

Архив журнала

## Вопросы медицинской химии

*ISSN 0042-8809*

1985

**Внимание!** Распознавание текста проведено в автоматическом режиме для облегчения работы поисковых систем. Будьте внимательны при копировании, возможны ошибки и неточности. Используйте сканированный графический вариант.

Archive of journal

## Voprosy meditsinskoi khimii

*ISSN 0042-8809*

1985

**Attention!** OCR has been performed automatically for search engines only. Be careful when copying, errors are possible. Use scanned picture as standard.

<http://pbmc.ibmc.msk.ru>

ТОМ XXXI

ВЫПУСК 5

СЕНТЯБРЬ — ОКТЯБРЬ

Двухмесячный научно-теоретический журнал

Основан в 1955 г.

ВОПРОСЫ  
МЕДИЦИНСКОЙ  
ХИМИИ



МОСКВА. МЕДИЦИНА. 1985



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор С. С. ДЕБОВ

В. И. МАЗУРОВ (зам. главного редактора), Т. Т. БЕРЕЗОВ, Е. Н. ГЕРАСИ-  
МОВА, В. З. ГОРКИН, И. Б. ЗБАРСКИЙ, А. Н. КЛИМОВ, Б. Ф. КОРОВКИН,  
Л. А. ЛОКШИНА, В. Н. ОРЕХОВИЧ, Л. Ф. ПАНЧЕНКО, М. Ш. ПРОМЫСЛОВ,  
Е. Л. РОЗЕНФЕЛЬД, Ю. А. РОМАКОВ (ответственный секретарь), В. А. САКС,  
С. Е. СЕВЕРИН, В. Б. СПИРИЧЕВ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

БАЕВ А. А. (Москва)  
БЕЛИЦЕР В. А. (Киев)  
БЫЧКОВ С. М. (Москва)  
КОНСТАНТИНОВ А. А. (Хабаровск)  
КУДРЯШОВ Б. А. (Москва)  
ЛЯХОВИЧ В. В. (Новосибирск)  
ПАСХИНА Т. С. (Москва)

ТРОИЦКИЙ Г. В. (Симферополь)  
ТАРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)  
ТЯХЕПЫЛЬД Л. Я. (Тарту)  
УТЕВСКИЙ А. М. (Харьков)  
ШАПОТ В. С. (Москва)  
ЯКОВЛЕВ Н. Н. (Ленинград)  
ЯСАЙТИС А. А. (Вильнюс)

Адрес редакции журнала:

Москва, Солянка, 14

АМН СССР

Тел. 297-16-44

Зав. редакцией Л. А. Фирсова

1983

А. Д. Тамаркина, Е. С. Деминцева, Н. И. Крылова

## ЭНЗИМОДИАГНОСТИКА МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ

Сектор клинической биохимии филиала по разработке готовых лекарственных средств  
НИИ по биологическим испытаниям химических соединений, Москва

Несмотря на сравнительно успешный опыт использования ряда энзимологических тестов в гепатологии [1—3], клинико-лабораторная практика в этой области имеет пока известные ограничения, так как не решает все задачи дифференциальной диагностики заболеваний печени. Так, активность сывороточных трансаминаз (АСТ и АЛТ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ) и некоторых других ферментов повышается при паренхиматозных повреждениях; изменение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), лейцинаминопептидазы (ЛАП) и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы ( $\gamma$ -ГТ) наблюдается при патологии желчевыводящих путей; уменьшение активности холинэстеразы (ХЭ) часто отражает снижение белково-синтетической функции печени.

Надежность и чувствительность энзимологического исследования при заболеваниях печени повышаются при комплексной оценке различных индикаторных сывороточных ферментов и выявлении количественных и качественных особенностей энзимограммы при различных типах патологии. Такого рода исследования уже проводятся в гепатологии [6], однако в отечественной практике пока отсутствуют единые тактические принципы энзимодиагностики, а также недостаточно используются критерии и выводы энзимологического анализа, которые важны для дифференциальной диагностики заболеваний печени. Исходя из этого, целью настоящей работы являлась разработка, апробация в клинике и оценка дифференциально-диагностической ценности энзимологической гепатологической программы, включающей комплексное определение 7 сывороточных ферментов — АСТ, АЛТ, ГДГ, ЩФ,  $\gamma$ -ГТ, АХЭ (ацетилхолинэстераза) и БХЭ (бутирилхолинэстераза).

