обикновено намалява понякога значително. Такива промени и от такъв размер не се наблюдават почти никога при вирусен хепатит във фазата на жълтеницата. На 4-ия час концентрацията на директния билирубин е равна на изходната — или по-висока, или по-ниска от нея.

Промените в концентрацията на индиректно реагиращия билирубин по-добре показват разликата в резултатите между хепатоцелуларната и механичната жълтеница.

У болни с иктерна форма на вирусен хепатит индиректно реагиращият билирубин обикновено и в по-голям размер се увеличава, като следва увеличението на директния билирубин на 2-ия и на 4-ия час. У болни с механична жълтеница от калкулозен произход се наблюдава обратното — при повечето индиректно реагиращият билирубин се намалява към 2-ия и 4-ия час след прилагането на Decholin.

Резултати при болни с неоплазма на жлъчните пътища и с пълно или непълно билиарно запушване

1. Д. Д. Б., и. з. 467/5666 от 1947 год.

Клиничната диагноза е рак на задстомашната жлеза. Черният дроб се опипва на 6 см под ребрената дъга; РУЕ — 45 мм. Лабораторните изследвания показват данни за непълно запушване на жлъчните пътища.

Промените в билирубинемията под влияние на дехидрохолатите са следните:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	4,89	3,85	1,04
След 2 часа	5,00	3,48	1,12
След 4 часа	4,72	3,50	1,22

Налице е известно намаление на директния билирубин на 2-ия и на 4-ия час след прилагането на Decholin.

2. К. К. Д., и. з. 210/2673 от 1947 год.

Клиничната диагноза е рак на задстомашната жлеза. Черният дроб се опипва на 6 см под ребрената дъга. Лабораторните изследвания показват данни за непълно запушване на жлъчните пътища.

Промените в билирубинемията са следните:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	8,04	6,00	2,04
След 2 часа	8,30	6,10	2,20
След 4 часа	8,04	5,84	2,20

Налице е известно намаление на директния билирубин на 4-ия час в сравнение с концентрацията на 2-ия час.

3. С. М., и. з. 485/7121 от 1953 год.

Клиничната диагноза е рак на задстомашната жлеза със силно проявен иктер. Въпреки това клиничните признаци говорят, че билиарната система не е напълно запушена.

Промените в билирубинемията са следните:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	24,62	16,81	7,81
След 2 часа	22,34	14,44	7,90
След 4 часа	22,80	16,38	6,42

Налице е намаляване на директния билирубин на 2-ия и намаляване на индиректния билирубин на 4-ия час след опита.

Следните болни илюстрират промените в билирубинемията след прилагането на Acidum dehydrocholicum (A. d.) венозно. Диагнозата и при тримата болни е потвърдена при операция или на секция.

4. М. С., 1960 год.

На секция е намерен рак на общия хепатален канал и на холедоха; проходимостта на последния обаче е отчасти запазена.

Промените в билирубинемията, след приложението на A. d. в доза 1 г венозно, бяха следните:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди A. d.	26,52	17,90	9,52
След 2 часа	23,46	15,86	7,62
След 4 часа	24,86	15,24	9,62

Проличава рязкото намаляване на директния билирубин на 2-ия час и по-слабото намаляване на 4-ия час; индиректният билирубин се намалява на 2-ия час и отново се връща до изходната концентрация на 4-ия час.

5. С. Я. М., и. з. 1241/17 126 от 1959 год.

Клиничната диагноза е рак на жлъчния мехур или холедохолитиазис (?). При операция бил установен и рак на задстомашната жлеза — холедохът бил силно стеснен от неопластичната маса и едва пропускал жлъчка. Черният дроб е увеличен с около 2 см, доста плътен и гладък. Слезката не се опипва. Weltmann — 5 епруветки, MacLagan — 35 Е. РУЕ — 91,126 мм.

Промените в билирубинемията след венозното прилагане на А. д. са следните:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди А. д.	6,41	4,26	2,15
След 2 часа	6,98	4,70	2,28
След 4 часа	6,98	4,70	2,28

Проличава известно увеличение на директния билирубин на 2-ия и 4-ия час без промяна в индиректната билирубинемия и без увеличение на общия билирубин за сметка на увеличението на директния билирубин.

6. И. И. Т., и. з. 165/2578 от 1960 год.

Касае се за рак на жлъчния мехур (доказан при операция). Запушването на жлъчните пътища е непълно. Черният дроб се опипва на 2 см под ребрената дъга и е плътен, а слезката е неувеличена. Уробилиноген в урината — нормално съдържание. Weltmann — 6½ епруветки, MacLagan — 43 Е. РУЕ — 46,80 мм.

Билирубинемията показва следните промени:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди А. д.	4,51	2,35	2,16
След 2 часа	4,45	2,23	2,22
След 4 часа	4,45	2,29	2,16

Личи незначителното колебание на директния и индиректния билирубин съответно на немного високата им концентрация в кръвта по начало.

За разлика от промените в билирубинемията на 2-ия и на 4-ия час при вирусен хепатит тук те се изразяват или в спадане на директния и индиректния билирубин, или са незначителни.

