

УДК 616.36:577.1

Е. Б. Моторя

Днепропетровский областной наркологический диспансер

АКТИВНОСТЬ ГАММАГЛУТАМИЛТРАНСФЕРАЗЫ У БОЛЬНЫХ НАРКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ДНЕПРОПЕТРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Изучено изменение активности ГГТ у лиц, употребляющих алкоголь и наркотические вещества. Обследовано 2 878 человек, проживающих в Днепропетровской области. Повышение активности ГГТ отмечено в 528 случаях (18,3 %). Это может быть обусловлено усилением синтеза в результате активации ферментов, обеспечивающих этот процесс, алкоголем и лекарственными средствами; повреждением клеточных мембран под действием токсических агентов, при ишемии и инфекционном поражении печени; освобождением фермента от связи с клеточными мембранами в результате детергентного действия поверхностно-активных желчных кислот при всех видах холестаза. Нормальные значения основной части обследуемых (81,7 %) можно объяснить эпизодическим приемом алкоголя и наркотических веществ, не приводящим к серьезным изменениям паренхимы печени, а также эффективным лечением, вызывающим нормализацию активности этого фермента.

Є. Б. Моторя

Дніпропетровський обласний наркологічний диспансер

АКТИВНІСТЬ ГАММАГЛУТАМИЛТРАНСФЕРАЗИ У ХВОРИХ НАРКОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ ДНІПРОПЕТРОВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Вивчено зміну активності ГГТ в осіб, що вживають алкоголь і наркотичні речовини. Обстежено 2 878 чоловік, що проживають у Дніпропетровській області. Підвищення активності ГГТ відмічене в 528 випадках (18,3 %). Це може бути зумовлено посиленням синтезу в результаті активації ферментів, що забезпечують цей процес, алкоголем і лікарськими засобами; пошкодженням клітинних мембран під дією токсичних агентів, при ішемії за інфекційного ураження печінки; звільненням ферменту від зв'язку з клітинними мембранами в результаті детергентної дії поверхнево-активних жовчних кислот при всіх видах холестаза. Нормальні значення основної частини обстежуваних (81,7 %) можна пояснити епізодичним прийомом алкоголю та наркотичних речовин, що не викликає серйозних змін паренхіми печінки, а також ефективним лікуванням, яке зумовлює нормалізацію активності цього ферменту.

E. B. Motorya

Dnipropetrovsk Regional Narcological Dispensary

ACTIVITY OF GAMMAGLUTAMYLTRANSFERASE IN ADDICTS OF DNIPROPETROVSK PROVINCE

Change of GGT activity is studied in patients using alcohol and narcotic substances. 2878 residents of the Dnipropetrovsk province are examined. The increase of GGT activity is marked in 528 cases (18.3 %). It may be caused by increasing synthesis as a result of activating enzymes which ensure this process. The activation may be initiated by alcohol and medicines, by the damage of cellular membranes under the action of toxic agents, under ischemia and infection-induced liver injury, and by the detachment of enzymes from cellular membranes affected by detergent bile acids under the cholestasis. Ordinary values for major

part of examined patients (81.7 %) may be explained by only episodic taking alcohol and narcotic drugs, which was not affect the liver parenchyma, and also by effective treatment normalized the enzyme's activity.

Введение

Определение активности ферментов широко используется для диагностики заболеваний печени, контроля за эффективностью проводимого лечения, а также оценки гепатотоксичности различных лекарственных препаратов [11]. Гамма-глутамилтранспептидаза – ГГТ (син. γ -глутамилтрансфераза, что правильнее, так как по биохимическому действию она относится к классу трансфераз) является важным показателем состояния гепатобилиарной системы. Наиболее частая причина повышения активности ГГТ в сыворотке крови – патология печени. Слабое токсическое воздействие на печень, вызывающее жировую инфильтрацию, прием алкоголя и лекарственных препаратов сопровождаются умеренным увеличением активности ГГТ.

Более выраженное повышение активности фермента связано с внепеченочной и внутripеченочной обструкцией, вторичным вовлечением печени в онкологические процессы организма путем метастазирования. Самая высокая активность ГГТ в сыворотке крови отмечена при закупорке желчного протока или злокачественных опухолях, прямо или опосредованно поражающих печень [1].

