

ТЕМА 6. СУЧАСНА ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Біомаркери і ферменти сироватки крові в діагностиці захворювань органів та систем

Біомаркери

Біомаркери – це біологічні молекули, які в умовах фізіології відсутні в крові, або їх вміст незначний; при патології систем, органів чи тканин концентрація цих молекул у сироватці суттєво збільшується, що дозволяє використовувати їх для діагностики захворювання, моніторингу перебігу захворювання та оцінки ефективності терапії.

Біохімічні маркери дисфункції ендотелію. Втрата функції ендотелієм і подальше ушкодження органів є відмітними рисами системних запальних захворювань і сепсису.

1). Підвищення в циркуляції рівня **фактора Віллебранда** – маркер системної активації ендотелію та системного запалення. Високий рівень фактора Віллебранда корелює зі ступенем ураження ендотелію, і поганим виживанням пацієнтів.

2). **Ангіопетин-1 і ангіопетин -2** (Ang-1, Ang-2) сімейство факторів росту – біомаркери сепсису. Ступінь підвищення рівня ангіопетинів в сироватці крові відображає тяжкість сепсису і дозволяє прогнозувати його кінець.

3). **Ендокан або специфічна молекула-1 ендотеліальних клітин.** Це протеоглікан, що конститутивно експресується на ендотелії судин легенів і нирок. Підвищення рівня прозапальних цитокінів TNF- α або IL1- β супроводжується збільшенням у циркуляції ендокану, яке корелює з важкістю SIRS (системної запальної реакції) і ступенем ушкодження ендотелію судин. Прогностична потужність тесту ушкодження ендотелію та органної недостатності 100%.

4). **Біомаркер ушкодження каналців нирок.** Визначення в сечі молекули ушкодження нирок (KIM-1) – чутливий, кількісний біомаркер ранньої діагностики травми ниркових каналців. Це неінвазивний відтворений метод для скринінгу препаратів з нефротоксичними властивостями.

5). **Серцеві біомаркери.** Визначення серцевих біомаркерів використовуються для діагностики, оцінки та моніторингу стану осіб із підозрою на гострий коронарний синдром (ГКС).

Тропонін I або T. Тропонін – це білок, який є одним із компонентів скорочувального контрактильного апарату поперечносмугастих м'язів, що дозволяє м'язовим волокнам актину і міозину ковзати відносно один одного. У саркомері білкові молекули тропоніну утворюють комплекс, що складається з трьох взаємопов'язаних одиниць: Тропонін T, тропонін C і тропонін I у співвідношенні 2:1:1. Тропонін T (молекулярна вага 39,7 кДа) забезпечує зв'язок тропонінового комплексу з волокнами тропоміозину. Тропонін C (молекулярна вага 18 кДа) зв'язується з іонами кальцію, концентрація яких підвищується в клітинах після деполяризації клітинної мембрани, викликаючи скорочення м'язових волокон. Тропонін I (молекулярна вага 22,5 кДа) пригнічує скорочувальний акт під час відновлювальної фази. Тропонін T і I існують у трьох ізоформах: серцево-м'язовий тип, повільний скелетно-м'язовий тип і швидкий скелетно-м'язовий тип. Ізоформа тропоніну T, специфічна для серцевих м'язів, в ембріональний період розвитку присутня також у скелетних м'язах. На більш пізніх стадіях розвитку людського організму її можна виявити

скелетних м'язах, що відновлюються після травм, у хворих поліміозитом або м'язовою дистрофією Дюшена, а також в епітеліальних клітинах ниркових канальців. Серцева ізоформа тропоніну I досі була виявлена тільки в серцевих м'язах, що говорить про її абсолютну кардіоспецифічність. Тропонін T і тропонін I носять також назву серцевих тропонінів. При ішемічному або якомусь іншому ушкодженні клітин міокарда тропоніновий комплекс розпадається, і молекули тропоніну потрапляють у кров. Уже через 3-4 години після події концентрацію тропонінів у крові можна виміряти сучасними лабораторними методами. На медичному ринку тропонінові тести присутні вже близько 10 років. За цей час вони пройшли значні доопрацювання і стали невід'ємною частиною діагностики інфаркту міокарда. Істотною перевагою використання тропонінів у діагностиці інфаркту є висока специфічність та чутливість сучасних методів вимірювання. Для визначення концентрації тропоніну в лабораторіях використовують сироватку крові або гепаринізовану плазму. При цьому потрібно враховувати, що концентрація тропоніну в одного і того ж пацієнта в гепаринізованій плазмі на 10-15% нижче, ніж у сироватці крові. Тому при проведенні серії досліджень протягом усього часу необхідно використовувати один і той же вид матеріалу для аналізу. У взятій пробі крові тропонін залишається стабільним протягом 1 тижня при зберіганні в холодильнику і тільки протягом 1 дня при кімнатній температурі.

Тропоніновий тест у діагностиці інфаркту міокарда. До інфаркту призводить повна або часткова закупорка одного або декількох коронарних судин, що постачають кров'ю серцевий м'яз. Ареал серця, який не отримує достатньої кількості кисню і поживних речовин, відмирає і не може більше виконувати свої скоротливі функції. Чим раніше розпізнати інфаркт і почати інтенсивне лікування, тим більше шансів на благополучний результат. Діагноз інфаркту міокарда ставиться в тому випадку, якщо після проведеного обстеження підтверджуються два з трьох нижчеперелічених пунктів:

- типові болі в області грудної клітки;
- характерні зміни електрокардіограми;
- присутність у крові специфічних кардіомаркерів.

Стратегія лабораторної діагностики останніми роками сильно змінилася. Визначення серцевих ферментів, таких як аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза, лактатдегідрогеназа і креатинкінази, через їх недостатню специфічність і низьку чутливості тестів дозволяє діагностувати тільки гострий, трансмуральний Q-інфаркт. Нестабільна стенокардія або дрібновогнищевий інфаркт не можуть бути діагностовані з 100% гарантією. І тільки сучасні тести визначення серцевих тропонінів у комплексі з клінічною картиною хвороби та електрокардіограмою дають можливість з великою упевненістю розпізнати також ішемічне ушкодження м'язів міокарда невеликого розміру. Концентрація серцевих тропонінів у крові підвищується вже через 3-4 години після події нападу і залишається в кров'яному руслі до двох тижнів. Таким чином, тропоніни дозволяють швидко виявити інфаркт міокарда, що дає можливість виграти час. Вони придатні також і при пізній діагностиці, коли концентрація в крові інших серцевих маркерів уже приходить в норму. Навіть у тих випадках, коли пацієнт з якихось причин не потрапив вчасно до лікарні, все одно є можливість проведення точної діагностики інфаркту міокарда. Крім того, знаючи концентрацію тропоніну, можна не тільки діагностувати інфаркт, але і з високою вірогідністю прогнозувати ризик його виникнення, а також оцінити шанси на виживання хворого, який переніс інфаркт. Разове визначення тропоніну в крові не завжди достатньо для достовірної постановки діагнозу. Негативний

результат вимірювання тропоніну не гарантує відсутність інфаркту. При відповідній клініці, необхідно провести низьку вимірів концентрації тропоніну через 2 - 4 або 6 - 8 годин та 24 години після першого аналізу. І тільки в тому випадку, якщо всі наступні вимірювання виявляться негативними, можна з упевненістю говорити про відсутність інфаркту міокарда. На сьогодні не можна точно сказати, визначення якого з серцевих тропонінів (Т або І) має більше значення. Дискусія має досить гострий характер, але в ній більше замішані комерційні інтереси фірм-виробників, що випускають тропонінові тести. На перший погляд, тропонін І є більш специфічним серцевим маркером, ніж тропонін Т, але існуючі методи визначення тропоніну І менш стандартизовані. Різні виробники тестів тропоніну І використовують в своїх реагентах різні антитіла і різні методи калібрування, тому їх результати важко порівнювати. Метод же визначення тропоніну Т запатентований і цей тест випускається тільки одним виробником, що гарантує ясність і точність отриманих результатів.

