

УДК. 616.33—006.6+612.12

С. Г. ШУКУРЯН, А. Г. ХАЧАТРЯН

ФЕРМЕНТНЫЙ СПЕКТР КРОВИ ПРИ РАКЕ И ПРЕДРАКОВЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДКА

Изучены сдвиги в активности одновременно семи ферментов крови (гексокиназы, гистидазы, урокинаказы, аспартат- и аланинаминотрансфераз, амилазы, щелочной фосфатазы) с целью выяснения диагностической и прогностической ценности определения ферментного спектра. Результаты сравнивались с данными, полученными у больных с предраковыми заболеваниями желудка (язва желудка, гастрит). Проведенные исследования позволили рекомендовать одновременное определение активности ферментного спектра для дифференциальной диагностики желудочной патологии, уточнения тяжести заболевания.

Ранняя диагностика злокачественных опухолей, в частности рака желудка, остается одним из сложных вопросов современной онкологии. Несмотря на широкое использование различных методов диагностики, пока не исключается необходимость пробной лапаротомии. Между тем успех лечения злокачественных опухолей зависит в первую очередь от ранней диагностики. В связи с этим большое значение приобретает использование различных дополнительных диагностических тестов, облегчающих распознавание рака желудка.

Развитие энзимологии открыло новые возможности для клинической онкологии. Ферменты сыворотки крови, как наиболее чувствительные и специфические показатели органной патологии, широко определяются при различных заболеваниях с целью уточнения диагноза, тяжести течения болезни и эффективности проведенных методов лечения.

Имеющаяся литература относительно изменения активности отдельных ферментов при раке желудка [5, 19] показывает, что значение сдвигов в отдельных ферментах в диагностике рака желудка невелико, так как подобные сдвиги наблюдаются и при других патологических состояниях [2, 13, 15]. Перед нами стояла задача изучить в динамике сдвиги активности одновременно нескольких ферментов сыворотки крови больных раком желудка, уточнить их диагностическое значение и зависимость от тяжести заболевания.

Изучалась картина ферментного спектра сыворотки крови у 279 человек. Из них 209 больных страдали раком желудка, 30—язвенной болезнью желудка, 25—хроническим гастритом. Контрольную группу составили 15 здоровых.

У всех больных одновременно определялась активность следующих ферментов: гексокиназы (КФ 2.6.1.1), гистидазы (КФ 4.3.1.3),

урокиназы, аспартат- α -кетоглутарат-аминотрансферазы (КФ 2.6.1.1.), аланин- α -кетоглутарат-аминотрансферазы (КФ 2.6.1.2.), щелочной фосфатазы (КФ 3.1.3.1), амилазы (КФ 3.2.1.1). Активность гексокиназы определялась также в желудочном соке у 31 больного раком желудка и у 10 больных с язвой желудка. Активность гексокиназы определялась по методу С. А. Нейфаха и Н. К. Монахова [10], гистидазная и урокиназная активность—по Тайбор и Мелер в модификации В. А. Буробина и С. Р. Мардашева [7], активность аспартат- α -кетоглутарат и аланин- α -кетоглутарат аминотрансфераз—по методу Бабаскина [1], щелочной фосфатазы—по Боданскому [20], α -амилазы—по методу В. А. Энгельгард-Герчука [17].

Результаты исследований подвергались статистической обработке [3, 16].

Обследование 209 больных выявило, что у 75,1% больных раком желудка определяются сдвиги в активности всех семи ферментов, входящих в состав изучаемого спектра. Сдвиги в активности 4—5 ферментов отмечены у 82,4% больных, активность 1—3 ферментов нарушена у 94,5% больных.

Интересно отметить, что нарушение активности всех ферментов при язвенной болезни желудка обнаружено только у четырех больных (из 20) и у одного больного (из 20) с хроническим гастритом.