При пълно запушване на билиарната система резултатите от обременяването с дехидрохолати се приближават отчасти до тези при вирусен хепатит; при непълното запушване те се отличават от тях по това, че на 2-ия час д. б. и и. б. обикновено се намаляват.

Резултати при хора, преболели отдавна от вирусен хепатит

Възможността да се получи увеличение на директния билирубин в сѐрума под влияние на дехидрохолатите при болни по време на иктерната фаза на хепатита ни подтикна да проверим не би ли могло у хора, които са прекарвали вирусен хепатит преди месеци или години и са вече

без жълтеница и без директна билирубинемия, да се провокира появата на д. б. в кръвта след прилагането на дехидрохолати. Основанията ни за това проучване са същите, които даваме в началото на съобщението. Положителният резултат от едно такова изследване би дал основание то да се приеме като евентуален тест за различаване на нестабилизираната секреторна функция на черния дроб по отношение на билирубина. Такъв тест би бил и средство за доказване на неоздравял още хепатит, като се съди по смущението в обмяната на билирубина.

Повечето от цитираните по-долу болни са преболедували преди различно време от вирусен хепатит или в аниктерна форма на болестта, или в хронифицираща се форма на същата.

1. Ц. С. П., амбулаторно болна.

Преди 4 месеца е абортирала. Преди около $1\frac{1}{2}$ година се лекувала продължително време с инжекции за анемия. Сега се оплаква от отпадналост, намалена работоспособност, намален апетит, понякога диария. Имала е тежест в чернодробната област, особено след нахранване и движение. Обективно се констатира бледост, черният дроб се опипва на 2 см под ребрената дъга, мек и гладък. Слезката се опипва на 1 см под ребрата. Weltmann — 7 епруветки, MacLagan — 52 Е. Хипохромна анемия. Най-вероятно се касае за аниктерно протичане на вирусен хепатит може би в инокулационна форма. Преди изследването билирубинемията беше следната: общ билирубин — 0,56, директен билирубин — 0,00 и индиректен билирубин — 0,56 мг %. След венозното прилагане на Decholin промените в билирубинемията бяха следните:

	о. б.	д. б.	и. б.
Преди Decholin	0,56	0,00	0,56
След 2 часа	0,77	0,20	0,57
След 4 часа	1,08	0,12	0,86

Еднократното изследване на билирубинемията в случая не би дало указание за смущение в секретията на билирубина; преди обременяването има нормална билирубинемия само от индиректен тип.

Обаче обременяването с дехидрохолат се последва от удвояване на концентрацията на общия билирубин и от поява на директен билирубин.

Следователно смущението на обмяната (секретията) на билирубина е било не проявено (латентно). Под влияние на дехидрохолата се провокира директна билирубинемия — израз на нестабилизирана секреторна функция на чернодробната клетка за билирубин — глюкуронида. На 4-ия час се установява и значително нарастване на индиректната билирубинемия вероятно поради временно блокиране на нормалния кръвно-хепатален индиректен билирубинов ток от ретроградния директен билирубинов ток от клетката към кръвта.

Този резултат е в съответствие с клиничната картина.

2. Н. П., амбулаторно болна.

Прекарал остър вирусен хепатит преди около 1 година. Сега се оплаква от тежест в чернодробната област. Обективно — жълтеница няма; черният дроб се опипва на ребрената дъга, леко болезнен; слезката не е увеличена; уробилиногенът в урината е нормален; билирубинурия

Таблица 5

Име. год.	Билирубинемия в мг %			Забележка
	о. б.	д. б.	п. б.	
3. И. И., 1950, амбулаторно болен	0,83 1,20 1,20	0,00 0,50 2,28	0,83 0,70 0,92	Хепатит преди 6 месеца; черен дроб на 2 см под ребрата. Уробилиноген — N; субективни смущения — има диспептични и други прояви
4. Г. Г., 1949, амбулаторно болен	0,20 0,90 1,05	0,00 0,77 0,52	0,20 0,13 0,53	Хепатит преди 1 месец; Weltmann — 7 епруветки, Takata—Ara — (+); уробилиноген — +
5. В. П., 1956, амбулаторно болен	2,10 2,81 3,18	0,14 0,39 0,52	1,86 2,42 2,66	Хепатит преди 1 год.; суб. смущ. — +; черен дроб — +; слезката — +; Weltmann — 8 епруветки; MacLagan — 52,5 E
6. И. И., 1951, амбулаторно болен	1,91 2,35 2,35	0,00 0,32 0,00	1,91 2,03 2,35	Аниктерна форма от 10 дни; черен дроб — +; слезка — +; флок. реакции — +
7. Д. Т., 1950, амбулаторно болен	0,28 0,58 0,71	0,00 0,07 0,20	0,28 0,51 0,51	Хепатит преди 1 год.; субективни смущ. — +; черен дроб — +; слезка — +; уробилиноген — +
8. М. М., 1136, 15 975, 1958	0,52 0,78 0,90	0,00 0,40 0,28	0,52 0,38 0,62	Прекарал хепатит преди 3 месеца. Черен дроб, уробилиноген — N; Weltmann — 6½ епруветки; MacLagan — 54 E.
9. д-р М. Г., амб. болен, 1961	0,90 1,28 1,34	0,00 0,20 0,14	0,00 1,08 1,20	Хепатит през 1942 г., хронифициране? Твс мил.; през 1956 възвръщане на хепатита; черен дроб на 2 см под ребрата; слезката — б. о.; Sgot — 55; Sgpt — 64,5
Изследване след 3 месеца	0,33 0,71 1,02	0,00 0,14 0,20	0,33 0,57 0,92	
10. д-р Е. С., амб. болен, 1960	1,42 2,80 3,05	0,00 0,14 0,20	1,42 2,66 2,85	Хепатит преди 3 мес., черен дроб — на 1 см под ребрата; слезка — (—); Weltmann — 6½ епруветки; MacLagan — 42 E; уробилиноген — +
11. Д. Д. Г., 919/15 707, 1960	0,52 0,96 0,77	0,00 0,26 0,00	0,52 0,70 0,77	Хроничен хепатит: хепатоспленомегалия; Weltmann — 7 епруветки; MacLagan — 47 E, уробилиноген — N или слабо +
12. В. В. М., 1166/19 311, 1960	0,52 0,52 0,71	0,00 0,00 0,20	0,52 0,52 0,51	Хепатит преди 2 год.; суб. смущения — +; черен дроб — на 4 см под ребрата; слезка — +; уробилиноген — N; Weltmann — 6 епруветки; MacLagan — 37 E.