Этот фермент более чувствителен к нарушениям в клетках печени, чем АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза (ЩФ), глутаматдегидрогеназа (ГлДГ) и т. д. [1]. При нормальной активности ГГТ вероятность заболевания печени очень мала [4]. При онкологических заболеваниях нормальная активность ГГТ в сыворотке крови свидетельствует об отсутствии метастазов в печени, тогда как высокая активность ГГТ (в 12 раз и более выше нормы) служит индикатором поражения печени метастазами. При остром вирусном гепатите многократное исследование активности ГГТ позволяет следить за течением болезни: постоянно увеличенная активность ГГТ указывает на развитие хронической формы заболевания [5].

Определение ГГТ является чувствительным тестом для диагностики гепатотоксичности веществ. Наркотики, многие лекарственные препараты вызывают повышение активности ГГТ в плазме крови. Среди них – индукторы микросомального окисления (бензодиазепины и др.), антикоагулянты гидроксикумаринового ряда, противоэпилептические препараты, стрептокиназа, нестероидные противовоспалительные препараты. Поэтому мониторинг ГГТ в сыворотке крови больных используется для выявления гепатотоксического действия препаратов и своевременного изменения лечебного курса [14].

Определение активности ГГТ используется для диагностики алкогольного поражения печени, а также для контроля лечения алкоголизма. Алкоголь усиливает продукцию ГГТ в печени и способствует ее выходу из клеточных мембран, что приводит к повышению активности фермента в сыворотке крови даже при отсутствии патологии печени [4]. При прекращении злоупотребления алкоголем уровень активности ГГТ постепенно снижается (через 10 дней на 50 %) и затем приходит в норму [6]. Поэтому тест на ГГТ позволяет проконтролировать добросовестность лечения от алкоголизма. Если прием алкоголя однозначно прекращен, а активность ГГТ у бывшего алкоголика не снижается, то высока вероятность наличия у него алкогольного гепатита или цирроза печени [17; 21; 22]. У 74 % алкоголиков, страдающих гистологически подтвержденным поражением печени, увеличение активности ГГТ было постоянным даже в периоды абстиненции.

Существуют определенные различия между активностью ГГТ в крови алкоголика и человека, принявшего значительную дозу алкоголя. У первых наступает увеличе-

ние активности ГТТ до 140 % от нормальных значений с пиком активности через 18 часов, у вторых даже после тяжелого опьянения увеличение активности ГТТ не превышает 15 % в течение 12 часов [5].

Точный механизм повышения уровня ГТТ в крови при злоупотреблении алкоголем не известен. В отличие от аминотрансфераз, эта гиперферментемия не связана однозначно с цитолизом. Ведущий механизм ее возникновения – увеличение синтеза фермента с последующей транслокацией через мембрану гепатоцитов. Предполагают, что алкоголь является прямым индуктором синтеза ГТТ. Гипотеза о прямой индукции синтеза ГТТ привела к обсуждению в литературе возможности повышения активности ГТТ при однократных алкогольных эксцессах. Напомним традиционное в наркологии определение алкогольного эксцесса. Принято считать, что алкоголь в дозе, не превышающей 0,8–1,0 г/кг, окисляется дегидрогеназной системой без накопления в организме его токсичных метаболитов (прежде всего – высокотоксичного ацетальдегида), запускающих каскад вторичных метаболических реакций (синтез свободных радикалов, окислительный стресс и др.). Превышение этого порога можно считать алкогольным эксцессом, поскольку алкоголь начинает метаболизироваться дополнительным резервным путем – цитохромом, каталазой и микросомами, что ведет к гиперпродукции ацетальдегида [7; 8].

Однократный алкогольный эксцесс у здоровых лиц не вызывал повышения активности ГТТ даже при приеме высоких доз алкоголя [9]. Активность ГТТ не повышается у лиц с эпизодическим употреблением алкоголя (кутежный тип), если оно не сопровождается сопутствующим заболеванием печени. По данным литературы, увеличение уровня ГТТ определяется при длительном ежедневном употреблении спиртных напитков в количестве, эквивалентном 40 г чистого этанола, у 20 % мужчин и 15 % женщин, а при употреблении 60 г в спиртовом эквиваленте – у 50 и 30 % соответственно [12]. Следовательно, активность ГТТ является маркером систематического употребления умеренного в бытовом понимании, но, на самом деле, большого количества алкоголя, а изолированное повышение уровня этого фермента служит маркером хронической алкогольной интоксикации. Период полураспада ГТТ составляет 14–26 дней, нормализация ее активности происходит через 4–5 недель строгой абстиненции. Снижение уровня ГТТ во время пребывания в стационаре (контролируемая абстиненция!) является одним из наиболее специфичных маркеров алкогольной этиологии болезни. При однократном же определении чувствительность и специфичность метода для выявления злоупотребления алкоголем варьируется от 40 до 80 % [2; 15; 16; 20].