Анализ материала по отдельным ферментам при раке и предраковых заболеваниях желудка (табл. 1) выявляет положительную гексо-

Таблица 1
Сдвиги в ферментном спектре крови при раке и предраковых заболеваниях желудка

Нозологические единицы	Сдвиги показателей в %						
	гексокиназа	гистидаза	урокиназа	АСТ	АЛТ	щелочная фосфатаза	амилаза
Рак желудка	78,8	89,9	75,1	92,4	94,5	92,5	82,5
Язва желудка	33,3	33,3	3,3	56,6	63,3	50,0	50,0
Хронический гастрит	—	—	—	32,0	48,0	—	—

киназную реакцию у 78,8% больных раком желудка. Намного выше результаты (83,8%) при одновременном определении гексокиназы в желудочном соке этих больных. Положительная гексокиназная реакция обнаружена у 33,3% больных язвой желудка, при хронических гастритах—лишь у 2 (из 25), а у 15 здоровых гексокиназная реакция была отрицательная. Положительные результаты гексокиназного теста в ранних стадиях рака желудка (I и II) нами получены у 93,3% больных, что указывает на особую диагностическую ценность его при ранних стадиях рака желудка.

Надо полагать, что определенный процент положительных реакций на гексокиназу при язве желудка является результатом возможного перерождения язвы: из 10 больных с язвой желудка, у которых была определена положительная гексокиназная реакция, четверо подверглись оперативному вмешательству. Гистологическим изучением была установлена малигнизирующая язва желудка. Поэтому мы согласны с авторами [4, 10, 12], которые считают, что гексокиназная реакция может играть определенную роль в уточнении клинического диагноза рака желудка. Положительная гексокиназная реакция чаще обнаруживается у больных раком желудка в возрасте 31—40 лет (82,3%). Частота положительных результатов гексокиназного теста у больных раком желудка различного пола существенно не отличалась—у мужчин 78,3%, у женщин несколько выше—79,3%.

Положительный гексокиназный тест обнаружен нами также у 21,8% больных с неопухолевыми заболеваниями. Этот процент, по данным других авторов, составляет 8—17,5 [3, 9, 10].

Из ферментов, входящих в изучаемый спектр, большой интерес, на наш взгляд, представляют гистидаза и урокиназа, которые, будучи органоспецифическими, играют важную роль в диагностике паренхиматозных поражений печени [6, 7, 18, 21]. Однако изучение активности этих ферментов в онкологии носит лишь экспериментальный характер и сводится к определению их тканевого содержания [14, 16, 18]. Окончательно не выяснен вопрос существования этих ферментов в опухолях. Одни авторы [18] считают, что гистидаза определяется только лишь в опухолях гепатогенного происхождения, другие [23] отмечают присутствие этого фермента в злокачественных опухолях независимо от происхождения. Имеются также данные относительно понижения активности ферментов в гомогенатах печени опухоленосителя [14].

В доступной литературе сведений относительно изучения гистидазы и урокиназы в сыворотке крови онкологических больных мы не нашли. Поэтому мы провели подробный анализ результатов исследования 209 больных раком желудка (табл. 1). Результаты исследований показали, что гистидазная активность обнаружена в сыворотке крови 188 (89,9%), а активность урокиназы—148 (75,1%) больных. При сопоставлении этих результатов с данными, полученными при предраковых заболеваниях желудка, отмечается огромная разница. Так, из 30 больных с язвенной болезнью желудка активность гистидазы была положительной только у 10 (33,3%), а урокиназы—у 7 (23,3%), при хронических гастритах из 25 больных у 3 (12%) и у 2 (8%) соответственно. У 15 здоровых лиц гистидазная и урокиназная активность в крови была отрицательной. Хотя гистидазная и урокиназная активность в крови не может считаться специфическим тестом для рака желудка, однако, по нашим данным, изменения этих ферментов весьма характерны для данной патологии. Сказанное подтверждается при определении активности указанных ферментов у больных с другими локализациями злокачественных опухолей. Так, гистидаз-

ная активность обнаружена в сыворотке крови у 48% больных раком молочной железы (средняя активность $1,64 \pm 0,19$), а урокиназная — у 16% ($0,99 \pm 0,06$). При локализации ракового процесса в легких активность гистидазы определялась у 50% больных, в среднем составляя $1,86 \pm 0,12$, а урокиназы — у 32,8% ($0,98 \pm 0,16$).

Данные о сдвигах в активности аспартат-, аланин- α -кетоглутарат-аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и амилазы, представленные в табл. 1, показывают, что активность этих ферментов изменяется как при раке, так и предраковых заболеваниях желудка. Однако степень сдвигов активности ферментов при раке желудка значительно выше.