## Методика

Представлены результаты энзимологического обследования 24 больных с механической желтухой неопухолевого и опухолевого генеза. Из них 15 человек 36—73 лет включены в 1-ю группу. У этих больных механическая желтуха была обусловлена холедохолитиазом (у 11 больных), стриктурой гепатико-

холедоха (у 1), псевдодубулярной формой хронического панкреатита (у 1), абсцессом подпеченочного пространства (у 1), стенозом фатерова соска, стриктурой ХДА (у 1). У 9 больных (2-я группа) в возрасте 42—73 лет механическая желтуха имела опухолевой генез [у 3 больных — опухоль области ворот печени, у 3 — рак общего желчного и (или) печеночного протоков, у 3 — опухоль головки поджелудочной железы].

У 13 из 15 больных 1-й группы и у 8 из 9 больных 2-й группы диагноз был подтвержден или уточнен при оперативном вмешательстве. У остальных 3 больных диагноз основывался на данных прямого контрастирования желчных протоков и эхолакации, а также на результатах биохимического исследования.

Среднее содержание билирубина в крови составляло в 1-й группе: общего  $5,74 \pm 1,33$  мг%, прямого  $3,32 \pm 0,88$  мг%; во 2-й группе —  $12,24 \pm 3,85$  и  $7,26 \pm 2,13$  мг% соответственно. Энзимологическое обследование больных проведено при поступлении или непосредственно перед операцией. У части больных до операции выполняли повторные исследования для уточнения клинического диагноза. Исследование активности 7 указанных ферментов проводили на основании методических рекомендаций фирмы «Boehringer» (Финляндия) оптимизированными стандартными кинетическими методами на автоанализаторе ГР-9. Для определения активности ХЭ использовали 2 субстрата — ацетилтиохоллин йодид (АХЭ) и бутирилтиохоллин йодид (БХЭ). Активность ферментов выражали в международных единицах на 1 л сыворотки крови (МЕ/л). Для определения нормальных показателей активности указанных ферментов исследовали сыворотку 60 здоровых доноров.

## Результаты

Средние показатели активности ферментов в обеих группах больных с механической желтухой представлены в табл. 1.

По нашим данным, энзимограммы при этом типе печеночной патологии отличались выраженными изменениями активности всех исследованных ферментов. При сопоставлении с нормальными показателями все обнаруженные изменения активности в обеих группах были статистически значимыми (для большинства ферментов  $P < 0,001$ ). При сопоставлении же показателей 1-й и 2-й групп отмечали тенденцию к некоторым качественным различиям энзимограмм: при желтухе опухолевого генеза более зна-

Средние величины активности сывороточных ферментов ( $M \pm m$ , в МЕ/л) у больных с механической желтухой

Группа обследованных	АСТ	АЛТ	АХЭ	БХЭ	$\gamma$ -ГТ	ЩФ	ГДГ
1-я (механическая желтуха неопухолевого генеза, $n=15$ )	$62,2 \pm 8,2$	$85,3 \pm 9,7$	$2245 \pm 185$	$5553 \pm 452$	$451,6 \pm 115,8$	$1178 \pm 221$	$30,6 \pm 10$
2-я (механическая желтуха опухолевого генеза, $n=9$ )	$132,1 \pm 37,2$	$107,4 \pm 28,9$	$1710 \pm 258$	$4170 \pm 680$	$389,1 \pm 141,8$	$1301 \pm 354$	$36,4 \pm 10,6$
Контрольная (доноры, $n=60$ )	$20,0 \pm 1,3$	$11,1 \pm 1,2$	$3673 \pm 98$	$7682 \pm 190$	$18,6 \pm 1,7$	$152 \pm 3,7$	$5,6 \pm 0,36$

Примечание. Различия в показателях активности всех ферментов между 1-й и контрольной, а также 2-й и контрольной группами статистически достоверны ( $P < 0,05$ ).