Цель данной работы – охарактеризовать изменения активности ГТТ у лиц наркологического профиля Днепропетровской области, определить, вызваны ли эти изменения поражением печени вследствие регулярного злоупотребления алкоголем и НС либо вследствие прямого индуцирования синтеза ГТТ алкоголем.

Материал и методы исследований

Объект исследования – сыворотка, полученная из венозной крови больных. Кровь из вены отбирали в утреннее время натощак в вакутейнер или центрифужную пробирку, обрабатывали в лаборатории согласно стандартной методике получения сыворотки [10]. Сыворотка должна быть прозрачной и не содержать следов гемолиза. Для определения активности ГТТ использовали наборы ООО НПП «Филисит-Диагностика». Определение активности ГТТ основано на измерении скорости ферментативной реакции переноса γ -глутаминовой группы с субстрата-донора на субстрат-акцептор. Данный ко-

лориметрический тест основан на следующей ферментативной реакции: *L*- γ -глутамил-*p*-нитроанилид + глицилглицин \rightarrow *L*- γ -глутамилглицилглицин + *p*-нитроанилин.

Активность ГТТ определяют по скорости расщепления хромогенного субстрата с образованием *p*-нитроанилина, интенсивность окраски которого (оптическая плотность при длине волны 405 нм) пропорциональна активности фермента в анализируемой пробе. Измерение интенсивности окрашивания проводили на фотометре Солар Р 2111 (Беларусь – Украина).

Референсные значения для сыворотки крови: мужчины – < 55 Е/л, женщины – < 40 Е/л. Для контроля использовали контрольные сыворотки «Биоконт С» (Агат), «Лионорм У» (Lachema). При исследовании все значения контрольных сывороток укладывались в 95 % доверительный интервал, полученные в ходе проведения реакции результаты можно считать достоверными. Коэффициент вариации не превышал 10 %, что для данной методики считается нормой.

Все средства измерительной техники, используемые при выполнении исследований, прошли метрологическую поверку в установленном порядке.

Результаты и их обсуждение

Гаммаглутамилтрансфераза (КФ 2.3.2.2; γ -глутамил-пептид: аминокислота, γ -глутамилтрансфераза; ГТТ), известная также как γ -глутамилтранспептидаза – фермент, катализирующий перенос γ -глутаминовой группы от пептида или соединений, содержащих данную группу, к акцепторному пептиду или аминокислоте. В этой реакции ГТТ, перенося γ -глутамил от глутатиона на акцепторную аминокислоту, вовлекается в транспорт данной аминокислоты через клеточную мембрану [20].

Среди систем переноса аминокислот через клеточную мембрану цикл при участии ГТТ приобретает в ряде тканей особое значение, поскольку потребляет больше энергии, чем другие транспортные системы, и характеризуется высокой производительностью [19]. В данный цикл вовлечен ряд ферментов. Среди них γ -глутамилтрансфераза, локализованная на клеточной мембране, катализирующая перенос глутаминовой кислоты от глутатиона на аминокислоту во внеклеточном пространстве.

ГТТ – мембранный фермент, состоящий из гидрофильного и гидрофобного фрагментов, молекулярная масса которого колеблется от 90 000 до 120 000 Да. В значительных концентрациях ГТТ обнаружена в печени, поджелудочной железе, почках и предстательной железе (поэтому у мужчин активность ГТТ в сыворотке крови приблизительно на 50 % выше, чем у женщин). В других клетках тканей ГТТ содержится в небольших количествах (исключая кардиомиоциты и миоциты). Небольшая часть фермента находится в цитозоле, а большая часть связана с мембранами микросом и цитоплазматической мембраной клеток [13].

Исходя из этого, поражение любого из вышеперечисленных органов способно вызывать повышение активности ГТТ. Особенно чувствительна ГТТ к влиянию на печень длительного потребления алкоголя. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, активность ГТТ в сыворотке крови коррелирует с количеством принимаемого алкоголя.

Исследовано 2 878 образцов крови больных наркологического диспансера. Повышение активности ГТТ отмечено в 528 случаях, что составляет 18,3 %. Причем у 82,4 % из них наблюдается незначительное увеличение активности фермента (1,5–3,0 раза). Это свидетельствует о токсическом поражении печени алкоголем, лекарственными средствами (ЛС) и наркотическими веществами (НВ) вследствие регулярного потребления их в большом количестве. Поскольку порядка 67 % всех обследуемых составляют лица, потребляющие алкоголь, то речь может идти прежде всего об алко-

гольной болезни печени. Если предположить, что гипотеза о прямой индукции активности ГТТ алкоголем верна, то эта цифра должна быть гораздо выше, чего на самом деле не наблюдали.

