

Jack H. a. Wilkinson C. Circulation, 1957, XVI, 2.—42. Robinson R. Higan N., Cohen W. Цит. по Kurlanda. Freedberg.—43. Robinson, Higan, Cohen, Sniffen a. Sherer. Circulation, 1956.—44. Rivin A. a. Dimitroff S. Circulation, 1954, 9.—45. Rudman D., Seidman F. a. Reid M. Circulation, 1959, XX, 5.—46. Steiner A. a. Kendall F. Arch. Path., 1946, 42.—47. Grocchi A. a. Anderson D. Circulation, 1960, XXII, 4.—48. Uley H. a. Friedman M. Цит. по Kurlanda. Freedberg.—49. Wang H., Johnson F., Liu B. a. Shim R. Circulation, 1959, XX, 5.—50. White P. B., кн.: Совр. пробл. кардиол., М., 1960; Circulation, 1960, XXII, 2.

Поступила 2 января 1961 г.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ГЛУТАМИНО-ЩАВЕЛЕВОУКСУСНОЙ ТРАНСАМИНАЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С КОРОНАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

С. С. Жихарев

Кафедра госпитальной терапии 1 ЛМИ им. акад. И. П. Павлова
(зав.—проф. П. К. Булатов), отдел биохимии Ленинградского института
экспериментальной медицины (зав. отделом — проф. В. С. Ильин,
научный руководитель — проф. С. А. Нейфах)

Как известно, несмотря на расширение знаний о диагностике в области коронарной патологии и в частности стенокардии и инфаркта миокарда, в ряде случаев общепризнанные диагностические критерии оказываются несостоятельными. Даже такие проявления острого инфаркта миокарда, как характерный болевой синдром, симптомы шока, нарушения ритма и проводимости, в значительной мере стусеиваются на фоне ранее имевшихся изменений миокарда и могут вовсе отсутствовать при небольшой распространенности участка некроза. Также известно, что температурная реакция, изменения со стороны числа лейкоцитов, формулы крови, ряд биохимических показателей — диспротеинемия, сдвиги в липоидном и углеводном обмене, изменения азотистого баланса и др. — могут быть результатом лишь нервнорефлекторной реакции на раздражение из очага поражения.

Не всегда отражает действительное положение вещей и ЭКГ-исследование, хотя оно и считается наиболее объективным доказательством инфаркта миокарда. Все это делает каждый новый метод, полезный для дифференциальной диагностики коронарной патологии, очень важным для практики.

В 1954 г. Ла Дю и др. было выяснено, что при инфаркте миокарда в сыворотке крови больных происходит значительный подъем активности глутамино-щавелевоуксусной трансаминазы — фермента, регулирующего процессы переаминирования аминокислот.

Процессы переаминирования, открытые в 1936 г. советскими биохимиками Браунштейном и Крицман, играют большую роль в энергетическом балансе мышцы, обеспечивая метаболиты для аэробного окисления в мышечном волокне.

Наиболее велико содержание трансаминазы в сердечной мышце; значительно меньше — в скелетных мышцах, печени, мозгу, почках.

При экспериментальном инфаркте миокарда сравнительное исследование гомогенатов из некротизированной и нормальной мышцы показало, что в инфарцированном участке содержание трансаминазы резко снижается и на 1 г инфарцированной мышцы освобождается около 122 000 ед. трансаминазы (Ла Дю, Вроблевский, Агресс, Джекобс, Лемли-Стоун).

Выход фермента начинается через 40—70 мин после развития ишемии в связи с нарушением целостности полупроницаемых клеточных мембран (Дженнингс, Кальтенбах).

Исследования Каттуса и Уотонэби по экспериментальному вызыванию коронарной недостаточности, легочной эмболии и перикардиту показали, что подъема активности трансаминазы в этих случаях не происходит.

При клинических исследованиях установлено, что подъем активности фермента начинается через 6—8 часов после приступа болей. Максимум подъема приходится на первые 24—48 часов, затем происходит постепенное снижение активности, и к 5—6 дням она достигает нормы.

С помощью этого метода удавалось поставить диагноз инфаркта миокарда раньше, чем появлялись изменения на ЭКГ, и дифференцировать инфаркт легкого, острый перикардит, расслаивающую аневризму от инфаркта миокарда, выявляя свежие очаговые изменения при неясной электрокардиографической картине (Крауз, Гольдштейн, Ла Дю, Фредвей).

Из нескольких методов определения активности глутамино-щавелевоуксусной трансаминазы в сыворотке крови нами выбран колориметрический метод, предложенный Кабо и др. в 1956 г., в модификации Райтмана и Франкеля.