чительным было повышение активности обеих трансаминаз и снижение активности холинэстераз. Однако при статистическом анализе различия по средним величинам активности всех ферментов в 1-й и 2-й группах оказались недостоверными ( $0,9 < P < 0,95$ ). Таким образом, абсолютные показатели активности всех 7 ферментов могут иметь значение для диагностики механических желтух, однако они не являются достаточно объективными критериями при дифференциации желтух по этиологии.

Поэтому представляет интерес использование для диагностики различных энзимных коэффициентов (расчет энзимных соотношений). Последние выявляют скрытые взаимосвязи нарушений активности различных ферментов и, вероятно, качественные особенности обнаруженного энзимного дисбаланса. Для этих целей в гепатологии предложены такие показатели, как коэффициент де Ритиса ( $АСТ/АЛТ$ ), отношения  $\gamma$ -ГТ/АСТ,  $(АСТ+АЛТ)/ГДГ$  Шмидта [6]. С учетом

использования активности ХЭ, измеренной с двумя субстратами (АХЭ и БХЭ), ЩФ вместо применяемой в [6] кислой фосфатазы нами предложены для диагностики новые энзимные коэффициенты:  $БХЭ/АХЭ$ ,  $ЩФ/\gamma$ -ГТ и  $(АХЭ+БХЭ)/(АСТ+АЛТ)$ . Предварительно нормальные средние величины всех коэффициентов были рассчитаны на основе данных, полученных при обследовании у 60 здоровых доноров. Средние значения коэффициентов в норме и у больных с механической желтухой представлены в табл. 2.

В обеих группах больных с механической желтухой отмечены достоверные по сравнению с нормой изменения значений 5 из 6 примененных коэффициентов. Так, у больных нами было отмечено заметное уменьшение значений коэффициентов АСТ/АЛТ ( $0,73—1,25$  при норме  $2,58$ ), ЩФ/ $\gamma$ -ГТ ( $3,0—3,73$  при норме  $10,3$ ) и особенно резкое снижение коэффициента  $(АХЭ+БХЭ)/(АСТ+АЛТ)$  ( $44,6—26,2$  при норме  $473$ ). Уве-

Таблица 2

Средние величины энзимных коэффициентов у больных с механической желтухой ( $M \pm m$ )

Группа обследованных	АСТ/АЛТ	БХЭ/АХЭ	ЩФ/ $\gamma$ -ГТ	$\gamma$ -ГТ/АСТ	$(АСТ+АЛТ)/ГДГ$	$(АХЭ+БХЭ)/(АСТ+АЛТ)$
1-я	$0,73 \pm 0,06^{*,**}$	$2,48 \pm 0,08^*$	$3,0 \pm 0,27^*$	$5,87 \pm 0,98^*$	$10,47 \pm 2,04$	$44,63 \pm 3,17^{*,**}$
2-я	$1,25 \pm 0,09^{*,**}$	$2,43 \pm 0,12^*$	$3,73 \pm 0,33^*$	$3,48 \pm 1,13^*$	$10,71 \pm 2,96$	$26,2 \pm 3,47^{*,**}$
Контрольная	$2,58 \pm 0,25$	$2,15 \pm 0,03$	$10,3 \pm 0,52$	$0,92 \pm 0,05$	$8,36 \pm 0,60$	$473 \pm 30,5$

\* Различия в значениях коэффициентов между 1-й и контрольной, а также 2-й и контрольной группами статистически достоверны ( $P < 0,05$ ).

\*\* Различия в значениях коэффициентов между 1-й и 2-й группами статистически достоверны ( $P \leq 0,01$ ).

личенными при этой патологии были коэффициенты БХЭ/АХЭ (2,43—2,48 при норме 2,15) и  $\gamma$ -ГТ/АСТ (5,87—3,48 при норме 0,92). Недостоверными по сравнению с нормой для обеих групп оказались различия лишь коэффициента (АСТ+АЛТ)/ГДГ.