Более заметное увеличение (3–15 раз) активности приходится на 17,6 % всех патологических случаев. Патологические изменения печени в основном обусловлены повреждением (деструкцией) гепатоцитов паренхимы или нарушением транспорта желчи (холестаза). Причинами паренхиматозного поражения печени наиболее часто становятся вирусный и токсические гепатиты. Транспорт желчи нарушается вследствие внепеченочной обструкции желчных протоков, а также сужения или повреждения внутрипеченочных желчных протоков.

Рассмотрим подробнее изменения некоторых биохимических показателей у исследуемой группы лиц, имеющих патологические значения активности ГТТ.

Активность аминотрансфераз не коррелирует с активностью ГТТ, практически во всех случаях (96,2 %) отмечено в большей или меньшей степени повышение АСТ и АЛТ. В случае многократного повышения активности ГТТ (5–10 раз) активность трансфераз тоже значительно росла.

У четверти обследуемых с токсическим поражением печени наблюдалось повышение щелочной фосфатазы (ЩФ) (132 из 528), что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс желчевыводящих путей. В то же время в редких случаях при наличии признаков холестаза уровень щелочной фосфатазы может быть нормальным или даже низким. Это связано с несколькими причинами: врожденная гипофосфатемия, дефицит магния и цинка, необходимых для активации фермента, пернициозная анемия, гипотиреоз, кахексия, лечение антикоагулянтами. Следует отметить, что для пожилых лиц характерен более низкий уровень ЩФ, у юных он более высок.

Наряду с повышением активности ГТТ и ЩФ лишь у 23 % из них наблюдалась билирубинемия (30 из 132), повышался не только общий, но и конъюгированный билирубин. Конъюгированная гипербилирубинемия является специфичной для холестаза в том случае, если одновременно отмечается повышение ЩФ. Однако она выявляется непостоянно, и ее наличие свидетельствует о тяжелом поражении гепатоцитов или билиарных протоков. В то же время нормальный уровень билирубина не исключает холестаза.

В ходе работы исследовано 8 образцов крови больного с подтвержденной опухолью головки поджелудочной железы. Наблюдали значительное увеличение активности ГТТ (в 3–5 раз), ЩФ (в 5–6 раз), умеренные значения трансфераз и билирубина (в 1,5–2,0 раза), тимоловая проба в норме, общий белок ниже нормы с тенденцией к снижению.

Обратили на себя внимание результаты исследований больных с ВИЧ-инфекцией (26 человек). Характерно более сильное поражение печени: выше активности ГТТ, ЩФ, трансфераз, повышенная тимоловая проба, часто повышен билирубин и общий белок. Это можно объяснить наличием у большинства ВИЧ-инфицированных пациентов гепатитов и различных оппортунистических инфекций.

Повышение активности ГТТ наблюдали у нескольких пациентов с сахарным диабетом. Ферментопатия была умеренной: повышение активности составляло 150–200 %. Трансферазы в норме или незначительно повышены. Повышение уровня ГТТ может наблюдаться при сахарном диабете, гипертиреозе, ревматоидном артрите, хронических обструктивных болезнях легких и после инфаркта миокарда.

Нормальные значения активности ГТТ у основной массы обследуемых лиц (81,7 %) можно объяснить нерегулярным приемом алкоголя, наркотических и лекарственных препаратов, длительным периодом абстиненции, позволившим значительному количеству ГТТ вывестись из организма и вернуться к нормальным значениям.

Поскольку значительная часть обследуемых лиц (82,4 %) имела умеренное повышение активности ГГТ, в ходе лечения практически всех пациентов активность ГГТ приходила к нормальным значениям.

Выводы

Изучение активности ГГТ у лиц наркологического профиля показало, что ГГТ является маркером систематического употребления больших доз алкоголя и НВ. Повышение активности ГГТ выявлено у 18,3 % обследуемых. Это может быть обусловлено следующими причинами:

– усилением синтеза в результате активации ферментов, обеспечивающих этот процесс, алкоголем и ЛС;

– повреждением клеточных мембран под действием токсических агентов, при ишемии и инфекционном поражении печени;

– освобождением фермента от связи с клеточными мембранами в результате detergentного действия поверхностно-активных желчных кислот при всех видах холестаза.