Норма тропоніну в сироватці крові. Виміряна концентрація тропоніну в крові вимагає правильної оцінки результатів, яка багато в чому залежить від використовуваної методики. Так звана норма тропоніну може значно варіювати в різних лабораторіях залежно від застосовуваних тестів.

Високочутливий СРБ (HS-CRP) тест може бути використаний сам по собі, в поєднанні з іншими серцевими маркерами. HS-CRP тест з високою точністю визначає низькі концентрації С-реактивного білка, щоб допомогти передбачити ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) здорової людини. Високочутливий СРБ – тест для визначення ступеня ризику розвитку в людини серцево-судинних захворювань, інфарктів та інсультів. Інформативність тесту значно зростає при паралельному визначенні ліпідного профілю. Відносно високі рівні СРБ у практично здорових людей дозволяють прогнозувати підвищений ризик майбутніх серцевих нападів, інсульту, раптової серцевої смерті, і/або захворювання периферичних артерій, навіть якщо рівень холестерину в допустимих межах. Люди з високими значеннями HS-CRP мають найвищий ризик серцево-судинних захворювань, а з більш низькими значеннями – менші ризики. Зокрема в осіб, які мають значення HS-CRP відповідні верхній межі нормального діапазону, ризик серцевого нападу в 1,5 – 4 рази вище, ніж в осіб зі значеннями HS-CRP на нижній межі норми. Американська асоціація серця і Центру США з контролю і профілактики захворювань визначили групи ризику по HS-CRP таким чином:

- низький ризик: менше 1,0 мг / л,
- середній ризик: від 1,0 до 3,0 мг / л,
- високий ризик: вище 3,0 мг / л.

Важливо, щоб при постановці тесту людина була в здоровому стані, тоді результат є цінним у прогнозуванні ризику розвитку ішемічної хвороби або серцевого нападу. Недавня хвороба, ушкодження тканин, інфекції або інші загальні запалення підвищують кількість СРБ і можуть дати завищену оцінку ризиків. Жінки на замісній гормональній терапії мають підвищений рівень СРБ. Оскільки HS-CRP і СРБ тести вимірюють один і той же білок, пацієнтам з хронічним запаленням, таким як артрит, не доцільно визначати HS-CRP. Рівень СРБ у них буде дуже високим через артрит, тому результати HS-CRP тесту не мають сенсу.

Ферменти сироватки крові Ферменти сироватки поділяють на 3 групи.

Клітинні ферменти або індикаторні ферменти надходять у кров з органів і тканин. Рівень їх сироваткової активності залежить від вмісту ензимів у тканинах,

молекулярної маси, внутрішньоклітинної локалізації, міцності зв'язку ферменту зі своєю органелою, а також від швидкості його кліренсу. Велика частина індикаторних ферментів у сироватці крові визначається в нормі лише у слідових кількостях. При ураженні тих або інших тканин ферменти з клітин «вимиваються» в кров; їх активність у сироватці різко зростає, будучи індикатором ступеня і глибини ушкодження цих тканин.

Клітинні ферменти прийнято поділяти на неспецифічні і органоспецифічні. Активність перших виявляється у всіх органах і тканинах, тому за збільшенням їхньої сироваткової активності важко судити про локалізацію первинних патологічних змін, інші знаходяться в одному-двох органах – це найбільш інформативні ензими, тому збільшення їх активності свідчить про ураження того чи іншого органу.

Секреторні ферменти синтезуються головним чином гепатоцитами, надходять в кров і виконують специфічні функції в кров'яному руслі, тому їх називають функціональними ферментами крові. Це ферменти системи згортання крові та фібринолізу, калікреїн-кінінової системи, холінестераза та інші.

Екскреторні ферменти синтезуються головним чином у печінці (лейцинамінопептидаза, лужна фосфатаза та ін.) У фізіологічних умовах ці ферменти в основному виділяються з жовчю. Ще не повністю з'ясовані механізми, регулюючі надходження даних ферментів в жовчні капіляри. При багатьох патологічних процесах екскреторні ферменти надходять в кров.

Процеси синтезу і розпаду ферментів йдуть безперервно і одночасно, що забезпечує певний рівень їх активності в тканинах. Більшість ферментів сироватки крові первинно синтезуються в клітинах, де їх концентрація на три – чотири порядків вище, ніж у сироватці. У кровотік ферменти потрапляють у результаті ушкоджень клітин або їх мембран, природної загибелі клітин, частина ферментів активно секретується в систему циркуляції. При підвищеній загибелі клітин збільшується вміст і відповідно активність ферментів у системі циркуляції. Крім посиленої загибелі клітин підвищення активності ферментів у сироватці крові може бути обумовлено:

- підвищеною проліферацією клітин з прискоренням клітинного циклу (пухлинний ріст);
- підвищеним синтезом ферментів;
- обструкцією шляхів секреції ферментів у порожнині;
- зниженням кліренсу.

Оскільки ферменти локалізуються в різних клітинних компартментах, таких як цитозоль, лізосоми, клітинна мембрана або мітохондрії, то поява певної групи ферментів може відображувати ступінь і тяжкості ушкодження клітин.

Наприклад, такі ферменти, як кисла фосфатаза, 5'-нуклеотидаза, гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ) локалізовані в клітинній мембрані.

Аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспаратамінотрансфераза (АСТ), лактатдегідрогеназа (ЛДГ), креатинкінази (КК) знаходяться в цитоплазмі. АСТ і

виявлені також і в мітохондріях. Тут же знаходиться глутаматдегідрогеназа (ГДГ). Лужна фосфатаза (ЛФ) локалізована в лізосомах.

Зниження активності ферментів у порівнянні з нормальними значеннями може бути при зниженому синтезі, вродженому дефіциті, в присутності інгібіторів, при агрегації молекул ферментів.