липсва; флокулационните реакции са нормални. Билирубинемия — 0,62 мг % (само от индиректен тип).

След обременяването с Decholin промените в билирубинемията са:

	о. б.	д. б.	п. б.
Преди Decholin	0,62	0,00	0,62
След 2 часа	1,73	0,90	0,83
След 4 часа	1,09	0,21	0,88

Следователно 2 часа след обременяването в серума се намира голямо количество директен билирубин, както преди опита липсва. За същото време общата билирубинемия се увеличава повече от $2\frac{1}{2}$ пъти. Индиректната билирубинемия показва прогресивно увеличение на 2-ия и на 4-ия час.

Явно е, че се касае за провокирана директна билирубинемия, за сметка на която се увеличава и общата такава.

Еднократното изследване на билирубинемията, което показва общ и само индиректен билирубин — 0,62 мг %, не би позволило да се направи извод, че билирубиновата секреция е смутена.

Обременяването с дехидрохолат обаче разкрива латентно протичащото смущение. Секрецията на билирубина у болния не е възстановена. В съответствие с клиничната картина този резултат би могъл да се тълкува като израз на неоздравял още хепатит.

Аналогични са и резултатите при следните болни (табл. 5).

Това са част от наблюденията ни върху провокираната директна билирубинемия у хора, които са прекарвали вирусен хепатит; в момента на изследването при тях не се установява налична такава, а само незначително количество на директен билирубин.

И при тези болни отново проличава изтъкнатото по-горе, че появата на директен билирубин в серума не става за сметка на индиректно реагиращия билирубин, тъй като последният не само че не намалява, а обратно — винаги нараства. Именно по това тези болни се различават от болните с механична жълтеница.

Съгласно казаното в увода за мотивировката на изследването ни тези резултати трябва да се схващат като признак на нестабилизирана още пигментна обмяна в черния дроб.

Резултатите от този тест често съвпадат с клиничната картина. Понякога обаче те надхвърлят значимостта на другите реакции, с които се изследва функцията на черния дроб.

Обсъждане на резултатите

Ендогенният билирубин е субстанция без физиологично значение. Той е токсичен продукт. Ядреният иктер е последствие на токсичното въздействие на дифузибелната фракция на неконюгирания билирубин (43, 44, 45, 46, 47, 48 и др.). Чрез конюгиране на билирубина с глюкороновата киселина: 1) билирубинът става нетоксичен и 2) става разтворим (под формата на билирубин—глюкоронид) и така може да се отдели от тялото. По този начин организмът се освобождава от него. Процесът на

глюкуроконюгацията на билирубина може да се схваща като процес на дезинтоксикация в широк смисъл на думата.

При нашия опит ние изследвахме промените в концентрацията на ендогенния билирубин. Всяка молекула от ендогенния билирубин има живот в кръвта около 100 минути. Този живот лесно се определя по формулата на Crosby:

$$M = PL,$$

където M е общото количество на билирубина в плазмата в даден момент, P е количеството на билирубина, който се включва в циркулацията за 24 часа, и L е средната продължителност на живота на билирубина в кръвообращението.

Ако от 1 г хемоглобин се получават 35 мг билирубин и за 24 часа се разграждат 6,25 г хемоглобин, тогава P ще бъде равно на 220 мг билирубин.