Реактивы:

1. 100 мл субстрата, содержащего 29,2 мг α -кетоглутаровой кислоты и 2,66 д,1-аспарагиновой кислоты, растворенных в 0,1 М фосфатном буферном растворе pH 7,4.
2. Раствор динитрофенилгидразина (19,8 мг в 100 мл 1N HCl).
3. 0,4N раствор NaOH.

Ход реакции

1,0 мл субстрата вносят в пробирку и ставят в термостат на 10 мин при 40° С. Затем прибавляют 0,2 мл сыворотки и оставляют на 60 мин в термостате при 40° С. После этого в пробирку вносят 1 мл раствора динитрофенилгидразина, а еще через 20 мин прибавляют 10 мл раствора щелочи.

Получается раствор красного цвета, который должен стоять 30 мин. Затем производят измерение оптической плотности раствора при длине волны 505 m μ . При пользовании фотоэлектроколориметром необходимо брать фильтры при длине волны от 490 до 530 m μ .

Для получения контрольной пробы в смесь субстрата и сыворотки сразу же прибавляется раствор динитрофенилгидразина.

Суть реакции состоит в том, что при добавлении к субстрату сыворотки содержащаяся в ней глутамино-щавелевоуксусная трансаминаза вызывает процесс переаминирования, в результате которого образуется глутаминовая и щавелевоуксусная кислоты. Последняя, являясь нестойкой, переходит в пировиноградную кислоту, которая с динитрофенилгидразином образует в щелочной среде окрашенный комплекс.

Величина активности фермента эквивалентна количеству образованной пировиноградной кислоты, поэтому за единицу активности принимается образование 1 μ пирувата натрия в 1 мл сыворотки.

Исследования, проведенные у 15 здоровых лиц, показали активность от 5 до 40,5 ед., в среднем 26 ед., что соответствует норме, указанной в литературе.

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Нами исследовано 125 больных, которые по клиническим признакам разделены на 2 группы: 1) со стенокардией и 2) с инфарктом миокарда. Большинство исследовано в клинических условиях, часть — на дому.

Группа больных стенокардией включает 76 человек (29 мужчин и 47 женщин). Средний возраст мужчин и женщин примерно одинаков — 54 года и 50 лет.

В группе больных инфарктом миокарда (49 человек) преобладают мужчины — 27 чел. Средний возраст мужчин и женщин — 56 и 60 лет. Наиболее тяжелое течение инфаркта можно отметить в крайних возрастных группах: в группе умерших из 5 больных средний возраст был 72 года; у одного, 29 лет, наблюдалось тяжелое течение инфаркта миокарда с длительным периодом обратного развития.

В большинстве случаев в анамнезе отмечалась гипертоническая болезнь, почти всегда предшествующая клиническим признакам атеросклероза венечных сосудов, что интересно в свете новейших взглядов на взаимоотношение гипертонической болезни и атеросклероза.

У 80% в обеих группах в анамнезе были сведения о приступах стенокардии, чаще всего связанной с движением; стенокардия покоя наблюдалась лишь у 2 больных.

Интересно отметить своеобразие течения инфаркта миокарда у некоторых больных, не имевших в анамнезе никаких клинических указаний на атеросклероз венечных сосудов, которое проявлялось в ярко выраженном болевом синдроме в сочетании с коллаптоидными явлениями и обычно обширным инфарктом миокарда. Это, возможно, связано

с недостаточно развившимся коллатеральным кровообращением в миокарде.

В некоторых случаях несомненным провоцирующим моментом для инфаркта миокарда или резкого утяжеления приступов стенокардии послужил вирусный грипп. Гриппозная инфекция усугубляла коллаптоидные явления, затрудняла дифференциальную диагностику в связи с длительной температурной реакцией и изменениями со стороны крови.

Четкие указания на предынфарктный период получены нами лишь у 5 больных. Он длился от 4 дней до 2 месяцев и проявлялся в 4 случаях резким учащением и утяжелением приступов стенокардии напряжения, у одного больного перешедшей в стенокардию покоя. Один больной за месяц до инфаркта миокарда стал отмечать нарастающую слабость, недомогание, плохой сон, раздражительность. Четкой связи между длительностью предынфарктного периода и тяжестью течения инфаркта миокарда нам отметить не удалось.

Кровь бралась по 5 мл из локтевой вены независимо от момента приема пищи, поскольку преследовалась цель максимально приблизить время исследования к началу болевого синдрома.