Про механізми видалення ферментів з системи циркуляції відомо мало. Більшість ферментів, мабуть, катаболізує плазмовими протеазами і віддається ретикулоендотеліальною системою. Частина ферментів виділяється зі слиною, жовчю та іншими секреторними рідинами. Через нирковий фільтр проходять невеликі молекули з молекулярною масою не більше 60-70 кДа, тому в нормі кількість екскреторних ферментів невелика. До них відноситься амілаза, яка фільтрується в клубочках нирок. Активність амілази в сироватці підвищується при гострій нирковій недостатності, для інших ферментів практично невідомі ситуації, при яких змінювався б їх кліренс, тобто швидкість видалення з крові.

Клініко-діагностичне значення визначення окремих ферментів Алкогольдегідрогеназа (АДГ; КФ 1.1.1.1). Печінковий цитоплазматичний фермент. АДГ здатна нейтралізувати невеликі дози алкоголю. Міститься в організмі південних народів, але майже відсутня у північних, у тому числі в українців та росіян. Фермент каталізує в присутності НАД окислення спиртів та ацеталів до альдегідів і кетонів. Ідентифіковано ізоферменти АДГ, специфічні для печінки, слизової шлунка і нирок. У великих кількостях фермент знаходиться лише в печінці, але невеликі його кількості містять нирки. У сироватці крові здорової людини відсутній. Активність АДГ відповідальна за метаболічне перетворення метанолу і етиленгліколю в токсичні сполуки. Цей ефект гальмується введенням етанолу. Ізоферментний спектр АДГ печінки відображає патологічні зміни в організмі, що використовується для діагностичних цілей. Різде підвищення вмісту ферменту в сироватці спостерігається при гострих гепатитах (при цьому його показники приходять до норми раніше, ніж показники трансаміназ). При обтураційній жовтяниці, цирозах печінки, інфаркті міокарда звичайно не спостерігається підвищення активності ферменту в крові. Поява його в сироватці крові свідчить про ушкодження клітин печінки. Служить критерієм вираженості гепатоцелюлярного некрозу і внутрішньопечінкового холестазу. АДГ розглядається як високочутливий маркер аноксії печінки з ураженням центрів часточок. Ізоформи алкогольдегідрогенази мають велике значення в диференціальній діагностиці захворювань печінки. Так, АДГ1 підвищується при вірусних гепатитах, АДГ2 – при алкогольних гепатитах, активності АДГ3 так само, як і АДГ2, частіше підвищується при цирозі печінки. Референтні межі: < 2,8 МО/л.

Альдолаза (КФ 4.1.2.13). Цей фермент каталізує утворення з фруктозо-1,6-діфосфату дігідроксіацетонфосфата і гліцеральдегід-3-фосфату в гліколізі. Альдолаза присутній у всіх тканинах організму. Генетично обумовлена неповноцінність альдолази є причиною спадкової непереносимості фруктози. У нормі в сироватці крові активність альдолази становить від 0,0038 до 0,02 МО/л. Активність альдолази в крові служе додатковою діагностичною ознакою низки захворювань. У тканині злоякісних пухлин фермент у кілька разів активніше, ніж у незмінених тканинах, в еритроцитах активність ферменту в 100 разів вище, ніж у сироватці крові, тому гемоліз істотно спотворює результати аналізу. При низці захворювань (прогресуюча м'язова дистрофія, інфаркт міокарда, активний ревматизм, рак, ураження печінки та ін.) активність альдолази в крові підвищується, причому тим значніше, чим важче протікає хвороба.

Альфа-амілаза (КФ 3.2.1.1). Відноситься до групи гідролаз, які каталізують гідроліз полісахаридів, що містять глюкозу, до простих моно-і дисахаридів (мальтоза, глюкоза). Висока активність ферменту виявляється в печінці, скелетних м'язах, в мікрроворсинках

ентероцитів, слизній рідини, секреті молочних залоз. Активність амілази знайдена також у різних пухлинах. Найбагатші амілазою підшлункова і слинні залози. Амілаза секретується в кров головним чином із цих органів. Плазма крові людини містить альфа-амілазу двох ізозимних типів: панкреатичну (Р-тип), вироблювану підшлунковою залозою, і слинну (S-тип), продуковану слинними залозами. У фізіологічних умовах амілаза сироватки крові складається на 40% з панкреатичної амілази та на 60% з слинної амілази. Ізоферменти слинних залоз при електрофорезі мігрують швидше. Визначення вмісту кожного ізоферменту амілази можливо здійснити за допомогою імунологічних методів. При цьому використовують моноклональні антитіла до ізоферментів слинних залоз, які вибірково інгібують активність цієї амілази. Залишкова активність відповідає активності панкреатичного ізоферменту. Віднімаючи з загальної активності амілази активність панкреатичної амілази, отримують значення активності ізоферменту слини.

Обидва ізоферменти амілази мають молекулярну масу близько 45 кДа, тому фільтруються у нирках та екскретуються із сечею. Тим не менш, у складі сечі більший питома вага припадає на панкреатичний ізофермент. Рівень активності альфа-амілази в нормі: в сироватці 25-220 МО/л; в сечі – 10-490 МО/л.

Визначення активності альфа-амілази має велике значення в діагностиці захворювань підшлункової залози. Підвищення активності альфа-амілази в сироватці крові в 2 і більше разів повинно розцінюватися як симптом ураження підшлункової залози.

Із сечею виділяється в основному Р-амілаза, що є однією з причин більшої інформативності про функціональний стан підшлункової залози уроамілази, ніж амілази сироватки крові. Вважають, що 65% амілазної активності сечі зумовлене панкреатичною амілазою. Цим пояснюється та обставина, що при гострому панкреатиті саме її вміст збільшується в сироватці (до 89%) і особливо в сечі (до 92%) без зміни показників амілази слинних залоз. При гострому панкреатиті активність амілази крові та сечі збільшується в 10-30 разів. Гіперамілаземія настає на початку захворювання (вже через 4 – 6 год), досягає максимуму через 12-24 годин, потім швидко знижується і приходить до норми на 2-6-й день. Діагностична чутливість визначення амілази в сироватці крові для гострого панкреатиту складає 95%, специфічність – 88%.

деяких пацієнтів може бути висока амілазна активність сироватки крові через низьку екскрецію ферменту з сечею. Характерно, що при цьому ниркова фільтрація в нормі. Цей симптомокомплекс пояснюється зв'язуванням амілази з сироватковими білками або із агрегацією ферменту. Макромолекулярні комплекси, що мають амілазою активність, позначаються макроамілазою. Найчастіше макроамілаземія – результат утворення комплексів α -амілази з імуноглобулінами (амілаза-IgA). У зв'язку з присутністю у крові пацієнта макроамілази можуть виникати проблеми при інтерпретації результатів. Справа в тому, що ця форма може існувати в крові багато років і виявлятися як у пацієнтів з нормальною, так і підвищеною активністю амілази. У випадках гіперамілаземії цей комплекс визначається в 3-10%. Молекулярна маса макроамілази 210 кДа виключає її потрапляння в сечу, вона акумулюється в крові незалежно від клінічного стану хворого.