Нормальные значения основной части обследуемых (81,7 %) можно объяснить эпизодическим приемом алкоголя и НВ, не приводящим к серьезным изменениям паренхимы печени и, соответственно, не ведущим к повышению активности исследуемого фермента. Эффективное лечение гепатитов алкогольной этиологии с контролем активности ГГТ происходит с нормализацией значений активности этого фермента.

Библиографические ссылки

1. **Блюгер А. Ф.** Практическая гематология / А. Ф. Блюгер, И. Н. Новицкий. – Рига : Звайгзне, 1984. – 405 с.
2. **Гамалея Н. Б.** Новые биологические маркеры – ацетальдегидадукты и антитела к ним – в иммуноферментной диагностике хронической алкогольной интоксикации / Н. Б. Гамалея, М. С. Неверова, Л. С. Шимановская // Вопросы наркологии. – 1995. – № 4. – С. 82–88.
3. **Камышников В. С.** Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск : Беларусь, 2000. – Т. 1. – 450 с.
4. **Капитаненко А. М.** Клинический анализ лабораторных исследований / А. М. Капитаненко, И. И. Дочкин. – М. : Воениздат, 1988. – 270 с.
5. **Клиническая биохимия** / Под ред. В. А. Ткачука. – 2 изд. – М. : Гэотар-мед, 2004. – 512 с.
6. **Клиническая лабораторная диагностика: Справочник для врачей** / Под ред. В. А. Яковлева. – СПб. : Гиппократ, 1995. – 208 с.
7. **Нужный В. П.** Механизмы развития, клинические формы и терапия соматической патологии при хронической алкогольной интоксикации / В. П. Нужный, П. П. Огурцов // Руководство по наркологии / Под ред. Н. Н. Иванца. – М. : Медпрактика-М, 2002. – С. 83–119.
8. **Огурцов П. П.** Неотложная алкогольная патология / П. П. Огурцов, И. В. Жиров. – СПб., 2002. – 118 с.
9. **Огурцов П. П.** Влияние острой алкогольной интоксикации на некоторые биохимические показатели при различных генотипах алкогольдегидрогеназы 2 (АДГ2): Предварительные данные / П. П. Огурцов, Н. В. Мазурчик, О. И. Тарасова // Гепатология сегодня. – 2006. – № 1. – С. 72.
10. **Руководство по лабораторным методам диагностики** / А. А. Кишкун. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 780 с.
11. **Современные лабораторные маркеры употребления алкоголя** / О. И. Тарасова, Н. В. Мазурчик, П. П. Огурцов, В. С. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2007. – № 1. – С. 1–5.
12. **Успенский А. Е.** Объективные методы выявления употребления алкоголя. Перспективный аналитический обзор. – М., 1998.
13. **Хазанов А. И.** Функциональная диагностика болезни печени. – М. : Медицина, 1988.

14. **Энциклопедия** клинических лабораторных тестов / Пер. с англ. / Под ред. Н. Тица. – М. : Лабинформ, 1997. – 942 с.
15. **Bean P.** Carbohydrate-deficient transferrin: What have we learned in the last decade? // American Clinical Laboratory. – 2001.
16. **Carbohydrate-deficient** transferrin levels in a female population / L. La Grange, R. Anton, S. Garcia, C. Herrbold // Alcohol Clin. Exp. Res. – 1995. – Vol. 19, N 1. – P. 100–103.
17. **Gamma-glutamyl** transpeptidase in chronic alcoholism / S. B. Rosalki, D. Rau, D. Lehmann, M. Prentice // Lancet. – 1970. – N 2 (7683). – P. 1139.
18. **Meister A.** Glutathione / A. Meister, M. E. Anderson // Annu Rev. Biochem. – 1983. – Vol. 52. – P. 711–760.
19. **Meister A.** Membrane-bound gamma-glutamyltranspeptidase / A. Meister, S. S. Tate, L. L. Ross // The Enzymes of Biological Membrane / Ed. S. A. Martonosi. – New York : Plenum Press, 1976. – P. 315–347.
20. **Neumann T.** Use of biomarkers for alcohol use disorders in clinical practice / T. Neumann, C. Spies // Society for the study of addiction to alcohol and other drugs. – Addiction, 1998. – Suppl. 2. – P. 81–91.
21. **Rollason J.** Serum gamma-glutamyl-transpeptidase in relation to alcohol consumption / J. Rollason, G. Pincherle, D. Robinson // Clin. Chim. Acta. – 1972. – Vol. 39. – P. 75–80.
22. **Salaspuro M.** Use of enzymes for the diagnosis of alcohol-related organ damage // Enzyme. – 1987. – Vol. 37. – P. 87–107.

Надійшла до редколегії 04.07.2011