Для целей дифференциальной диагностики было проведено сопоставление различий между значениями коэффициентов в 2 группах больных (1-я — механическая желтуха неопухолевого генеза и 2-я — механическая желтуха опухолевого генеза). Достоверные различия между показателями групп были выявлены по 2 коэффициентам: АСТ/АЛТ ( $P < 0,001$ ) и (АХЭ+БХЭ)/(АСТ+АЛТ) ( $P = 0,001$ ). Остальные коэффициенты достоверно не различались.

### Обсуждение

В изложенных в настоящем сообщении материалах по энзимодиагностике механических желтух различного происхождения существенным является тот факт, что клинический диагноз у всех 24 обследованных больных был бесспорным: у 21 из 24 он подтвержден при оперативном вмешательстве, у всех остальных — достаточно надежными функциональными, биохимическими и другими вспомогательными методами исследования.

Применение комплексной энзимологической программы, включающей определение ряда индикаторных печеночных ферментов, позволило выявить своеобразный энзимологический симптомокомплекс, характеризующий развитие механической желтухи различного происхождения. Наиболее значительные нарушения при этом типе патологии были отмечены со стороны так называемых экскреторных ферментов — индикаторов холестаза: так, средние показатели активности ЩФ в 7,5—8,5 раза, а  $\gamma$ -ГТ в 20—25 раз были выше нормы. Развитие вторичных повреждений паренхимы печени при механических желтухах обуславливает изменение активности и ряда других ферментов: повышение активности трансаминаз приблизительно в 3—6 раз по сравнению с нормой, ГДГ — в 6 раз; снижение активности АХЭ и БХЭ соответственно в 2—1,5 раза. Уже количественные соотношения измененной активности ферментов при механических желтухах, как показывает наш опыт, имеют определенное диагностиче-

ское значение при выявлении механической желтухи в ряду других иктеричных заболеваний печени. Эти диагностические возможности могут быть в значительной мере усилены расчетом энзимных коэффициентов.

Как свидетельствуют клинико-биохимические наблюдения, эмпирически найденные биохимические коэффициенты (индексы) в части случаев оказываются более эффективными оценочными критериями патологического процесса, чем абсолютные величины биохимических показателей. Так, например, показано диагностическое и прогностическое значение некоторых биохимических индексов при коронарном атеросклерозе [4, 5]. Результаты настоящей работы в целом подтверждают величины и диагностическую ценность при механических желтухах коэффициентов АСТ/АЛТ и  $\gamma$ -ГТ/АСТ, используемых в работе [6]. Мы предлагаем для использования в гепатологии расчет 3 новых коэффициентов: (АХЭ+БХЭ)/(АСТ+АЛТ), ЩФ/ $\gamma$ -ГТ и БХЭ/АХЭ, значения которых достоверно изменяются при механических желтухах различного происхождения.

Попытка дифференциации желтух неопухолевого и опухолевого генеза на основании сопоставления активности исследуемых ферментов в 2 группах больных имела отрицательный результат — различия уровней активности этих ферментов в группах оказались статистически недостоверными. Поэтому особенно важны выявленные статистически значимые различия в группах по двум коэффициентам: при механических желтухах опухолевого происхождения коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) оказался более высоким ( $>1$ ) за счет преимущественного повышения активности АСТ, а коэффициент (АХЭ+БХЭ)/(АСТ+АЛТ) — более низким, чем при желтухах неопухолевого происхождения. Таким образом, расчет указанных коэффициентов можно использовать для разграничения механических желтух по их происхождению.