Ако човек с телесно тегло 70 кг има циркулаторен плазмен обем 3000 мл при средна концентрация на билирубина 0,5 мг %, тогава M ще бъде равен на 15 мг.

$$L = \frac{M}{P} = \frac{15}{220} = 0,07 \text{ дни} = \text{около } 100 \text{ минути.}$$

Този ток от 15 мг билирубин, който се подновява за около 100 минути и се секретира от черния дроб с жлъчката, бива посрещан от инжектирания венозно дехидрохолат в чернодробната клетка. Ако се инжектират венозно 1—2 г дехидрохолат, последният компетитира на този билирубин, тъй като има по-висок депурационен клирънс от него (49). При нормални условия 1 и 2 грама дехидрохолат не се отразяват върху задръжката на ендогенния билирубин в кръвта — концентрацията на последния не се мени, както не се мени и типът на реакцията на van D. Bergh. Това значи, че компетитивният ефект се проявява хепатоцелуларно, а не прехепатално (във и пред синусоидалния полюс на чернодробната клетка); в противен случай би следвало билирубинемията да нарасне и да остане от индиректен тип. Тя обаче не се мени, което показва, че кръвно-хепаталният депурационен клирънс на билирубина не се мени пряко под влияние на дехидрохолатите. Макар и проявен хепатоцелуларно, компетитивният ефект на дехидрохолата не може да превиши функцията на мембраната на чернодробната клетка и да задържи суфициентно своя ендоцелуларен билирубин; затова в кръвта на здрави хора не се установява директен билирубин.

Ако обаче мембраната на чернодробната клетка е с променен пермеабилитет (както е при вирусен хепатит), след прилагането на дехидрохолатите (като следствие от ендоцелуларния компетитивен ефект върху директния билирубин на клетката) директния билирубин преминава от клетката в кръвта — директната билирубинемия нараства.

При болни с механичен иктер и непълно запушване на билиарната система това не се наблюдава. При тях дори директната билирубинемия намалява след прилагането на дехидрохолатите.

В този смисъл нашите наблюдения показват, че прилагането на дехидрохолатите в доза 1—2 грама венозно може да се използва като

тест за разкриване на латентно протичаща нестабилна обмяна на ендогенния, респективно ендоцелуларния билирубин. Този тест представлява допълнителен метод за разкриване увреждането на паренхима на черния дроб.

Промените в билирубинемията (ендогенна и екзогенна) са били обект на множество изследвания с цел да се докаже евентуално чернодробно увреждане. Известни са в това отношение тестовете на Мясников с глюкоза, на Евзеров с атропин, на Вольтинский с витамин С, на Mattei, на Campeanu (50), на Gydell (51) и на други с никотинова киселина, на Rich и на Фъртунов (52) с натриев салицилат за клиничното значение на промените на билирубинемията под тяхно влияние.

Напоследък се търсят смущения в билирубиновата секреция, като се изхожда от откритието на Billing, Cole, Lathe и други посредством определянето активността на глюкоронилтрансферазата при обременяване с ментол (53, 54), ацетанилид (M. Vest), ортоаминофенол (Grodsky), витамин К и пр.

Опитите на Bollman (55) и тези на Schachter (22, 23) за изясняване диагностичното значение на пигмент I и пигмент II (моно- и диглюкурониди на билирубина) при различните форми на жълтеницата не са довели до съществени резултати.

Опитите на Wespi (56), на Werner (57), на Bittorf и Riessbeck (58) за интравазално превръщане на индиректния билирубин в директен с помощта на дехидрохолати не са потвърдени; обратно, те се считат за опорочени технически (1).

Аналогични на нашите резултати при механична жълтеница (след венозно приложение на Decholin) са наблюдавани в миналото и от Finsler, Adler, Boyce и др.; констатирано е намаляване на билирубинемията. Наблюденията при хепатит са дали противоречиви данни. Обаче системни наблюдения върху ефекта на дехидрохолатите при различни форми на жълтеница и специално върху билирубинемията не ни са известни.

Напоследък Lang (3) е използвал за функционален чернодробен тест свойството на Decholina да инхибира по пътя на конкуренцията секрецията на бромсулфалеина от черния дроб, ако двете субстанции се впръскат едновременно. И тук, както и при билирубина този конкуритивен ефект е проявен ендоцелуларно. Неговите резултати са много по-добри в сравнение с тези на класическите методи за провеждане на BSP тест.

Свойството на дехидрохолатите да конкуритират и на билиграфина е намерило известно приложение в рентгеновата диагностика на хепато-билиарната система.

Ще се спрем накратко върху пробата на Bergmann—Eilbott.

Този тест се основава на факта, че ако обременяването с екзогенен билирубин в доза 1 мг/кг телесно тегло покаже задръжка на багрилото над 50%, това говори за хепатоцелуларно увреждане, респективно за невъзможността на чернодробната клетка да усвои в съответна скорост екзогенния билирубин.

Независимо от това, че пробата е технически неудобна, скъпа и не може да се прилага при жълтеници, тя е и методологично неточна:

1. Част от инжектирания билирубин се разпределя в „билирубиновото пространство“, като късно и само отчасти стига за секрция; тази загубена част от инжектирания билирубин прави изследването неточно.

2. При пробата на Bergmann чернодробната клетка е обременена така да се каже „отвън“ с билирубин, т. е. от страна на кръвта. В случая се търси доколко клетката е в състояние да поеме от циркулиращата кръв екзогенния билирубин и да го включи за секрция. Пробата следователно определя първата фаза от секрцията на билирубина — усвояването на билирубина от чернодробната клетка.

При нашите опити чернодробната клетка е обременена функционално, т. е. „отвътре“. Тук се търси доколко ендогенният и ендоцелуларен билирубин—глюкуронид = директен билирубин в нея може да бъде суфициентно и стабилно задържан от мембраните ѝ при условията на конкуренция с натриев дехидрохолат.