У больных стенокардией, а также инфарктом миокарда, поступивших в сроки более 7 дней с момента болевого приступа, при получении цифр активности, не превышающих нормальные, повторные исследования проводились не всегда и главным образом — при появлении повторного приступа болей. Если цифры активности превышали норму, то исследование проводилось повторно — от 2 до 4 раз.

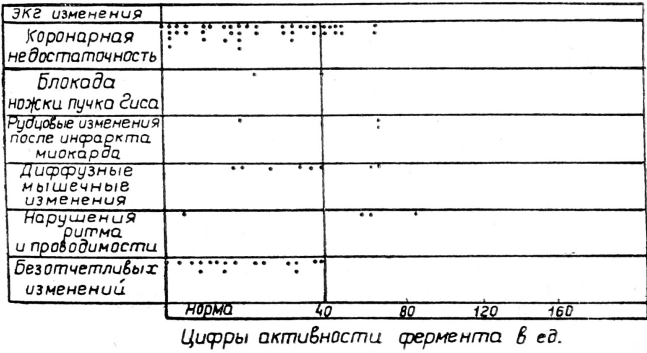


Рис. 1. Исследование активности глутамино-щавелево-уксусной трансаминазы у больных с клинической картиной стенокардии.

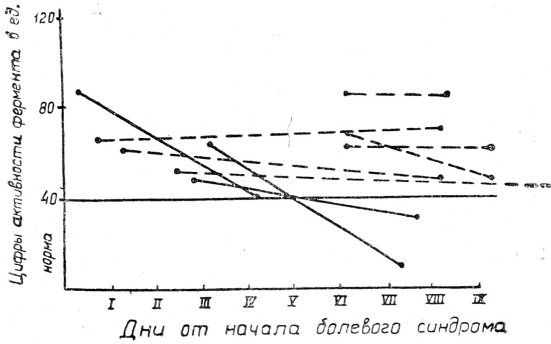


Рис. 2. Кривые, полученные при динамическом исследовании больных стенокардией.

Результаты исследования 75 больных с клинической картиной стенокардии приведены на рис. 1. Так как цифры активности трансаминазы, по литературным данным, находятся в наибольшем соответствии с ЭКГ-изменениями, то мы соответственно провели подразделение больных.

Как видно на рис. 1, нормальные цифры активности получены нами у 62 больных. У 14 больных цифры активности превышают 40 ед. В динамике было исследовано 9 из них, результаты представлены на рис. 2.

Как видно на рис. 2, лишь у 3 больных активность фермента приходила к норме к 6—7 дням от начала болей, у 6 больных снижение активности не происходило и к 8—10 дням.

Основываясь на литературных данных, а также на собственных наблюдениях, мы пришли к выводу, что

подъем активности глутамино-щавелевоуксусной трансаминазы в этих случаях вызван не изменениями миокарда, а вероятнее всего они кроются в изменениях печени.

Так, у 1 из этих больных был хронический гепатит, развившийся после перенесенной ранее болезни Боткина, а у 3 наблюдалось отчетливое увеличение печени, связанное с сердечной недостаточностью в результате ревматического порока сердца и атеросклеротического кардиосклероза. У 1 больной, страдавшей хроническим калькулезным холециститом, боли за грудиной возникли одновременно с приступом печеночной колики с последующей легкой желтухой. И, наконец, у 1 больного выявлен рак толстого кишечника с выраженной гипохромной анемией, при которой также может наблюдаться подъем активности трансаминазы.

Лишь в 3 случаях динамическое исследование, выявившее кривые активности трансаминазы, характерные для некротических изменений в миокарде, позволило нам, несмотря на отсутствие убедительных клинических и ЭКГ-данных, предположить очаговые изменения миокарда. К сожалению, в остальных 5 случаях нам не удалось произвести динамическое наблюдение, однако, учитывая отсутствие каких-либо причин, объясняющих наблюдавшийся небольшой подъем активности трансаминазы, мы предположили и в этих случаях мелкие некрозы сердечной мышцы.

Таким образом, исследование активности трансаминазы у некоторых больных с клинической картиной стенокардии помогло выявить микроинфаркты при отсутствии ЭКГ-изменений.

Приведем пример.

К., 56 лет, поступила 9/IV-59 г. с диагнозом: гипертоническая болезнь II ст., атеросклеротический кардиосклероз, повторный инфаркт миокарда от 6/IV?