Амінотрансферази. Аспартатамінотрансфераза (КФ 2.6.1.1., АСТ) та аланінамінотрансфераза (КФ 2.6.1.2., АЛТ). Нормальні величини активності ферментів у сироватці/плазмі – АСТ: 10-30 МО/л і АЛТ: 7-40 МО/л Амінотрансферази каталізують реакції трансамінування, вони розподілені по всіх органах і тканинах. АСТ має ізоферменти,

локалізовані як у цитозолі, так і в мітохондріях, АЛТ – цитоплазматичний ензим. Роль коферменту в трансаміназних реакціях відіграє піридоксальфосфат (вітамін В6). АСТ у високих концентраціях присутній у клітинах серцевого і скелетних м'язів, печінки, нирках, підшлунковій залозі та еритроцитах. Ураження будь-якого з цих органів і тканин може призвести до суттєвого підвищенню АСТ в сироватці крові. Найбільш різкі зміни АСТ спостерігаються при ураженні серцевого м'яза. Так, при інфаркті міокарда активність АСТ в сироватці крові може підвищуватися в 4-5 разів. При гострому інфаркті міокарда її активність підвищується у 93-98% хворих і має таку ж динаміку, як і МВ ізофермент креатинкінази, але ступінь збільшення активності АСТ дещо менша. Вважається, що між розмірами вогнища інфаркту та активністю АСТ в сироватці є тісна кореляція. Якщо протягом декількох днів не відбувається нормалізація активності ферменту, це свідчить про розширення зони інфаркту.

осіб молодше 60 років активність АСТ, як правило, вище, ніж в осіб більш похилого віку, тому висока активність АСТ у літніх людей може бути розцінена як прояв обширного інфаркту міокарда та є поганою прогностичною ознакою. Підвищення активності АСТ характерно також для захворювань печінки. Так, значне підвищення активності ферменту має місце при гострому вірусному й токсичних гепатитах. Помірне підвищення можна спостерігати при цирозі печінки (у 2-3 рази), механічній жовтяниці, метастазах пухлини в печінку. Варто мати на увазі, що в новонароджених активність приблизно в 1,5 рази вище, ніж у дорослих.

Зниження активності АСТ може бути при недостатності піридоксину (вітаміну В6), при нирковій недостатності, вагітності.

АЛТ у високих концентраціях присутній у клітинах печінки та меншою мірою в скелетних м'язах, нирках і серці. Підвищення активності АЛТ найчастіше відзначається при гострих захворюваннях печінки та жовчних шляхів. Активність АЛТ різко підвищується у хворих на гострі вірусні гепатити в ранні терміни хвороби: приблизно у 50% хворих вона збільшується за 5 днів до появи жовтяниці та гепатомегалії, у 90% хворих – за 2 дні до появи цих симптомів. Пік ферментативної активності випереджає максимальний рівень білірубину в крові на 7-10 днів і збігається з появою жовтяниці, тобто періодом максимальної тяжкості хвороби (перевищення норми в 20 – 50 разів). У неускладнених випадках рівень активності як АЛТ, так і АСТ знижується до нормальних значень до 8 тижня хвороби приблизно у 75-80% хворих. У невеликої частини хворих після нормалізації спостерігається другий пік підвищення активності амінотрансфераз, це супроводжується клінічним рецидивом хвороби. Тривале підвищення активності амінотрансфераз або збільшення її в пізні терміни хвороби може означати розвиток печінкового некрозу. Тривале незначне збільшення ферментативної активності в частині випадків свідчить про хронізацію процесу (хронічний гепатит, цироз).

Співвідношення АСТ/АЛТ називається коефіцієнтом де Рітіс. У нормі воно становить $1,3 \pm 0,4$, при захворюваннях печінки – нижче цієї величини, а при захворюваннях серця – вище. Так, при вірусних гепатитах його значення зменшується і становить 0,55-0,65. У розпал хвороби, при високих значеннях активності тієї чи іншої трансамінази, коефіцієнт де Рітіс складає в середньому 0,83, що відображає більш глибокі ураження гепатоцитів і вихід мітохондріальної АСТ в кров'яне русло. У диференційно-діагностичному відношенні має деяке значення те, що при алкогольних ураженнях печінки в протилежність вірусним характерно переважне підвищення активності АСТ і коефіцієнта де Рітіс більше 2. Значення даного коефіцієнта вище норми часто спостерігається при обтураційній жовтяниці,

холециститах, цирозах, коли абсолютні значення АЛТ і АСТ невеликі. Підвищення активності трансаміназ можливо при запальних захворюваннях різних органів і тканин (наприклад, підшлункової залози, при м'язових дистрофіях і т.д.). Подібні гіперферментемії не мають самостійного діагностичного значення, але повинні враховуватися при трактуванні трансаміназного тесту.

Зниження активності АЛТ може спостерігатись при тих же умовах, що і зменшення активності АСТ.

Гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ; КФ 2.3.2.2). Фермент каталізує перенос гамма-глутамілового залишку з гамма-глутамілового пептиду на амінокислоту, інший пептид або інший субстрат. В організмі людини фермент бере участь у метаболізмі глутатіону. Тест із визначення активності ГГТ останнім часом набуває все більшого значення в діагностиці захворювань печінки та гепатобіліарного тракту, оскільки відрізняється більшою чутливістю, ніж застосовувані з цією метою тести на АЛТ, АСТ та ЛФ. Найбільш висока активність ГГТ виявлена в нирках – в 7000 разів вище, ніж у сироватці крові. Вміст ГГТ у сироватці крові здорової людини зазвичай незначний, пов'язане з її екскрецією з клітин печінки, де активність ферменту в 200-500 разів вище. Крім того, ГГТ міститься в клітинах підшлункової залози. У клітині ГГТ локалізована в мембрані, лізосомах і цитоплазмі, причому мембранна локалізація ферменту характерна для клітин з високою секреторною, екскреторною або реабсорбційною здатністю. Референтні значення активності ферменту в сироватці крові у дорослих < 50 МО/л.

Суттєве збільшення активності ГГТ спостерігається при холестазі, та лише незначне при ушкодженні паренхіми печінки (некрозі гепатоцитів). Оскільки в останньому випадку різко зростає активність АЛТ, то визначення індексу АЛТ/ГГТ дозволяє з високою достовірністю диференціювати гострий вірусний та обструктивний гепатити.

хворих на хронічний гепатит активність ГГТ збільшена в 75% випадків, у той час як показники АЛТ можуть знаходитися на рівні нормальних значень. Тому тест на ГГТ з більшою достовірністю підтверджує діагноз захворювання. ГГТ – більш інформативний маркер ураження гепатобіліарної системи, ніж лужна фосфатаза (ЛФ). Активність ГГТ зростає в більш ранні терміни захворювань та утримується на підвищених рівнях більш тривалий час, причому відносне збільшення активності ГГТ вище, ніж ЛФ. Крім того, ГГТ – високоспецифічний індикатор ураження печінки, оскільки на відміну від ЛФ, її активність у здорових дітей, вагітних жінок і пацієнтів із захворюваннями кісткової системи знаходиться на рівні нормальних значень. Визначення активності ГГТ має велике значення для диференціювання жовтяниць. При паренхіматозній жовтяниці активність ГГТ підвищується зазвичай лише незначною мірою (в 2-3 рази). У всіх хворих з обтураційною (механічною) жовтяницею, викликаною порушеннями відтоку жовчі по жовчовивідних шляхах, такими як закупорка жовчних протоків каменем, здавлювання їх пухлинами, збільшеними лімфовузлами активність ГГТ у сироватці крові перевищує верхню межу норми в 15 -140 разів.