С други думи, опитът на Bergmann—Eilbott поставя чернодробната клетка до известна степен в пасивно положение по отношение на билирубин—глюкуронида в нея. Опитът пренебрегва факта, че билирубинът е вещество със секреторен праг от черния дроб, и за да се усвои от кръвта клетката на черния дроб, трябва да бъде десатурирана предварително от намиращия се в нея билирубин - глюкуронид. При нашия опит степента на секрция на чернодробната клетка за нейния билирубин—глюкуронид е от основно значение за резултата от изследването. Тук се търси главно втората и съществена фаза в елиминирането на билирубина.

При опита на Bergmann се търси ретенция на екзогенния билирубин. При нашия опит се търси степента на регургитирането в кръвта на директния ендогенен и ендоцелуларен билирубин (основен патогенетичен механизъм при хепатитната жълтеница).

Ще се спрем и върху интересните опити на Klatskin (42). При бавна венозна инфузия (в течение на 20—60 минути билирубинът се вкарва в доза 15 мг/кг телесно тегло) у здрави хора и у хора с чернодробна цироза (със или без жълтеница) се наблюдава следното: 1) и при здравите, и при циротиците се установява еднакво бързо нарастване на концентрацията на общия билирубин в кръвта, но с по-бърза плазмена депурация у здравите; 2) в кръвта на здравите хора се появява директен билирубин, а в кръвта на циротиците преекзистентната директна билирубинемия нараства; 3) при циротиците нарастването на директния билирубин е пропорционално по-значително в сравнение с провокираната директна билирубинемия у здравите хора; 4) и при двете групи се установява, че максималната концентрация на общия билирубин се появява $\frac{1}{2}$ —1 и повече часа преди максимума на провокираната у здравите и нарасналата у циротиците директна билирубинемия.

Това значи, че в течение на 1 или повече часа става задръжка на индиректния билирубин на кръвта, който идва за елиминиране.

Тези резултати могат да се интерпретират така: нормално в кръвта има общо около 15 мг билирубин, който циркулира всеки момент и който трябва да се отдели навън от тялото за около 100 минути. Това е физиологичният капацитет на депурация на ендогенния билирубин от чернодробната клетка. Хората при опита на Klatskin са обременени с по

70.15 мг=1050 мг билирубин (ако приемем, че те са имали телесно тегло по 70 кг). Следователно за половината от времето, за което нормално от кръвта се отделя 15 мг билирубин (инфузията е траела 2(1)—6(1) минути), в кръвта попада около 1000 мг билирубин. Това количество билирубин при нормална чернодробна дейност може да се отдели за около 115 часа. Всичко това означава, че при такава метода се създава огромно натоварване на цялата обмянна функция на черния дроб за билирубина.

От друга страна, при хората и от двете групи усвояването от чернодробната клетка на билирубина (който е въпъскан венозно) е станало за еднакво време, тъй като общият билирубин е достигнал за едно и също време своя максимум. Поради това че максимумът на общия билирубин е далеч по време пред този на директния билирубин, следва щото най-напред нараства индиректния билирубин, като доста късно след това и директния билирубин. Това може да се обясни така: чернодробната клетка е наситена и преситена от огромно количество пигмент, който трябва да се превърне в билирубин—глюкуроинид; тази активирана нейна дейност временно блокира и забавя депурацията на кръвта от идващия в значително количество ендегенен билирубин; поради това в кръвта се задържа индиректния билирубин и съответно на това нараства общият билирубин, който след време достига своя максимум. С течение на времето мембраната на чернодробната клетка става инсуфициентна да задържа изцяло в клетката своя конюгиран с глюкуроновата киселина билирубин и част от него се връща в кръвта. По този начин трябва да се обясни провокираната директна билирубинемия у здравите хора и у хората с цироза. Така трябва да се обясни и по-късно настъпващият максимум на директната билирубинемия.

Не може да се допусне, че в тези случаи става регургитация на директен билирубин от билиарните каналикули дори ако те имат преки комуникационни връзки с чернодробните синусоиди. Такова предположение не може да обясни увеличението на индиректния билирубин, а още повече неговото увеличение преди това на директния билирубин, като се има предвид, че оттичането на жлъчката е свободно (касае се за здрави хора или за такива, у които няма препятствие в жлъчните пътища). Това предположение не може да се обясни и поради факта, че докато кръвната депурация от билирубина става относително по-бавна — за около 100 минути, то включването на билирубина в синусоидалния полюс, метаболизирането му и секрецията му в жлъчката се извършват за много кратко време — може би само 30—40 секунди (по данни на Hanzon). При тези условия в билиарната система ще е налице изключително високо съдържание на конюгиран билирубин за съвсем кратко време; а ако регургитацията на последния ставаше оттам, тогава максимумът на директната провокирана или нараснала билирубинемия трябваше да изпреварва по време максимума на увеличението на индиректния билирубин в кръвта, нещо, което не се наблюдава.