Более 14 лет страдает гипертонической болезнью, в 1951, 55 и 58 гг. перенесла инфаркт миокарда, последние годы — частые приступы стенокардии. 6, 7 и 9/IV были повторные приступы стенокардии, плохо купировавшиеся нитроглицерином и проходившие лишь после инъекции наркотиков. При поступлении жалобы на тупые боли в левой половине грудной клетки без четкой иррадиации.

Состояние удовлетворительное. Небольшой цианоз губ. Пульс — 80, ритмичный, удовлетворительного наполнения. АД — 140/85, небольшое увеличение границ сердца влево (на 0,5 см), I тон на верхушке приглушен, акцент II тона на аорте. Температура нормальная. Л.—7400, э.—3,5%, п.—4,5%, с.—59%, л.—30,5%, м.—2,5%. РОЭ — 5 мм/час. На ЭКГ — картина гипертрофии левого желудочка, коронарная недостаточность в области питания левой коронарной артерии, старые рубцовые изменения на задней стенке. В дальнейшем ЭКГ без особой динамики.

Активность трансаминазы на третий и седьмой дни от начала болей — 65 и 11,5 ед.

Учитывая характерную динамику, следует предположить у этой больной свежие очаговые изменения миокарда типа микроинфаркта, несмотря на клиническую картину стенокардии и отсутствие на ЭКГ характерных изменений.

Исследования 49 больных острым инфарктом миокарда представлены на рис. 3.

Как видно, у 38 больных получены цифры активности выше

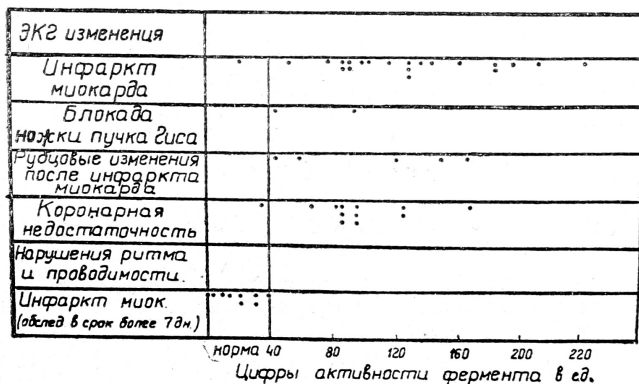


Рис. 3. Исследование активности глутамино-щавелевоуксусной трансаминазы у больных инфарктом миокарда.

нормального уровня, причем в некоторых случаях превышающие норму более чем в 5 раз.

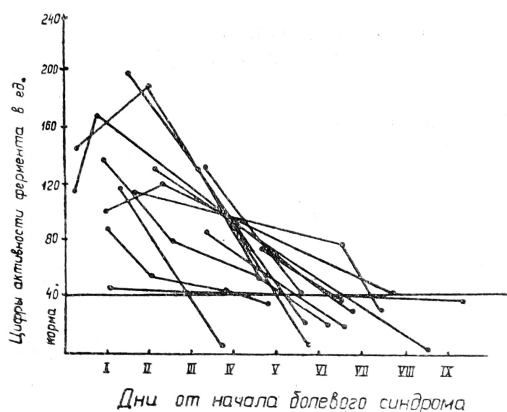


Рис. 4. Кривые, полученные при динамическом исследовании больных инфарктом миокарда.

динамическом исследовании части больных, представлены на рис. 4.

Как видно на рис. 4, максимальные цифры активности получены при исследовании больных в первые 24—36 часов, а падение активности происходило на 6—7 день.

В следующей таблице представлено сопоставление некоторых диагностических критериев у 44 больных с цифрами активности трансаминазы, превышавшими норму, где диагноз острого инфаркта миокарда не вызывал сомнений.

Сравнительные данные некоторых диагностических критериев у больных инфарктом миокарда

Длительность болей более 2 часов.	33
Коллаптоидные явления	13
Нарушение ритма	5
Температурная реакция	24
Лейкоцитоз более 10 000	25
Количество палочкояд. нейтроф. более 5	8
РОЭ более 20	14
Общее число больных инфарктом миокарда с активностью трансаминазы более 40 ед.	44

Из таблицы видно, что исследование активности трансаминазы в ранней стадии инфаркта миокарда позволяет не только выявлять нек-

роз сердечной мышцы раньше, чем появляются изменения на ЭКГ, но и уточнять диагноз при неясной ЭКГ-картине.

Заслуживают внимания следующие примеры.