Вельми важливо застосування тесту для визначення ГГТ в онкології. Показано, що у 100% хворих злоякісними пухлинами з метастазами в печінку (з наявністю жовтяниці і без неї) активність ГГТ у сироватці крові значно (в 12 і більше разів) вище за норму. У той же час у хворих без метастазів у печінку активність даного ферменту перевищує норму, в основному, лише за наявності захворювань гепатобіліарної системи непухлинного походження. Визначення активності ГГТ використовується для діагностики алкогольного ураження печінки, а також для контролю лікування алкоголізму. Алкоголь посилює продукцію ГГТ в

печінці, сприяє її виходу з клітинних мембран, що призводить до підвищення активності ферменту в сироватці крові навіть при відсутності патології печінки. При зловживанні алкоголем рівень активності ГГТ знижується (через 10 днів на 50%) і потім приходиться в норму. Тому тест на ГГТ дозволяє проконтролювати сумлінність лікування від алкоголізму. Якщо прийом алкоголю однозначно припинений, а активність ГГТ у колишнього алкоголіка не знижується, то висока імовірність наявності у нього алкогольного гепатиту або цирозу печінки. Ряд наркотиків і лікарських препаратів (нестероїдні протизапальні препарати, діклофенак, парацетамол, барбітурати та ін.) також індукують активність ГГТ у печінці. Тому моніторинг ГГТ у сироватці крові хворих використовується для виявлення гепатотоксичної дії препаратів і своєчасної зміни лікувального курсу. Крім основного використання як «печінкової» проби тест із визначення активності ГГТ застосовується для діагностики захворювань підшлункової залози. Це пов'язано з тим, що у 100% хворих, які страждають гострим панкреатитом, активність ГГТ у сироватці крові, як правило, в 10-20 разів перевищує нормальні значення.

Новою областю застосування даного тесту є лабораторна діагностика захворювань нирок. Показано, що при пієлонефриті, гломерулонефриті, нирковокам'яній хворобі активність ГГТ *в сечі* хворих істотно зростає. Визначення активності ферменту в сечі дозволяє діагностувати початкові стадії патології нирок, що супроводжуються ураженням проксимальних відділів каналців.

Креатинкіназа або креатинфосфокінази (КК; КФ 2.7.3.2.). Каталізує оборотну реакцію фосфорилювання креатину за участю АТФ в результаті чого утворюються креатинфосфат і АДФ. КК є димер, що складається з двох субодиниць, кожна з молекулярною масою близько 40 кДа. Субодиниці В (від brain – мозкова) і М (від muscle – м'язова) закодовані в різних генах. Фермент існує у вигляді трьох ізоферментів: КК-ВВ (КК-1) – мозковий, КК-МВ (КК-2) – серцевий і КК-ММ (КК-3) – м'язовий. КК-ВВ присутня в значних кількостях у мозку, КК-МВ в основному знаходиться в серцевому м'язі (25-46% від загальної активності КК кардіоміоциту) і в невеликій кількості в скелетних м'язах (менше 5% загальної активності). КК-ММ присутня в основному в клітинах скелетних і серцевого м'язів. Активність КК-ММ в сироватці становить 94-96% від загальної активності КК, КК-МВ – 4-6%, КК-ВВ – сліди або активність не визначається. Виявлена і четверта мітохондріальна форма креатинкінази (КК-Mt), яка відрізняється від інших форм імунологічно, а також за електрофоретичною рухливістю. Вона локалізована між внутрішньою та зовнішньою мітохондріальними мембранами; в серці становить до 15% загальної КК активності.

Активна КК може бути присутня в сироватці у вигляді двох макромолекулярних комплексів: макро КК тип 1 і тип 2. Тип 1 – це КК-ВВ, пов'язана з IgG, або КК-ММ, пов'язана з IgA; тип 2 – це олігомери КК-Mt. Нормальна активність КК (загальна) може варіювати залежно від методу: 10-

МО/л. Норма для ізоферментів сироватки крові: КК-ВВ – 0%; КК-МВ – 0-3%; КК-ММ – 97-100%. Загальна КК підвищується при багатьох захворюваннях: травми, операції, інфаркт міокарда, зменшення кровопостачання м'язів, міопатії, дерматоміозит, м'язові дистрофії, міокардити, отруєння, що супроводжуються комою, гіпотиреоз, інфекційні хвороби (наприклад, черевний тиф). Іноді невелике збільшення відзначається при артритях, тахікардії, емболії легеневої артерії. Активність КК у сироватці, як правило, має зворотну залежність від функції щитовидної залози. Близько 60% хворих гіпотиреозом мають рівень КК вище норми з

перевищенням верхньої межі в середньому в 5 разів. Основний ізофермент при цьому КК-ММ, хоча в 13% хворих підвищена і КК-МВ, що свідчить про втягнення в патологічний процес не тільки скелетних, але і серцевого м'яза. У той же час у хворих з гіпертиреозом є тенденція до низьких значень активності КК у сироватці. При інфаркті міокарда реєстроване підвищення активності КК спостерігається вже протягом 3-6 годин після ангінозного нападу. Однак визначення активності раніше 8 годин дає позитивні результати в 30% випадків. Активність КК є достовірним тестом інфаркту міокарда, починаючи з 8-10 годин після початку больового нападу. Максимальний рівень її досягається протягом 24 годин, і навіть при обширному інфаркті активність КК може повернутися до норми протягом наступних 48 годин. Відносно підвищення активності КФК при інфаркті міокарда вище, ніж інших ферментів. Найбільш інформативне дослідження активності КФК в динаміці – кожні 4-6 годин протягом доби. Різка підвищення активності КФК (більш ніж у 10 разів) виникає в 1-2-й день порушення мозкового кровообігу, досягаючи максимуму на 3-й день. КК-ММ збільшується в сироватці при тих же станах, як і загальна КК. КК-МВ значно збільшується при інфаркті міокарда, визначення ізоферменту має діагностичне значення, якщо загальна активність ферменту в сироватці крові підвищується більш ніж в 1,5 рази в порівнянні з верхньою межею норми. При пологах КК-ВВ може збільшуватися в сироватці до 6 разів (джерелом є матка і плацента). У новонароджених при пологовій травмі мозку активність КК-ВВ у сироватці підвищена.