Тези наблюдения са в подкрепа на нашето предположение, Компетитивният ефект на дехидрохолатите върху ендоцелуларния билирубин, а също и нестабилизирианият трайно насочен пермеабилитет на мембраните на чернодробната клетка за него могат да предизвикат по съвкупност

на действието си връщане на този билирубин в кръвта. Както личи от изследванията на Klatskin, дори при здрав черен дроб, но при липса на директен билирубин в кръвта преди опита масивното натоварване на функцията на глюкуроконюгация и на секрецията му може да доведе до инсуфициентен пермеабилитет на мембраните на чернодробните клетки.

Известно е, че мембраните на стените на чернодробните клетки към синусоидалния и билиарния полюс имат свойството на висока пропускливост (17), че порите на тези мембрани към синусоидалната стигат до диаметър 2 микрона (59), че тук, както и на билиарния полюс се развиват сложни ензимни реакции, свързани с пропускливостта и влияещи обратно върху нея (61), а също и придружени с изразходване на енергия за този процес (60). Тези мембрани не са стабилно образувание, а се менят динамично, като приспособяват функцията си на пропускливост в зависимост от условията вътре в клетката и в околната ѝ среда (63, 64, 65, 66, 67, 68). Обратно, процесите на концентрацията в клетката са основа и на секреторната ѝ дейност; от друга страна, те са израз на активни процеси в клетъчната мембрана (1, 11, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81 и др.). В тези установени с голяма вероятност факти се крие в подробности обяснението на получените от нас резултати.

Значението на резултатите от нашите наблюдения се изразява в следното:

1. Посочени са разликите в промените на билирубинемията под влиянието на дехидрохолатите при здрави хора, при болни от вирусен хепатит в различни стадии на болестта и при различни видове механична жълтеница.

2. Потвърждава се обстоятелството, че дехидрохолатите (*in vivo* и интравазално) не променят концентрацията на индиректния билирубин у здрави хора, а също и у хора с постхепатитна хипербилирубинемия и хемолитична жълтеница.

3. Практическото значение на резултатите от нашите наблюдения се заключава в това, че с помощта на този тест може да се разкрие латентно протичане на нестабилна пигментна обмяна на черния дроб. С помощта на този тест е възможно да се разпознаят: а) някои форми на вирусния хепатит в предиктерния им период; б) някои аниктерно протичащи форми на вирусния хепатит; в) наличие на неоздравял още хепатит в реконвалесцентния стадий на болестта, при хронифициране и др.; г) постхепатитна хипербилирубинемия.

Това са болни със слаба форма на жълтеница или без такава. При тях директен билирубин в кръвта обикновено не се установява или само в нищожна концентрация. Възможността при тези болни да се предизвика директна билирубинемия или да се увеличи наличната дотогава директна, макар и незначителна билирубинемия, позволява да се направи изводът, че се касае до увреждане на паренхима на черния дроб, поне що се отнася до пигментната обмяна на черния дроб.

Подходящи за изследване са най-вече болните без спонтанна директна билирубинемия; положителният резултат от теста при тях ще покаже аниктерен хепатит, неоздравял или предиктерен период на болестта.

Болните с налична преекзистентна директна билирубинемия са фактически болни с неоздравял активен процес; при тях размерът на повишението на директния билирубин ще покаже степента на това смущение.

Дори да предположим, че в получаването на положителния резултат от този тест играят роля фокалните некрози в паренхимата и че от областта в тях или около тях става връщането на директния билирубин, това не ще промени неговото значение. Положителният тест — поява или нарастване на директния билирубин в кръвта, ще означава хепатоцелуларно засягане (анатомично или функционално или двете едновременно).

