

## «ГУМОРАЛЬНОЕ ЗДОРОВЬЕ» ЧЕЛОВЕКА: БИОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ИХ ОЦЕНКА ПРИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь

В статье обоснована информативность использования базовой комплексной оценки состояния «гуморального здоровья» как инструмента для стандартизации мониторинга метаболического благополучия человеческого организма в норме и при развитии патологии на примере МКБ. Внедрение подобных исследований не влечет за собой дополнительных трудовых и материальных затрат профильных медицинских учреждений, что обуславливает высокую социальную значимость и доступность этого метода для практического здравоохранения.

Ключевые слова: биохимия, гуморальное здоровье, сыворотка крови, мочекаменная болезнь.

**Введение.** Рутинные клинические показатели (частота сердечных сокращений, артериальное давление, температура тела, масса тела) на современном этапе развития медицины являются недостаточными для оценки состояния здоровья человека. Регистрация в организме изменений, происходящих на границе здоровья и адаптационных возможностей человеческого организма, чаще всего не улавливаемых клинически, но обнаруживаемых при тщательном лабораторном исследовании, относится к области превентивно-предективной медицины и диктует необходимость поиска актуальных методов оценки состояния здоровья на молекулярном уровне [1, 2].

Оценка состояния «гуморального здоровья» человека основана на использовании базовых биохимических тестов, нашедших широкое применение в учреждениях практического здравоохранения и представленных ключевыми биохимическими константами: общий белок (ОБ), альбумин, глюкоза, общий холестерин (ОХ), мочевины, креатинин [3].

Сохранение постоянства метаболического звена гуморального гомеостаза «обеспечивает» система ферментов плазмы крови, из которых ключевыми считаются шесть: аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и креатинфосфокиназа (КФК). Каждому из них отведено определенное место в конкретном метаболическом пути (гликолиз, переаминирование, синтез белка, протеолиз, обмен жирных кислот и т.п.).

Уровень энзиматической активности характеризует интенсивность того пути метаболизма, в котором фермент принимает участие. Количественное отражение метаболических сдвигов, связанных с регуляцией гуморального гомеостаза и направленных на поддержание здоровья человека, определяется термином «адаптивная ферментемия» [4].

Важным достоинством методологического подхода, ориентированного на исследование комплекса биохимических показателей, характеризующих базовый биохимический профиль человека, является возможность установления метаболического соотношения между ними. Взаимосвязь ключевых субстратов и ферментов, поддерживающих их постоянство, схематически изображена на рисунке 1 и положена в основу предложенного Е.Г.Фокиной «биохимического паспорта» человека.

Врачу важно проанализировать весь комплекс представленных метаболических показателей. Развитие заболевания может сопровождаться выходом биохимических величин, отражающих активность ферментов и уровень содержания субстратов, за пределы «адаптационного коридора», а регресс клинических проявлений болезни характеризуется возвратом указанных показателей к эталонным значениям.

Основной «документ», дающий полноценную оценку состояния «гуморального здоровья» пациента, может быть представлен в виде обобщенной характеристики результатов биохимических исследований. В современной литературе для его рабочего названия все чаще используется термин «паспорт»: например, метаболический [5, 6], биохимический [7, 8] и др.



Рис.1. Иллюстрация адаптационной взаимосвязи ферментов и субстратов по Е.Г.Фокиной

**Материалы и методы.** Основная группа наблюдения представлена пациентами с мочекаменной болезнью (МКБ) в возрасте 26-79 лет ( $n=156$ , соотношение численности мужчин и женщин 1,1:1). Диагноз заболевания был верифицирован по результатам клинико-лабораторно-инструментального исследования и определения минералогической структуры уrolитов *in vitro*.

Группу сравнения составили лица в возрасте 18-69 лет ( $n=132$ , м:ж 1:1,5). Обязательным критерием включения для данной когорты было отсутствие признаков урологической патологии и метаболического синдрома. Как фоновое состояние у обследованных лиц зарегистрирована хроническая неинфекционная патология в компенсированной форме без наличия осложнений (артериальная гипертензия I-II ст., нестабильная стенокардия, хронический гастродуоденит, хронический холецистит, пищевая аллергия, хронический бронхит).