I. Б-ной К., 29 лет, поступил 28/III-59 г. с подозрением на инфаркт миокарда.

Около полугода ощущает неопределенные ноющие боли в левой половине грудной клетки. Утром на работе появились резкие сжимающие боли за грудиной с иррадиацией в левое плечо и лопатку. Боли держались около 4 часов, валидолом не купировались, прошли лишь после повторного введения пантопона. Доставлен в больницу через 7 часов после начала болей. При поступлении болей нет.

Состояние удовлетворительное, пульс — 70, ритмичный, удовлетворительного наполнения. АД — 110/65. Небольшое приглушение I тона. Л.— 19 600, РОЭ — 10 мм/час. На ЭКГ — коронарная недостаточность в области питания левой коронарной артерии.

Активность трансаминазы исследована через 7 часов, 24 часа и 7 дней после появления болевого синдрома и была соответственно 115, 170 и 32,5 ед. В дальнейшем на ЭКГ выявлен обширный инфаркт миокарда на передне-боковой стенке с захватом межжелудочковой перегородки и тяжелым клиническим течением.

Этот пример показывает значение исследования активности трансаминазы для постановки диагноза в первые часы инфаркта миокарда.

II. Б-ной И., 59 лет, исследован на дому.

В 1958 г. перенес тяжелый инфаркт миокарда передней и задней стенки.

9/V-59 г. появились сильнейшие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку, наблюдались коллаптоидные явления. Боли купировались повторным введением наркотиков. На следующий день имелся подъем температуры до 37,4°. Исследование крови не выявило отчетливых изменений. ЭКГ, снятая повторно через 5 и 10 дней от начала болей, обнаружила лишь коронарную недостаточность в области питания левой коронарной артерии и рубцовые изменения на задней стенке.

Исследования активности трансаминазы проведены через 2 и 5 дней и показали 120 и 12,5 ед.

В данном случае при ЭКГ-картине, характерной для рубцовых изменений, исследование трансаминазы помогло выявить присоединение свежего инфаркта миокарда.

III. Б-ная В., 80 лет, поступила через сутки после возникновения 4-часового приступа болей с широкой иррадиацией в обе руки, лопатки и последующим подъемом температуры до 37,4°.

Состояние средней тяжести. Бледна. Пульс — 76, ритмичный. Сердце увеличено влево на 1,5 см, глухой I тон на верхушке. АД — 150/80. Л.— 9 250, п.— 8%, с.— 74%, л.— 11,5%, м.— 4%, кл. ретикуло-эндотелиальной системы — 2,5%. РОЭ — 29 мм/час. На ЭКГ — картина блокады левой ножки пучка Гиса, при которой выявить свежие очаговые изменения представлялось затруднительным.

Активность трансаминазы через 24 часа — 95 ед., через 2 суток — 120 ед., через 8 суток — 40 ед.

В дальнейшем свежий инфаркт миокарда подтвержден при аутопсии.

Таким образом, исследование активности трансаминазы у этой больной помогло поставить правильный диагноз, несмотря на картину блокады левой ножки пучка Гиса.

ВЫВОДЫ

1. Исследование активности глутамино-щавелевоуксусной трансаминазы у больных с коронарной патологией является ценным диагностическим методом.

2. Его целесообразно проводить в динамике, начиная с первых дней после развития болевого синдрома и затем на 6—7 день.

3. Особенно ценно исследование активности глутамино-щавелевоуксусной трансаминазы у больных стенокардией и инфарктом миокарда при неясной клинической картине и неотчетливых ЭКГ-данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agress C. M., Jacobs H. I. Circulation, 1955, 11, 5.— 2. Cabaud P. Leeper G., Wroblewski B. F. Am. J. Clin. Path., 1956, 26.— 3. Chinsky S. Shmagranoff A. F., Sherry K. J. Lab. Clin. Med., 1956, 47.— 4. Fredway J. B., Kemble E. E. Circulation, 1958, 18, 1.— 5. Goldstein F. a. oth. New. Eng. land J. Med., 1956, v. 254.— 6. Kattus A. A., Watanabe R., Semenson B. Circulation, 1957, 15, 4.— 7. Krause S., Krause J. JAMA, 1956, v. 161, 2.— 8. Ladue J. S. Am. J. Card., 1958, v. 1, 3.— 9. Ladue J. S., Wroblewski B. F. Circulation, 1955, v. 11, 6.— 10. Lemly-Stone J. Am. J. Physiol., 1955, v. 183, 3.— 11. Jennings R. B., Kaltenbuch I. P. a. oth. Arch. Path., 1957, v. 64, 1.— 12. Reitman S., Frenkel S. Am. J. Clin. Path., 1957, v. 28, 1.

Поступила 4 августа 1960 г.