Одновременное определение ферментного спектра значительно снижает процент ложно-положительных результатов гексокиназного теста. Согласно нашим данным, положительная гексокиназная реакция определяется у 21,8% больных с неопухолевыми заболеваниями. Эти результаты подтверждаются данными других авторов [4, 10]. Между тем этот процент снижается до 12,5 при одновременном определении ферментного спектра крови больных раком желудка.

Следует указать, что значительные сдвиги в ферментном спектре сыворотки крови при раке желудка сопровождались заметными изменениями в степени активности отдельных ферментов, входящих в его состав (табл. 2). Так, если средняя активность гексокиназы у больных

Таблица 2

Показатели активности ферментов крови при раке и предраковых заболеваниях желудка

Ферменты	Норма	Рак желудка	Язва желудка	Хронический гастрит
Гексокиназа	—	$37,4 \pm 2,54$ $P < 0,001$	$27,5 \pm 4,44$ $P < 0,001$	—
Гистидаза	—	$2,49 \pm 0,07$ $P < 0,001$	$1,67 \pm 0,23$ $P < 0,001$	—
Уроканиназа	—	$1,07 \pm 0,02$ $P < 0,001$	$0,87 \pm 0,17$ $P < 0,001$	—
АСТ	$32,0 \pm 2,72$	$65,9 \pm 1,78$ $P < 0,001$	$54,0 \pm 2,61$ $P < 0,001$	$38,8 \pm 1,9$ $P < 0,05$
АЛТ	$26,0 \pm 2,79$	$74,0 \pm 1,73$ $P < 0,001$	$58,0 \pm 1,3$ $P < 0,001$	$43,6 \pm 2,16$ $P < 0,001$
АСТ индекс АЛТ	$1,27 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,02$ $P < 0,001$	$0,97 \pm 0,04$ $P < 0,05$	$0,94 \pm 0,07$ $P < 0,5$
Щелочная фосфатаза	$7,6 \pm 0,5$	$13,9 \pm 0,35$ $P < 0,01$	$12,2 \pm 0,54$ $P < 0,01$	$8,43 \pm 0,43$ $P < 0,1$
Амилаза	$1,05 \pm 0,13$	$4,72 \pm 0,38$ $P < 0,001$	$3,12 \pm 0,17$ $P < 0,001$	$2,62 \pm 0,11$ $P < 0,05$

раком желудка составила 37,4 МЕ ($P < 0,001$), то при язве желудка она равнялась 27,5 МЕ ($P < 0,001$), а при хронических гастритах активность фермента, определяемая только у 2 больных, составляла 17,8 и 24,8 МЕ соответственно. Величина активности гистидазы и урокиназы в среднем составляет соответственно 2,49 и 1,07 усл. ед. Актив-

ность этих ферментов значительно ниже при язвенной болезни желудка (соответственно 1,67 и 0,87 усл. ед.). При хронических гастритах положительная активность гистидазы определялась у 3 больных (0,83; 1 и 1,16 усл. ед.), а активность урокиназы—у 2 больных (по 0,83 усл. ед.). Полученные результаты свидетельствуют о том, что одновременное определение активности нескольких ферментов сыворотки крови больных раком желудка (ферментного спектра) повышает их диагностическую ценность.

Нами изучены показатели ферментного спектра у 181 больного, у которых окончательно уточнены стадии заболевания (рис. 1). С первой стадией заболевания было 4 больных, со второй—28, с третьей—