Определение содержания ОБ, альбумина, глюкозы, ОХ, мочевины, креатинина и активности ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, ГГТП осуществлено с использованием коммерческих наборов реагентов «Витал–Диагностикс СПб» (Россия), «Cormay» (Польша). Измерения проводили на автоматическом биохимическом анализаторе DialabAutolyzer (Австрия). Контроль качества лабораторных исследований выполнялся с применением контрольной сыворотки «HUMATROL» (Германия).

Для статистической обработки результатов исследования использован «арсенал» вычислительных методов, рекомендованных к применению в биологии и медицине, с использованием пакетов приложений Microsoft Office XP и программы Statistica (версия 6.0). Числовые значения представляли в виде  $Me [Q25;Q75]$ . При сравнении двух независимых групп по одной количественной переменной использовали тест Манна-Уитни (различия считали достоверными при значениях  $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Интерпретация выявленных сдвигов биохимических показателей сыворотки крови обследованных лиц осуществлена с позиции современных представлений о методологии разграничения состояний «здоровье» и «болезнь» в клинической медицине. Под традиционно используемым термином «нормальные величины», однозначное определение которого до настоящего времени еще не предложено, принято подразумевать оптимальное равновесное состояние организма с окружающей средой, при которой, в частности, не нарушается способность человека полноценно выполнять социальные и другие функции [9]. Обычную «норму» для биохимических тестов «набирают» включением в эту группу условно здоровых людей. Однако разделение биологической популяции по ряду лабораторных показателей на больных и здоровых невозможно даже с теоретической точки зрения – в силу значительных индивидуальных различий. Динамичный норматив с широким диапазоном значений по существу является ошибкой. В силу этого так называемая «норма» определяется, как правило, у произвольно взятого контингента, который субъективно считается здоровой группой, и поэтому в нее, естественно,

могут попадать лица, адаптированные к начинающейся патологии при отсутствии клинических проявлений.

Вместе с тем, поскольку распределение показателей здоровых и больных в большинстве случаев частично перекрывается, что обуславливает появление ложноотрицательных результатов, по мнению ряда авторов, понятие «нормальные величины» является непригодным и вводит практических врачей в заблуждение [10]. Признавая трудность точного определения термина «нормальный», автор предлагает заменить его следующими терминами:

– «*референсная величина*» – основана на определяемом с целью исследования выборе граничных значений – отсечки (cut-off value) [11, 12];

– «*пограничная величина*» (limitvalue) – лабораторный критерий диагностики, за которым «скрывается» патология [10];

– «*эталонная величина*» – «жесткая» константа «нормального» значения биохимического показателя [4].

Таким образом, понятие «норма» и «здоровье» (как и представление о «нормальных границах показателей теста») весьма условно и включает в себя не только биологический, но и медицинский смысл. Если «биологическая норма» определяется биологической вариацией изучаемого параметра в популяции, то «медицинская норма» – прежде всего теми клиническими задачами, которые предстоит решить. Показатели «нормы» означают стартовую позицию в оценке истинности метаболических изменений, что требует тщательности в оценке отмечаемых сдвигов и «ювелирных подходов» при обосновании окончательных выводов.

Интерпретация результатов настоящего исследования основывалась на использовании референсных величин биохимических показателей (таблица 1).

**Табл. 1.** Референсные значения ключевых биохимических тестов, характеризующих состояние гуморального здоровья [5,9,13,14]

Лабораторные тесты	Референсные значения
Общий белок, г/л	>70,0
Альбумин, г/л	35,0 – 52,0
Мочевина, ммоль/л	≤ 8,3
Креатинин, ммоль/л	53,0 – 97,0
Глюкоза (натощак), ммоль/л	≤ 5,6
Общий холестерин, ммоль/л	≤ 5,2
АСТ, Е/л	ж <31; м <45
АЛТ, Е/л	ж <31; м <37
ЩФ, Е/л	44 – 147
ГГТП, Е/л	ж 8,8-22,0; м 10,4 – 33,8
ЛДГ, Е/л	225 – 550
КФК, Е/л	ж <167; м <190

Результаты статистического анализа биохимических параметров, характеризующих состояние «гуморального здоровья» у пациентов с МКБ и лиц группы сравнения, представлены в таблице 2.