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ; КФ 1.1.1.27). Каталізує оборотне відновлення пірувату до лактату, як кофермент використовує НАДН. ЛДГ має молекулярну масу близько 134 кДа, це тетрамер, що складається з двох субодиниць – М (muscle – м'язова) і Н (heart – серцева). У сироватці присутні 5 ізоферментів, що розрізняються складом субодиниць. У порядку зниження їх електрофоретичної рухливості (рух у напрямку до анода) їх позначають як ЛДГ-1 (Н4), ЛДГ – 2 (Н3М), ЛДГ -3 (Н2М2), ЛДГ-4 (Н1М3), ЛДГ-5 (М4). Ізоферменти органоспецифічні. Нормальний відносний вміст ізоферментів ЛДГ

сироватці складає: ЛДГ1 14-26%, ЛДГ 2 29-39%, ЛДГ 3 20-26%, ЛДГ 4 8-16%, ЛДГ 5 6-16%

Збільшення загального рівня ЛДГ спостерігається при гемолітичній анемії, гепатоцелюлярному ушкодженні, м'язовій дистрофії, карциномі, лейкозах. Норма (варіює в різних методах): 100-200 МО/л.

ЛДГ1 найбільш швидко просувається до анода при електрофорезі, термостабільний, інгібується високими концентраціями пірувату і в меншій мірі сечовиною й оксалоацетатом. ЛДГ1 присутній у високих концентраціях у серці, нирках, мозку, багато ЛДГ1 в еритроцитах. Тому неприпустимий гемоліз при визначенні активності ЛДГ1. Оскільки ЛДГ може окислювати також альфа-гідроксибутірат до альфа-оксибутирату (у цьому випадку прийнято говорити про альфа-гідроксибутірат-дегідрогеназну активність (альфа-ГБДГ)), то як аналог ЛДГ1 часто рекомендується визначення альфа-ГБДГ. ГБДГ при інфаркті міокарда підвищується в ті ж тимчасові інтервали, як ЛДГ1. Підвищення ЛДГ1 відзначається також при пухлинах репродуктивних органів: тератома, семінома яєчка.

Ізоферменти ЛДГ2, ЛДГ3 і ЛДГ4 мають проміжні властивості. Їхня активність підвищується при масивному руйнуванні тромбоцитів (емболія легеневої артерії, масивні гемотрансфузії) і залучені в патологічний процес лімфатичної системи. При нелімфоцитарних лейкозах збільшується активність ЛДГ3 і ЛДГ4, причому ступінь збільшення залежить від кількості незрілих клітин. Збільшення ЛДГ3 іноді спостерігається при гострих панкреатитах.

Активність ЛДГ4 зростає при ураженні печінки вірусного, токсичного або травматичного характеру та загостренні хронічних гепатитів, в активну фазу ревматизму, при кардіосклерозі з порушенням гемодинаміки, гострому нефриті, при ураженнях нирок, пухлинах печінки, передміхурової залози, шийки матки, молочної залози, кишечника, при важких формах діабету.

Ізофермент ЛДГ5 при електрофорезі переміщується до анода повільніше інших ізоферментів, термолабільний, більш чутливий до інгібуючого впливу сечовини й оксалоацетату, володіє найменшою спорідненістю до альфа-гідроксибутирату (в порівнянні з іншими ізоферментами ЛДГ). Найбільший вміст цього ізоферменту характерний для скелетних м'язів, печінки, шкіри, слизових оболонок, а також клітин деяких злоякісних пухлин. Значне збільшення вмісту ЛДГ5 відзначається при травмах, запальних і дегенеративних захворюваннях м'язів і багатьох хворобах печінки (гепатити, цирози та ін.). Онкологічні захворювання (наприклад лімфолейкози) можуть також супроводжуватися збільшенням ЛДГ5. Активність ЛДГ5 підвищується в активну фазу при ревматизмі, глибоких ураженнях нирок, що супроводжуються їхньою гіпоксією, пухлинах нирок і відторгнення пересаженої нирки, а також при важких формах діабету.

Лейцинамінопептидаза (ЛАП, КФ 3.4.11.1). ЛАП – лише одна з кількох внутрішньоклітинних амінопептидаз, якою особливо багата жовчовивідна система, підшлункова залоза і слизова тонкої кишки. Тепер вона називається амінопептидаза цитозольна, де присутня у високій концентрації. ЛАП специфічна для захворювань гепатобіліарної системи і зазвичай не підвищується при ураженні кісток. ЛАП – більш чутливий показник холедохолітазу та метастазів у печінку в хворих без жовтяниці, ніж ЛФ. Активність у сироватці може підвищуватися під дією ліків. *Високий рівень у сечі ЛАП свідчить про нежиттєздатність донорської нирки.* Референтні межі: 15-40 МО/л.

Ліпаза (КФ 3.1.1.3). Ліпаза каталізує розщеплення гліцеридів на гліцерин вищі жирні кислоти. Рівень активності ліпази в нормі 0-190 МО/л. Цей ензим в організмі людини виробляється рядом органів і тканин, що дозволяє розрізняти ліпазу шлункового походження, підшлункової залози, ліпазу легенів, кишкового соку, лейкоцитів та ін. Найбільш важливою з клінічної точки зору є ліпаза підшлункової залози. Панкреатична ліпаза відіграє головну роль у перетравленні жирів. При захворюваннях підшлункової залози відбувається значний викид ферменту в кров, що циркулює. Визначення активності ліпази в крові є найбільш інформативним критерієм діагностики гострого панкреатиту. Вміст ліпази збільшується і знижується паралельно підвищенню і зниженню активності амілази, але нормалізація її рівня відбувається пізніше нормалізації амілази. Іноді рівень ліпази в крові підвищується раніше, ніж збільшується активність амілази, і залишається підвищеним тривалий час. При гострому панкреатиті активність ліпази в крові збільшується протягом декількох годин після гострого нападу, досягаючи максимуму через 12-24 годин. (збільшується до 200 разів), і залишається підвищеною протягом 10-12 днів. Діагностична чутливість ліпази в сироватці крові для гострого панкреатиту складає 86%,

специфічність – 99%. *Одночасне визначення рівня альфа-амілази (кров і сеча) і ліпази – основа діагностики гострого панкреатиту.* Підвищення обох або одного з ферментів виявляється у 98% хворих з гострим панкреатитом. На відміну від амілази активність ліпази не підвищується при паротиті, позаматкової вагітності та раку легенів. Набрякла форма

гострого панкреатиту, як правило, не супроводжується підвищенням активності ліпази; жировий панкреонекроз характеризується вираженим підвищенням активності ліпази, який зберігається до 2 тижнів; геморагічний панкреонекроз супроводжується лише короточасним підвищенням активності ліпази в 3,5 рази в порівнянні з нормальним рівнем на 3-ю – 5-ту добу захворювання. При гнійному панкреатиті підвищення активності ліпази в крові звичайно не виявляється. Іноді підвищення активності ліпази відзначається у хворих на рак підшлункової залози, хронічним панкреатитом, при наявності кісти в підшлунковій залозі. Активність ліпази в крові підвищується при інфаркті кишки, перитоніті, жовчній коліці, при руйнуванні жирової тканини, кісткових переломах, пораненні м'яких тканин, після операцій, при раку молочної залози. Гіперліпаземія при уремії та гострій нирковій недостатності є наслідком застою в підшлунковій залозі.