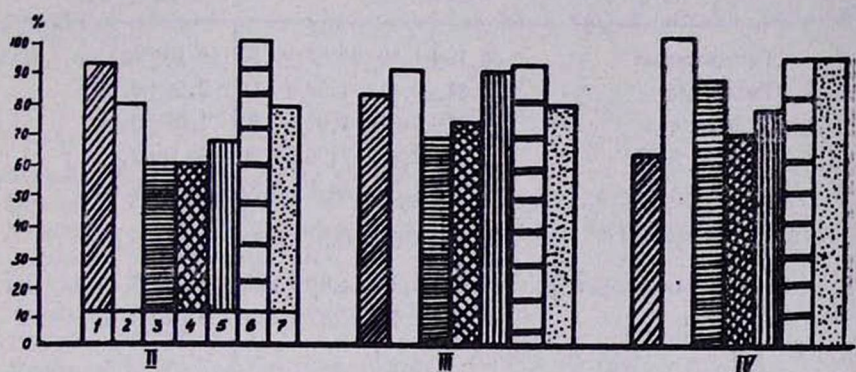


Рис. 1. Результаты сдвигов ферментного спектра сыворотки крови у больных раком желудка в зависимости от стадий заболевания. 1—гексокиназа, 2—гистидаза, 3—урокиназа, 4—аспартат-аминотрансфераза, 5—аланин-аминотрансфераза, 6—щелочная фосфатаза, 7—амилаза.

34, с четвертой—115 больных. Анализ данных с учетом степени распространения рака желудка показывает, что гексокиназа в сыворотке крови чаще обнаруживается в более ранних стадиях (I, II) заболевания—у 28 из 30 (93,3%).

Положительную гексокиназную реакцию мы отметили у 2 больных с I стадией рака желудка. Из 28 больных со II стадией заболевания реакция была положительной у 26 (82,3%) и в IV стадии из 115—у 71 больного (61,7%). Разница между результатами во II и IV стадиях заболевания статистически достоверна ($P < 0,01$). Наш материал подтверждает существующее в литературе мнение о том [10, 12], что данные гексокиназного теста более результативны в ранней стадии болезни.

Частота выявления положительных результатов гистидазы и урокиназы в крови находится в прямой зависимости от степени распространения злокачественного процесса. Так, из 4 больных с I стадией рака желудка гистидаза была выявлена в крови только у двух, а урокиназа—у одного больного. Во II стадии болезни гистидазная активность определялась у 22 больных из 29 (78,5%), а урокиназная—у 16 (57,1%). В III стадии этот процент доходил до 88,5 для гистидазы и

67,6 для уроканиназы; гистидаза была выявлена в крови у всех 115 больных IV стадии болезни (100%), а уроканиназа—у 98 больных (85,5%). Такая закономерность наблюдается и в отношении аминотрансфераз, причем высокая активность аланин-аминотрансферазы определяется чаще, чем аспартат-аминотрансферазы.

Таблица 3
Биохимические показатели крови больных раком желудка
в зависимости от степени распространения заболевания

Показатели	II стадия	III стадия	IV стадия
	$M \pm m$		
Гексокиназа	$30,13 \pm 1,30$	$35,53 \pm 0,83$	$40,10 \pm 1,41$
Гистидаза	$1,34 \pm 0,11$	$1,97 \pm 0,07$	$2,66 \pm 0,03$
Уроканиназа	$0,91 \pm 0,07$	$1,01 \pm 0,03$	$1,08 \pm 0,04$
АСТ	$57,0 \pm 2,02$	$71,6 \pm 3,20$	$68,0 \pm 2,40$
АЛТ	$60,5 \pm 2,59$	$84,0 \pm 2,37$	$76,4 \pm 2,35$
АСТ/АЛТ индекс	$0,96 \pm 0,04$	$0,84 \pm 0,03$	$0,92 \pm 0,03$
Щелочная фосфатаза	$12,99 \pm 0,35$	$14,10 \pm 0,59$	$15,50 \pm 0,45$
Амилаза	$3,15 \pm 0,40$	$3,77 \pm 0,28$	$6,64 \pm 0,18$

Как видно из табл. 3, по мере распространения ракового процесса активность всех ферментов повышается. Начиная со II стадии рака желудка в сыворотке крови определяется активность гистидазы, уроканиназы, гексокиназы, чего у здоровых людей не наблюдается. Повышение активности амилазы в IV стадии заболевания, возможно, связано с поражением печени, а у отдельных больных и с вовлечением в процесс поджелудочной железы.

Полученные данные позволяют заключить, что при раке желудка динамическое определение ферментного спектра сыворотки крови может быть практически полезным для распознавания степени распространения злокачественного процесса.

Армянский институт рентгенологии и онкологии

Поступила 15/I 1976 г.