**Табл. 2.** Сравнительная статистическая оценка биохимических показателей, характеризующих состояние «гуморального здоровья» у пациентов с МКБ и лиц группы сравнения

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
	Me[Q25;Q75]	Me[Q25;Q75]	
Альбумин, г/л	41,01[37,20-42,90]	41,12[38,78-42,81]	0,578
ОБ, г/л	73,77[53,55-87,80]	70,34[66,92-73,42]	0,063
Глюкоза, моль/л	5,69[5,10-6,36]	5,35[4,97-5,67]	<b>0,001</b>
ОХ, ммоль/л	5,32[4,73-6,05]	4,83[4,28-5,34]	<b>0,0001</b>
Мочевина, ммоль/л	5,60[4,99-6,38]	5,42[4,30-6,62]	0,076
Креатинин, мкмоль/л	72,88[60,53-84,15]	70,80[64,39-79,90]	0,859
АСТ, Е/л	21,20[15,50-27,69]	18,10[15,70-20,80]	<b>0,003</b>
АЛТ, Е/л	22,10[15,60-32,60]	13,10[11,20-17,30]	<b>&lt;0,0001</b>
ЩФ, Е/л	73,00[64,17-92,5]	71,00[60,00-83,00]	0,957
ГГТП, Е/л	21,25[13,36-32,71]	15,00[12,00-21,00]	<b>0,001</b>
ЛДГ, Е/л	298,00[(260,9-356,0)]	287,00[253,0-324,0]	<b>0,045</b>

В основу интерпретации базовых показателей сыворотки крови (ОБ, альбумин, глюкоза, ОХ, мочевины, креатинин), определяющих состояние «гуморального здоровья» человека, нами был положен метаболический принцип оценки параметра, исходя из его роли в обмене веществ. Биохимические сдвиги рассматривались как количественное выражение протекающих в организме патофизиологических изменений с главенствующей ролью при оценке состояния здоровья пациента клинических данных. Биохимические сдвиги рассматривались как количественное выражение протекающих в организме патофизиологических изменений, при этом решающее значение в оценке состояния здоровья пациента принадлежало клиническим данным.

Из анализируемых показателей особую патогенетическую роль при развитии МКБ играют глюкоза и общий холестерин. Нарушение метаболизма с развитием гипергликемии и гиперхолестеринемии рассматривается как гормонально-метаболический риск формирования уратного уролитиаза [15, 16]. В выполненном нами исследовании медиана содержания в сыворотке крови глюкозы (5,69 ммоль/л) и общего холестерина (5,32 ммоль/л) у пациентов с МКБ статистически значимо ( $p=0,001$  и  $p=0,0001$ ) превышали контрольные значения по сравнению с контролем (соответственно 5,35 ммоль/л и 4,83 ммоль/л). Максимум их индивидуальных значений у пациентов с МКБ составлял 9,4 ммоль/л и 8,12 ммоль/л при контрольных показателях соответственно 5,99 и 6,21 ммоль/л. Превышение референсных величин этих субстанций выявлено у 56,3% и 55,8% лиц при уролитиазе и в 5,2% и 2,0% случаях в группе контроля.

Будучи основными лабораторными проявлениями «метаболического синдрома», они часто сопровождаются нарушением метаболизма мочевой кислоты, что приводит к изменению литогенных свойства мочи и увеличению частоты формирования уратных камней [16]. Клиническим подтверждением влияния этих факторов риска является повышение в наблюдаемой когорте индекса массы тела (ИМТ): при уролитиазе значения его медианы 27,74 [23,55–33,03] были достоверно ( $p<0,0001$ ) выше показателя в группе контроля 22,21 [19,83–23,80], соответствующего референсной норме (18,5–25,0).

Особенности ферментативных сдвигов, определяемых уровнем активности ферментов, обуславливающих характер «адаптивной ферментемии», могут быть использованы для оценки степени выраженности метаболических изменений в клеточных элементах тканей.