Фосфатази. Лужна фосфатаза та її ізоферменти (ЛФ, КФ 3.1.3.1)

Фосфатази – ферменти, що каталізують розрив складноефірного зв'язку в моноєфірах фосфорної кислоти з утворенням вільного ортофосфату (аніон ортофосфорної кислоти); відносяться до класу гідролаз.

Лужна фосфатаза (фосфогідролаза моноєфірів ортофосфорної кислоти, широко поширена в тканинах людини особливо в слизовій оболонці кишечника, остеобластах, стінках жовчних протоків печінки, плаценті та ін. Вона каталізує відщеплення фосфорної кислоти від її органічних сполук; назву отримала у зв'язку з тим, що оптимум рН лужної фосфатази лежить у лужному середовищі (рН 8,6-10,1). Фермент розташований на клітинній мембрані, бере участь у транспорті фосфору. Двовалентні іони, такі як Mg^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+} є активаторами ферменту, Zn^{2+} , входять в структуру активного центра. Фосфати, борати, оксалати пригнічують активність усіх форм ферменту. У сироватці кілька ізоферментів ЛФ, сім з яких мають найбільше клініко-діагностичне значення. Для діагностичних цілей найчастіше проводять визначення активності кісткової і печінкової форм фосфатази.

1). *Кісткова ЛФ.* У кістках ЛФ секретується остеобластами, її роль у формуванні кістки до кінця не встановлена. Припускають, що вона бере участь

дозріванні матриксу та його мінералізації. Специфічність кісткової ЛФ, час напівжиття в крові, що становить 1-2 дні, відсутність процесів з її участю в печінці, виділення з крові за допомогою нирок наближають кісткову ЛФ до ідеальних маркерів активності остеобластів. Кісткова ЛФ найбільш термолабільна, інактивується при $55^{\circ}C$. Синтез кісткової лужної фосфатази зростає в процесі диференціювання остеобластів при прискореному формуванні кістки. Значне збільшення її активності в сироватці крові спостерігається при підвищеній діяльності остеобластів: ріст кісток (у дітей активність вище, ніж у дорослих; збільшується вона в останній триместр вагітності), відновлення рухів після тривалого постільного режиму, переломах, деформуючому оститі, рахіті. Це характерно й для процесів остеомаліції (злякисні пухлини кісток, мієлома), а також кісткового туберкульозу і лейкозу. Підвищення активності кісткової ЛФ при рахіті відзначається частіше, ніж збільшення вмісту неорганічного фосфору; при одужанні активність ферменту нормалізується пізніше, ніж рівень кальцію і фосфору, приблизно в ті ж терміни, що і рентгенологічні показники. Первинний і вторинний гіперпаратиреоз може супроводжуватися підвищенням активності лужної фосфатази.

2). *Печінкова ЩФ.* Представлена двома ізоферментами. Перший підвищується в сироватці крові при застої в печінці і зниженій елімінації ферменту з жовчю, його підвищення

відбувається також у другій половині вагітності. Це основний фермент при патології гепато-біліарного тракту. Другий ізофермент підвищується при гепатоцелюлярній патології – вірусні гепатити, жовта дистрофія печінки, цирози. Це збільшення, однак, значно поступається підвищенню активності амінотрансфераз. У 1/3 жовтяничних хворих з цирозом печінки виявлено збільшення активності лужної фосфатази. Підвищення активності лужної фосфатази спостерігається у 20% хворих первинним раком печінки і при метастазах у печінку. Різко зростає її активність при отруєннях алкоголем на тлі хронічного алкоголізму. Вона може підвищуватися при лікарських призначеннях, які проявляють гепатотоксичний ефект (тетрациклін, парацетамол, фенацетин, 6-меркаптопурин, саліцилати та ін.)

3). *ЛФ жовчі* – фермент холестазу. Недостатність виділення жовчі, обумовлена порушенням її вироблення печінковими клітинами (внутрішньопечінковий холестаза) або припиненням струму жовчі по жовчних протоках (позапечінковий холестаза). Фермент вивільняється з ушкоджених жовчних проток. Найвищі цифри сироваткової активності відзначаються при обтураційній жовтяниці, коли затримка екскреції ферменту з жовчю призводить до того, що він знову надходить у кров. Важливий й індукований синтез ізоферменту в жовчних каналцях. У жінок, що приймають протизаплідні препарати, які містять естроген і прогестерон, може розвинути жовтяниця та підвищитися активність ЛФ. За клінічною чутливістю та специфічністю відносно обтурації тест поступається таким маркерами холестазу, як ГГТ і 5'-нуклеотидаза.

4). *Кишкова ЛФ*. Синтезується ентероцитами, надходить у просвіт тонкого кишечника і частково всмоктується в кров. Внесок її в загальну активність ЛФ невеликий. Її активність може бути збільшена в осіб з I або III групою крові, особливо після прийому їжі, при захворюваннях кишечника, що супроводжуються діареєю.

5). *Ниркова ЛФ*. Частково всмоктується в кров, але в основному, екскретується з сечею. Тест використовується в діагностиці захворювань нирок (гломерулонефрит, пієлонефрит, нефропатії).

6). *Плацентарна ЛФ*. З'являється у сироватці крові при вагітності. Найбільше її вміст спостерігається в третьому триместрі. Це найбільш термостабільний ізофермент лужної фосфатази. Дуже високі цифри активності цього ізоферменту ЛФ спостерігаються у жінок з прееклампсією що є наслідком ушкодження плаценти. Низька активність ЛФ у вагітних є відображенням недостатності розвитку плаценти.

7). *Неідентифіковані ізоферменти ЛФ* (так звані ізоферменти Regan або Nagao) пухлинного походження (найбільш часто визначаються при раку легенів). Термостабільність, електрофоретична рухливість та імунологічна характеристика близькі до таких для плацентарного ізоферменту.

Наявність великої кількості ізоферментів лужної фосфатази робить малоінформативним визначення її загальної активності. Варто розділяти ізоферменти і потім оцінювати внесок кожного в загальну активність.

Кисла фосфатаза (КФ, КФ 3.1.3.2) – фермент з широкою субстратною специфічністю, що каталізує розщеплення складнофірних зв'язок з утворенням вільного ортофосфату, за спектром активності близький до ЛФ, від якої відрізняється іншою дією на сірковмісні ефіри, оптимумом рН (4, 7-6,0).

Під найменуванням «кисла фосфатаза» мають на увазі всі фосфатази, що проявляють оптимальну активність при рН <7,0. Це ферменти, які знаходяться у клітинах різних тканин в

лізосомах і поза ними. Найвища концентрація кислій фосфатази відмічається в передміхуровій залозі (простатичний ізофермент). Фермент присутній у клітинах печінки, селезінки, еритроцитах, тромбоцитах, кістковому мозку. Висока активність КФ відмічається також в макрофагах і остеокластах. Активність кислій фосфатази сироватки крові низька в нормальних умовах. У чоловіків приблизно наполовину складається з активності простатичної фосфатази, інша активність пов'язана з ферментом, що походить з печінки і зруйнованих тромбоцитів і еритроцитів. У жінок кисла фосфатаза сироватки відбувається переважно з печінки, еритроцитів і тромбоцитів.