У. Հ. ՇՈՒՔՐԻԱՆ, Հ. Գ. ԽԱՉԱՏՐԻԱՆ

ԱՐՅԱՆ ՇԻՃՈՒԿԻ ՖԵՐՄԵՆՏՆԵՐԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ
ՏԵՂԱՇԱՐԺԵՐԸ ՍՏԱՄՈՔՍԻ ՔԱՂՑԿԵՂԻ ԵՎ
ՆԱԽԱՔԱՂՑԿԵՂԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրվել է ստամոքսի քաղցկեղով 209, ստամոքսի խոցով 30 և քաղցկեղով տառապող 25 հիվանդների արյան շիճուկի մի քանի ֆեր-

մենտների ակտիվության շեղումները: Ֆերմենտային սպեկտրում ընդգրկվել են հետևյալ ֆերմենտները՝ հեքսոկինազան, հիստիդազան, ուրոկանինազան, հիմնային ֆոսֆատազան, ամիլազան, ալանին և ասպարտատ տրանսամինազները: Հիստիդազայի և ուրոկանինազայի ակտիվության ուսումնասիրությունը ստամոքսի քաղցկեղի ժամանակ կատարված է առաջին անգամ:

Ուսումնասիրություններից պարզվել է, որ նշված հիվանդների մոտ ֆերմենտային սպեկտրում ընդգրկված ֆերմենտների միաժամանակյա քննությունը հնարավորություն է տալիս հայտնաբերելու ստամոքսի քաղցկեղին բնորոշ պատկեր, որը որոշակիորեն տարբերվում է նախաքաղցկեղային հիվանդությունների ժամանակ ստացված փոփոխություններից: Վերջինս հիմք է տալիս հեղինակներին առաջարկելու նշված ֆերմենտների միաժամանակյա ուսումնասիրությունը ստամոքսի քաղցկեղի և նախաքաղցկեղային հիվանդությունների դիֆերենցիալ դիագնոստիկայում և հիվանդության ծանրության էշտման հարցում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бабаскин П. М. Лабор. дело, 1966, 3, стр. 142.
2. Березов Т. Т., Волкова Л. В. Вопросы мед. химии, 1972, 17, 2, стр. 154.
3. Каминский Л. С. В кн.: Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. Л., 1964, стр. 140.
4. Ковнер Ф. Я. Автореферат дисс. канд. Вильнюс, 1972.
5. Красавский З. В. Врачебное дело, 1971, 1, стр. 47.
6. Мансурова И. Д. В кн.: Проблемы гастроэнтерологии. Душамбе, 1968, 1, стр. 192.
7. Мордашев С. Р., Буробин В. А. Вопросы мед. химии, 1962, 3, стр. 320.
8. Меерович Б. Д. Автореферат канд. дисс. Л., 1961.
9. Мхитарян В. Г., Межлумян Л. М., Алексанян С. А., Даниелян К. Д. Журнал экспер. и клинич. медицины АН Арм. ССР, 1973, 13, 1, стр. 41.
10. Нейфах С. А., Монахов Н. К. Вопросы онкологии, 1967, 8, стр. 12.
11. Нейфах С. А., Грех И. Ф., Малеева З. В., Михайлов В. В., Монахов Н. К. Вопросы онкологии, 1968, 14, 1, стр. 3.
12. Подильчак Э. М. Вопросы онкологии, 1974, XX, 5, стр. 23.
13. Покровский А. А. Вопросы мед. химии, 1960, 6, 3, стр. 228.
14. Русин С. А. В кн.: Биохимия и патохимия обмена веществ и механизм ее регуляции. Минск, 1971, стр. 58.
15. Тодоров И. В кн.: Клинические лабораторные исследования в педиатрии. София, 1968.
16. Урбах В. Ю. Биохимические методы. М., 1964.
17. Энгельгарт В. А., Герчук Ж. эксперим. биол. и мед., 1926, 3, стр. 16.
18. Auerbach V. H., Walsman H. A. Cancer Res., 1958, 18, 543.
19. Boden H. P., Sviokla S., Mittler B., Pathak M. A. Cancer Res., 1968, 28, 8, 1463.
20. Bodansky. Journ. biol. chem. 1933, 101, 93.
21. Burk D. J. Nat. Cancer Inst., 1967, 38, 6, 839.
22. Coltorti M., Simone A., Budillon G. Clin. chem. Acta, 1966, 13, 5, 567.
23. Kzzymuska A. Arch. Immunol. therap. Exp., 1964, 12, 724.