В первую очередь обращает на себя внимание соотношение двух трансаминаз – АСТ и АЛТ, характеризующих катаболическую (АСТ) и анаболическую (АЛТ) сторону метаболизма [1, 4]. Баланс катаболических и анаболических процессов в организме человека определяется соотношением АСТ/АЛТ (коэффициент де Риттиса), значения которого отражают доминирующий тип обмена веществ у пациента ( $>1,2$  отн. ед. – катаболический; 0,8–1,2 отн. ед. – промежуточный;  $<0,8$  отн. ед. – анаболический). В здоровом организме катаболизм несколько преобладает над анаболизмом: нормальная величина коэффициента де Риттиса для взрослого человека в условиях покоя составляет 1,5 отн. ед. и зависит от белковой обеспеченности организма. Значительное повышение коэффициента АСТ/АЛТ имеет место при развитии глубоких деструктивных изменений в клетке. В наших исследованиях у пациентов с МКБ медиана соотношения АСТ/АЛТ снижена до значений 0,97 [0,69–1,19] против соответствующего норме показателя 1,34 [1,07–1,62] в группе контроля ( $p<0,0001$ ), что соответствует промежуточному типу обмена веществ.

Из других показателей ферментемии констатировано повышение активности ГГТП и ЛДГ, что может быть использовано в качестве маркера перенасыщения мочи литогенными субстанциями [17]. У лиц, страдающих МКБ, медиана активности составляла для ГГТП 21,25 [13,36–32,71] и для ЛДГ 298,0 [260,9–356,0], достоверно ( $p=0,001$  и  $p=0,045$ ) превышая значения контроля (соответственно 15,00 [12,00–21,00] и 287,0 [253,0–324,0]).

**Заключение.** Клиническая медицина должна быть ориентирована на внедрение базовой комплексной оценки состояния «гуморального здоровья» как обязательного начального этапа при любом лабораторном обследовании человека, предшествуя проведению специфической для изучаемой патологии диагностики. Проведение одиночного анализа из составляющих его показателей не является прогностически значимым, так как он отрывочен и не алгоритмизирован с другими параметрами, учитывая существующие между ними метаболические связи.

Данная технология должна дополнять многокомпонентный количественный и структурный анализ макро- и низкомолекулярных метаболитов с разработкой протеомного и метаболомного профилей болезни и определением патогенетически значимых корреляционных связей между изучаемыми метаболитами.

В частности, оценка состояния «гуморального здоровья» у пациентов с уролитиазом, рассматриваемая на сегодняшний день как обязательный этап любого клинического исследования, уже до проведения специфического биохимического изучения литогенного статуса позволила выявить факторы формирования МКБ:

- метаболические риски, ассоциированные с уратной формой уролитиаза, в виде гипергликемии и гиперхолестеринемии;
- ферментативную дезадаптацию с доминированием (по соотношению АСТ/АЛТ) промежуточного типа обмена веществ при сохранении нормального катаболического типа у лиц группы сравнения;
- повышение активности ферментов ГТП и ЛДГ как маркеров перенасыщения мочи литогенными субстанциями.

Обнаружение в настоящем исследовании угрозы риска камнеобразования в мочевыводящих путях создает реальную возможность вмешательства в процесс нарушения обменных процессов на стадии развития болезни, предшествующей образованию уrolита.

Внедрение в медицину нового термина «биохимический (метаболический) паспорт», ориентированного на оценку «гуморального здоровья» человека, при всей возможной на сегодняшний день противоречивости информации, с нашей точки зрения определяет практическую значимость его использования, исходя из современных принципов предиктивно-превентивного направления медицины [2], а именно:

- выявление на молекулярном уровне изменений, происходящих на границе здоровья и адаптационных возможностей человека;
- представление информации о пациенте в персонифицированном формате;
- возможность типизации диагностического процесса при обследовании пациентов с соответствующей патологией.

Рекомендуемое внедрение доступно для широкого использования в лабораторной медицине лечебно-профилактических учреждений здравоохранения на различных уровнях их функционирования.