Визначення кислій фосфатази в сироватці зазвичай використовують для виявлення або моніторингу карциноми простати у чоловіків. Активність цього ферменту в сироватці збільшена у 60% пацієнтів з локалізацією карциноми в простаті, особливо при наявності кісткових метастазів – фермент продукується непластичними клітинами. Рівень активності КФ в останньому випадку може зростати до 40 – 50 разів від верхньої межі референтних значень. Якщо карцинома залишається локалізованою в передміхуровій залозі, активність КФ може бути лише слабо збільшеною або знаходитися в межах референтних значень, таким чином, нормальний рівень сироваткової активності КФ не виключає раку простати. Тимчасове збільшення активності КФ в сироватці крові можуть викликати діагностичні або лікувальні маніпуляції на передміхуровій залозі (пальпація, біопсія і т. п.). Доброякісна гіпертрофія простати не супроводжується зростанням активності ферменту в сироватці.

Ферментні профілі в діагностиці захворювань окремих органів Діагностика та диференційна діагностика захворювань окремих органів значно покращується при визначенні активності не окремих ферментів плазми, а комплексів, які найбільш інформативно відображують сутність тих чи інших патобіохімічних порушень. Комплекси таких ферментів називають ферментними профілями. Ферментні профілі ефективні при діагностиці та моніторингу гострого інфаркту міокарда, захворювань печінки, м'язів та кісток, злоякісних новоутворень, шлунково-інтестинальних захворювань.

Сироваткові ферменти при гострому інфаркті міокарда:

- КК-МВ,
- Тропонін Т (або І)
- КК,
- ЛДГ,
- АСТ.

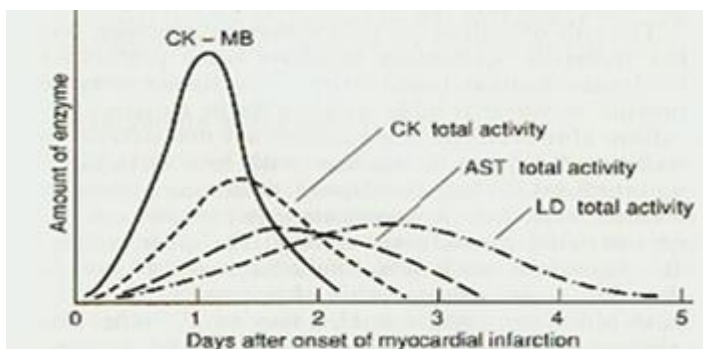


Рис. 4 – Стан активності «серцевих» ферментів при гострому інфаркті міокарда
На ординаті – активність ферментів, на абсцисі – дні хвороби.

Захворювання печінки. Сироваткові ферменти при гострих гепатитах

АЛТ

АСТ

ЛФ

ГГТ

ЛАП

Функціональні тести. Білірубін є головним пігментом жовчі у людей, підвищений вміст якого у кровообігу викликає пожовтіння шкіри – жовтяницю. Білірубін утворюється в першу чергу від розпаду гемоглобіну, що міститься в червоних кров'яних клітинах. У здорових осіб у нормі його рівень складає <17 мкмоль/л). Умови, які викликають підвищення утворення білірубину, такі як руйнування еритроцитів, або зменшення його видалення з крові, як і порушення функції печінки, можуть призвести до підвищення рівня білірубину в крові. Рівні вище 50 мкмоль/л, зазвичай помітно, як жовтяниця. Оскільки білірубін може бути підвищений при багатьох формах захворювань печінки або жовчного міхура, то це відносно неспецифічний тест. Однак він корисний як істинний "функціональний тест" печінки, оскільки відображує процеси здатності печінки захоплювати, метаболізувати та виділяти білірубін у жовч.

Альбумін. Альбумін є основним білком, який утворюється в печінці. Хоча існує безліч факторів, які можуть впливати на рівень альбуміну, що циркулює у крові, хронічні захворювання печінки призводять до зменшення кількості виробництва альбуміну, і, отже, рівень його в крові знижується (звичайний > 35 г/л).

Протромбіновий час і МНВ. Протромбіновий час (ПЧ) і МНВ – є тести, що використовуються для оцінки згортання крові. Фактори згортання крові – білки, які виробляються в печінці. Коли печінка значно постраждала, ці білки не виробляються в звичайному режимі. ПЧ і МНВ також корисні тести оцінки функції печінки, оскільки є висока кореляція між порушеннями в коагуляції і ступенем порушення функцій печінки.

Високо спеціалізовані тести можуть бути використані для діагностики певних захворювань печінки. Наприклад: специфічні антитіла, білки і нуклеїнові кислоти можуть бути використані на наявність вірусного гепатиту В (HBsAg, ДНК HBV) або С (наприклад, анти-HCV антитіла, РНК ВГС).

Підвищення в сироватці крові заліза, насичення трансферину та феритину можуть вказувати на наявність гемохроматозу.

Дефіцит церулоплазміну, як правило, спостерігається в пацієнтів з порушенням метаболізму міді – хвороба Коновалова-Вільсона.

Низький рівень α 1-антитрипсину може вказувати на наявність захворювань легенів і/або печінки в дітей та дорослих у зв'язку з дефіцитом цього інгібітору.

Імунологічні тести, такі як антимитохондріальні антитіла, можуть свідчити про наявність первинного біліарного цирозу печінки. Антинуклеарні антитіла можуть свідчити про наявність автоімунного гепатиту.

Сироваткові ензими при малігнізації

Кисла фосфатаза: збільшення

-рак передміхурової залози,

-хвороба Гоше,

тромбоцитоз,

гранулоцитарний лейкоз,
мієлопроліферативні захворювання.

Не підвищується при лімфолейкозі або лімфомі.

β глюкуронідаза, збільшення:

карцинома сечового міхура,
карцинома головки підшлункової залози (дуже висока),
карцинома шийки матки з метастазами в печінку (дуже висока),
останній триместр вагітності, падає до нормального приблизно на 5-й день

після пологів.

Сироваткові ферменти при захворюваннях м'язів:

- 1) АСТ/АЛТ, зростає,
- 2) альдолаза, збільшення,
- 3) креатинфосфокіназа (ізофермент КФК-ММ), збільшення.

Сироваткові ферменти при захворюваннях кісток Сироваткова лужна фосфатаза, підвищується:

рахіт,
остеомаляція,
гіперпаратиреоз,
злоякісні новоутворення.

Сироваткова лужна фосфатаза знижується при гіпофосфатазії.

Сироваткові ферменти при шлунково-інтестинальних захворювання

Амілаза, збільшення
при перфорованих виразках;
кишкова непрохідність;
гострий панкреатит (> 1000 одиниць), протягом перших 24 годин і
повернення до норми протягом 3 днів
свинка та інші форми паротиту, камені протоки слинних залоз,
макроамілаземія.

Ліпаза сироватки крові: збільшення

виразка 12 палої кишки з перфорацією;
кишкова непрохідність;

панкреатит – на момент появи симптомів підвищений рівень зберігається
протягом 10 – 14 днів, а потім поступове падіння.