Тестът има ограничено значение за различаването на механичен от хепатоцелуларен иктер. Все пак намалението на директния билирубин на 2-ия и на 4-ия час или само на 2-ия е явление, което се наблюдава при непълната механична задръжка на жлъчката.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bizard G., Vanlerenberghe J.: J. Physiol. (Paris), 13, 1956, 207—364. — 2. Delcourt A., Domb A.: J. Physiol., 48, 1956, № 3, 494—497. — 3. Lang N.: Klin. Wschr., 37, 1959, № 17, 931—933. — 4. Driller W. F., Petzel H.: Acta Hepatosplenologia, 7, 1960, № 1, 24—31. — 5. Lemaire A., Mousset E.: Münch. med. Wschr., 1958, № 13, 1144, № 32, 1192. — 6. Akagi Z.: Hiroshima J. med. Sci., 3, 1955, 176 (реф.). — 7. Prohaska E.: Wien. Ztschr. inn. Med., 41, 1960, № 4, 130—134. — 8. Мозгов И. Е.: Фармакология, 1952. — 9. Ritter U.: Ärztl. Wschr., 1959, № 15, 288—291. — 10. Baumgärtel T.: Physiologie und Pathologie des Bilirubinstoffwechsels als Grundlagen der Iktusforschung, 1950. — 11. Cameron G. R.: Brit. med. J., 5070, 1958, 535—543. — 12. Kühn H. A., Beck K.: F. Deppegaströenterologia (Basel), 90, 1958, 101—106. — 13. Brugsch Th.: Zeitsch. ges. inn. med., 10, 1955, № 19, 893—895; № 20, 941—945. — 14. Schmidt H. A. E.: Klin. Wschr., 1959, № 7, 335—347. — 15. Siede W., Klamp A.: D. Med. Wschr., 85, 1960, № 9, 333—341. — 16. Neubauer H.: Klin. Wschr., 1926, № 26, 1065. — 17. Bolk F.: Leber (Handb. der allg. Pathol. — Büchner и др.), т. III, ч. II, 1960. — 18. Billing B. H., Lathe G. H.: Am. J. med., 1958, 24, 111. — 19. Billing, B. H., Cole P. G., Lathe G. H.: Biochem. J., 1957, 65, 774 (реф.). — 20. Cole P. G., Lathe G. H., Billing B. H.: Biochem. J., 1954, 57, 514 (реф.). — 21. Fallot P.: Rev. int. Hepatol., 1958, № 5, 303. — 22. Schachter D.: J. Labor. a Clin. med., 53, 1959, № 4, 557—562. — 23. Schachter D.: Science, 126, 1957, 507. — 24. Schmid R.: Rev. int. Hepatol., 1958, № 5, 325. — 25. Schmid R.: Science, 121, 1956, 76—77. — 26. Schmid R.: Helv. med. acta, 1957, 24, 273. — 27. Talafant E.: Nature, 178, 1956, № 2, 312. — 28. Kühn H.: Ärztl. Forsch., 1948, 2, 389. — 29. Kühn H.: Beitr. Path. anat., 109, 1947, 589. — 30. Kühn H.: Acta Hepatosplenologica, 7, 1960, № 3, 129—141. — 31. Kühn H.: Gastroenterologia, 90, 1953, 101—105. — 32. Kühl H.: Ztschr. ges. inn. med., 115, 1950, 371—385. — 33. Sherlock S. и др.: Rev. med. chir. des maladies, 34, 1959, № 4, 181—190. — 34. Schulze G., Stierspitz J. Y.: Dtsch. arch. klin. med., 206, 1960, № 2, 133—139. — 35. Hoppe-Seyler: Bd. V, 1953. — 36. Moncke C.: Medizinische, 1953, 1036. — 37. Moncke C.: Ztschr. inn. med., 1952, № 7, 999. — 38. Baikie A. G.: Scot. med. J., 1957, 359 (реф.). — 39. Klatskin G., Drill V. A.: J. Clin. invest., 1950, 29, 660. — 40. Nicolaj P.: Min. med., 51, 1960, № 5, 144—147. — 41. Zieve L., Hill E. и др.: J. Labor. a clin. med., 1951, 38, 446 (реф.). — 42. Tisdal W. A., Klatskin G. и др.: Amer. J. med., XXVI, 1959, № 2, 214—222. — 43. Bamather F. и др.: Rev. int. Hepatol., X, 1960, № 1, 3—34. — 44. Claireaux A. E.: Brit. med. J., 1960, № 5185, 1528—1534. — 45. Fanconi G.: Schw. med. Wschr., 1958, № 51, 1275. — 46. Küster F., Dortmann A.: D. med. Wschr., 1958, 28, 1193. — 47. Neimann N., Pierson M.: Rev. int. Hepatol., 1960, № 2, 259—316. — 48. Hoffman H. N., Whitcomb F. F., Butt H. R. и др.: J. Clin. invest., 39, 1960, № 1, 132—142. — 49. Fauvert R., Benhamou J. P., Loverdo A.: Rev. int. Hepatol., VIII, 7, 1958. — 50. Campeanu S., Campeanu L.: Münch. med. Wschr., 102, 1960, № 4,

- 169—173.—51. Gyddell K.: Acta med. scand., Б, 1958, 9—27.—52. Фъртунов П.: Чернодробна цироза.—53. Beck K., Beck E.: Acta Hepatosplenologica, 7, 1960, № 3, 155—159.—54. Beck K., Kinnin B.: Klin. wscr., 38, 1960, № 9, 428—433.—55. Bollman J. L.: Hepatitis frontiers: Симпозиум, Болница Х. Форд, Бостон, 1957.—56. Wespi: Klin. Wscr., 14, 1953, 1820—1821.—57. Werner L.: Münch. med. wscr., 90, 1943, 267—268.—58. Bittorf A., Riessbeck K. H.: Dtsch. Gesundheitswes., 2, 1947, 412—414 (цит. по Baumgärtner).—59. Aslworth C. F., Sanders E.: Amer. J. Path., 37, 1960, № 3, 343—356.—60. Park C., Reinwein D. и др.: Amer. J. med., 26, 1959, № 5, 674—684.—61. Габелова Н. А.: Биофизика, 4, 1959, № 6, 759—763.—62. Novicoff A. B., Essner E.: Amer. J. med., XXIX, № 1, 102—131.—63. Eger W.: Zbl. allg. patol. K. patol. anat., 91, 235, 1954.—64. Eger W.: Ärztl. Forsch., 4, 34, 1950.—65. Eppinger H.: Die Leberkrankheiten, 1937; die Hepatobilenalen Erkrankungen, 1920; die Permeabilitätspathologie.—66. Bladergroen W.: Physikalische Chemie in Medizin und Biologie, 1949.—67. Netter H.: Theoretische Chemie, 1959.—68. Lipp W.: Wien. klin. wscr., 1959, № 35, 666—671.—69 (впж № 13).—70. Hanson V.: Acta Physiol. scand., 28, 101, 1952 (по 1).—71. Netter H.: D. med. wscr., 1958, № 10, 364—370.—72. Скакун Н. П.: Врач. дело, 1958, № 6, 597.—73. Скакун Н. П.: Булл. эксп. биол. и мед., 1958, № 482.—74. Hampton J. C.: Acta anat., 32, 1958, 262.—75. Насонов Д. Н., Александров В. Я.: Реакция живого вещества внешние воздействия, 1940.—76. Макаров П. З.: Основы цитологии, 1953.—77. Vanlerenberghe J.: Rev. int. hepatol., IX, 1959, № 6, 497—540.—78. Siekevitz P.: Ciba Foundation Symposium on the regulation of the cell Metabolism, 1959, 17—49.—79. Pohl W.: Münch. med. Wscr., 1958, № 8, 334—339.—80. Gibitz H.: W. klin. Wscr., 1959, 661—666.—81. Popper H., Schaffner F.: Die Leber. Struktur und Funktion, 1961.—82. Dioguardi N., Secchi G. S.: Acta vitaminologica, 1960, № 4, 145—166. 83.—Fouvert E. R.: Gastroenterology, 37, 1959, 603—616.—84. With T. K.: Biologie der Gallenfarbstoffe, 1961

ВЫСШИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ—ВАРНА

Кафедра профилактики внутренних болезней

Заведующий кафедрой: доцент д-р Ал. Станчев

ВЛИЯНИЕ ДЕГИДРОХОЛАТОВ НА БИЛИРУБИНЕМИЮ

Ал. Станчев

РЕЗЮМЕ

Дегидрохолаты (Decholin, Ac. dehydrocholicum) являются энергичными гидрохолеретиками. Под их влиянием у здоровых людей и у больных, у которых печеночный паренхим не затронут, билирубинемия не изменяется; у людей, имеющих только индиректную гипербилирубинемия, последняя остается почти неизменной или нарастает мало. У всех этих больных директной билирубинемии не получается.

У больных с активным вирусным гепатитом дегидрохолаты, примененные внутривенно в дозах 1—2 г, вызывают повышение директного билирубина на втором часу их применения вместе с увеличением или без него индиректного билирубина.

У больных с неполной механической закупоркой желчных путей директная билирубинемия под влиянием дегидрохолатов на втором часу обыкновенно уменьшается. Иногда у людей, переболевших вирусным гепатитом несколько месяцев или даже лет тому назад, но в настоящий момент без желтухи или с абсолютно нормальной (только индиректного типа)

билирубинемией, под влиянием дегидрохолатов может быть спровоцирована Директная билирубинемия на втором часу после их применения.

Это явление нужно понимать как выражение нестабилизированной секреторной функции печеночной клетки в отношении ее билирубина (директный билирубин, билирубин-глюкуронид). В этом смысле эти результаты могут быть использованы, как основа теста для определения латентно протекающего повреждения печеночной паренхимы, а также как данная, говорящая о невылеченном гепатите.

Провокация или увеличение директной билирубинемии обуславливается комплексным воздействием: 1) конкуретивного эффекта дегидрохолатов на гепатобилиарную депурацию эндоцеллюлярного билирубина; 2) нестабилизированного пермеабилитета мембран печеночных клеток для их директного билирубина и 3) активированного гидрохолереза.

HIGHER MEDICAL INSTITUTE — VARNNA

Chair of Propedeutics of Internal Diseases

Chief of the Chair: docent Al. Stanchev, M. D.

THE EFFECT OF DEHYDROCHOLATES ON BILIRUBINEMIA

Al. Stanchev

SUMMARY

It is pointed out that the dehydrocholates (Decholin, dehydrocholic acid) are powerful hydrocholeretic substances. The bilirubinemia in healthy and sick individuals with unaffected hepatitis parenchyma is not changed under their influence; in subjects with exclusively indirect hyperbilirubinemia the latter remains almost completely unaltered or it is increased but slightly. Direct bilirubinemia does not occur in any of these patients.

In cases with active infective hepatitis, the dehydrocholates, applied intravenously in dosage 1-2 gr, cause augmentation of the direct bilirubin on the second hour following administration, with or without increase of the indirect bilirubin.

In patients with partial mechanical obliteration of the bile routes, the direct bilirubinemia usually decreases under the influence of dehydrocholates on the second hour.

Occasionally, in patients which have been ill with infective hepatitis a month or a year previously, but in the actual moment are free of jaundice and with exclusively normal bilirubinemia (of the indirect type only), a direct bilirubinemia may be provoked under the effect of dehydrocholates on the second hour after their application. This phenomenon should be considered as manifestation of instabilized secretory function of the hepatic cell as regards its own bilirubin (direct bilirubin, bilirubin-glucuronide). In this respect these results could be used as the basis of a test for detecting the la-

tently developing disorders of the liver parenchyma, respectively for unhealed hepatitis.

The provocation or increase of the direct bilirubinemia is conditioned by the complex influence: firstly, of the competitive effect of dehydrocholates on the hepatobiliar depuration of the endocellular bilirubin, secondly, by the unstabilized directed permeability of the hepatic cells' membranes with view to their direct bilirubin and thirldly by the activied hydrocholeresis.