Предлагаемая нами для применения в гепатологии комплексная энзимологическая программа, включающая ферменты с различными функциональными характеристиками, в значительной мере способствовала уточнению клинического диагноза при заболеваниях печени и желчевыводящих путей. При таком подходе возросла не только чувстви-

ность, но и надежность биохимического исследования при типировании печеночной патологии, так как на основании расчета энзимных коэффициентов были выявлены качественные, достаточно специфические особенности энзимограммы.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Вилкинсон Дж. Принципы и методы диагностической энзимологии. М., 1981.
2. Клиническая ферментология./Под ред. Э. Щеклика. Варшава, 1966.
3. Haschen R. — Mitt. Dtsch. Ges. Klin. Chem. 1982, Bd. 13, № 1.
4. Lippi U., Cappalletti P. et al. — Clin. chim. Acta, 1983, vol. 130, p. 283—289.
5. Nahji A. A., Reddy S. — J. clin. Chem., 1983, vol. 36, p. 716—718.
6. Schmidt E., Schmidt F. W. Kleine Enzym-Fibel. Praktische Enzym-Diagnostik. Mannheim, 1973, S. 21—41.

Поступила 04.06.84

УДК 616.127-005.4-07:616.127-008.931-092.9

А.-А. Й. Тамулявичюс, Л. Л. Иванов, Л. Ю. Лукоявичюс, А. К. Прашкявичюс

### АМИНОАЦИЛ-ТРНК-СИНТЕТАЗЫ И ИХ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПРИ АУТОЛИЗЕ СЕРДЦА СВИНЬИ

Кафедра биологической и органической химии Каунасского медицинского института

Ишемия миокарда приводит к расстройству клеточного метаболизма, в том числе биосинтеза белка [6, 15, 20]. Ранее было установлено, что изменение белкового синтеза в ишемическом миокарде связано с уменьшением акцепторной активности тРНК, специфичных к ряду аминокислот [4]. Цель данной работы — установить связь между метаболическими нарушениями в ишемическом миокарде и функциональной активностью аминоксил-тРНК-синтетаз (АРСаз, КФ 6.1.1), которые играют важную роль на начальных этапах белкового синтеза, катализируя реакцию аминокислирования тРНК [17].

Ключевая роль АРСаз в процессе транслации позволяет предположить, что активность этих ферментов подвержена регуляции внутриклеточными факторами. В ряде работ [12, 16] показано, что неорганическая пирофосфатаза

#### ENZYMODIAGNOSIS OF MECHANICAL JAUNDICE

A. D. Tamarkina, E. S. Dementyeva, N. I. Krylova

Section of Clinical Biochemistry, Branch for Development of Drugs, Institute for Biological Testing of Chemical Compounds, Moscow

Combined enzymodiagnostic program — estimation of total activity of blood serum enzymes aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (AAT), alkaline phosphatase (AP),  $\gamma$ -glutamyl transferase ( $\gamma$ -GT), glutamate dehydrogenase (GDH), acetyl cholinesterase (ACE), butyryl cholinesterase (BCE) — was studied to evaluate its diagnostic validity in surgical clinic. In mechanical jaundice of various origin mean values of the enzymatic activities studied as well as the enzymatic coefficients were distinctly altered as compared with control values: AST/AAT,  $\gamma$ -GT/AST as well as the newer coefficients  $\frac{ACE+BCE}{AST+AAT}$ . The jaundices of tumoral and non-tumoral genesis caused markedly dissimilar alterations in the coefficients AST/AAT and  $\frac{ACE+BCE}{AST+AAT}$ .

The data of enzymological analysis may be used for differential diagnosis in jaundices.

(КФ 3.6.1.1) активизирует АРСазы, расцепляя ингибитор этих ферментов — неорганический пирофосфат как эндогенный, так и образовавшийся в результате реакции аминокислирования тРНК. В связи с этим целью данной работы явилось также изучение активности неорганической пирофосфатазы как в экстрактах ткани, так и в составе высокомолекулярных комплексов АРСаз, выделенных из ишемического миокарда.

#### М е т о д и к а

В качестве модели тотальной ишемии миокарда использовали аутолиз изолированного сердца свиньи. Выбор этой экспериментальной модели обусловлен тем, что аутолизированная ткань имеет сходные структурные и метаболические характеристики с ишемической тканью [14].

Перед воспроизведением ишемии миокард освобождали от жировой и соединительной ткани и делили на 3 части, из которых одна