#### Литература

- [1]. N 33/68, G 01N 33/92/ И.М. Рослый, М.Г. Водолажская; заявитель Государственное общеобразовательное учреждения высшего профессионального образования Ставропольский гос. ун-т.- № 2339045; заявл. 20006145210/15; опубл.10.07.2008/ Бюл. №32/Федеральный институт промышленной собственности, отделение ВПТБ. – 2008. – С.11.
- [2]. Сучков С.В. и др. Введение в предиктивно-превентивную медицину: опыт прошлого и реальности дня завтрашнего // Терапевтический архив. 2012. №8. С.81-85.
- [3]. Абрамов С.В., Рослый И.М., Белова Е.Г., Еремушкина Я.М. Метаболические основы биохимических сдвигов в плазме крови // Материалы научно-практической конференции «Современные достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины». Астрахань. 2004. С. 60-65.
- [4]. Фокина Е.Г., Рослый И.М. Адаптивная ферментемия. LAP LAMBERT. Academia Publishing, 2013, 92с.
- [5]. Юрага Т.М., Камышников В.С., Фокина Е.Г., Гресь Н.А. Метаболический паспорт пациента с риском камнеобразования в мочевой системе: принципы формирования, структурные элементы // Международный научно-практический журнал «Лабораторная диагностика. Восточная Европа». 2020. Т. 9, №3. С. 197 – 213.
- [6]. Пирузян Л.А. Метаболический паспорт человека – основа новой стратегии в фармакологии // Вестник Российской Академии Наук. 2004. Т. 74, № 7. С. 610-618.
- [7]. Фокина Е.Г., Рослый И.М. Биохимический паспорт человека: 6 субстратов и 6 ферментов // ВРАЧ. 2014. – №7. – С. 6-12.
- [8]. Фокина Е. Г., Рослый И. М. Биохимический паспорт человека – метод комплексной оценки состояния обмена веществ // Спортивная медицина. 2015. №2. С. 13-42.
- [9]. Гресь Н.А., Юрага Т.М // Биохимический паспорт человека с риском камнеобразования в мочевой системе: принципы выбора структурных элементов // Сб. статей международной научно-практической конференции «XLVII международной научно-практической конференции (памяти В.П. Вологодина». М.: ЕФИР. 2019. - 115с.
- [10]. Камышников В.С. Норма в лабораторной медицине: справочник, 2-е изд. М.:МЕДпресс-информ, 2014. 336 с.
- [11]. Чиркин А. А. Физиологические значения лабораторных тестов у населения Республики Беларусь: справочное пособие, Мн.: Адукация і выхаванне, 2008. 88 с.
- [12]. Камышников В.С. Дифференциация состояний «норма–патология». Методология установления референтных величин, диагностической и предсказательной информативности показателей лабораторных

тестов: принципы оценки // Международный научно-практический журнал «Лабораторная диагностика. Восточная Европа». 2018. Т.7, №1. С. 9-25.

- [13]. *Тиц Н.* Клиническое руководство по лабораторным тестам М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. 941 с.
- [14]. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х т. – Мн.: Беларусь, 2002. Т.1. 465с.
- [15]. *Гусакова Д.А., Калинин С.Ю., Тюзиков И.А.* Основы гормонально-метаболической терапии мочекаменной болезни // Урология и нефрология. 2018. №2. С.32-39.
- [16]. *Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В., Дрожжева В.В.* Индекс массы тела и химический состав мочевых камней // Урология. 2015. №4. С.32-41.
- [17]. *Кудинов А.В.* Фармакологические пути снижения пересыщения мочи в коррекции экспериментального оксалатного нефролитиаза: Автореф. дис... канд. биол. наук, Томск.: Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2013. 27с.

*T.M. JURAHA*

**"HUMORAL HEALTH" OF THE HUMAN: BIOCHEMICAL CRITERIA AND THEIR EVALUATION FOR URELINE DISEASE**

*Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus*

***Summary***

The article substantiates the informativeness of using the basic comprehensive assessment of the state of "humoral health" as a tool for standardizing monitoring of the metabolic well-being of the human body in health and in the development of pathology for example ICD. The introduction of such research does not entail additional labor and material costs of specialized medical institutions, which determines the high social significance and availability of this method for practical health care.

*Key words:* biochemistry, humoral health, blood serum, urolithiasis.