

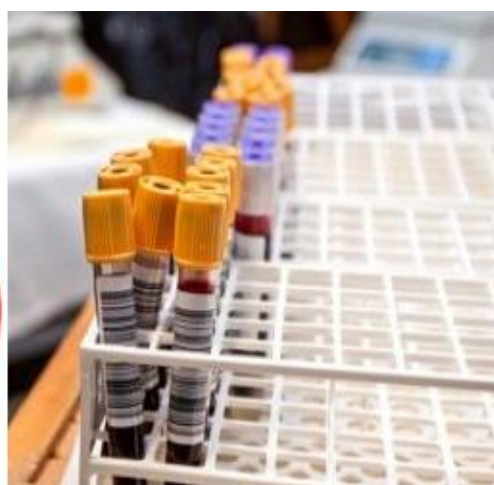
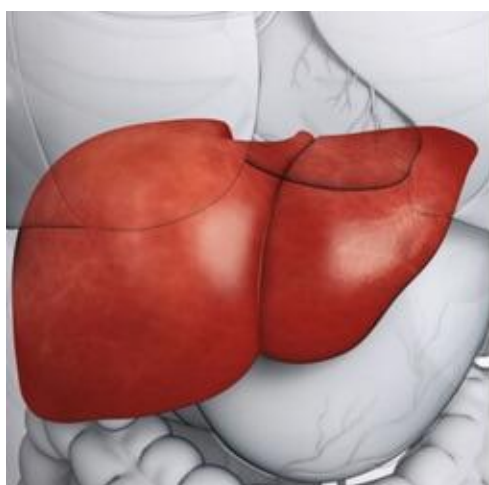
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»**

Д.И. Гавриленко, Т.Е. Гавриленко

ОСОБЕННОСТИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ НЕКОТОРЫХ ПЕЧЕНОЧНЫХ ТЕСТОВ

Практическое пособие для врачей



Гомель, ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2017

Авторы:

Д.И. Гавриленко, врач-терапевт первой квалификационной категории, врач-функциональной диагностики (заведующий отделением) ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»
Т.Е. Гавриленко, врач общей практики, врач-терапевт центра превентивной гастроэнтерологии ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»

Рецензенты:

Э.Н. Платошкин, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 УО «Гомельский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук, доцент

И.В. Пальцев, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Гомельский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук.

Гавриленко Д.И.

Особенности интерпретации некоторых печеночных тестов/ Д.И.Гавриленко, Т.Е.Гавриленко. – Гомель, 2017. – 26 с.

Практическое пособие содержит информацию об основных лабораторных тестах в сыворотке крови, изменяющихся при различных вариантах поражения печени. Приводятся механизмы метаболизма и основные подходы при оценке патологического увеличения и уменьшения биохимических показателей при различных заболеваниях печени. Информация в пособии представлена в виде обсуждения наиболее частых ошибок при интерпретации изменений печеночных тестов.

Пособие предназначено для врачей терапевтических и хирургических специальностей.

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» протокол №7 от 23.06.2017г.

СОДЕРЖАНИЕ

Перечень сокращений.....	4
Введение.....	5
1. АЛТ и АСТ – маркеры повреждения, а не функции печени.....	6
2. ГГТП и ЩФ – маркеры холестаза, а не функции печени.....	10
3. Билирубин – маркер экскреторной способности, а не функции печени	12
4. Неверная интерпретация изменений уровня альбумина и протромбинового времени при хронических и острых заболеваниях печени.....	13
5. Игнорирование внепеченочных причин изменения результатов печеночных тестов.....	15
6. Неверная интерпретация повышения аминотрансфераз при острой печеночной недостаточности.....	17
7. Диагностика алкогольного гепатита только на основании выявленного повышения аминотрансфераз.....	19
8. Игнорирование желчнокаменной болезни, как причины повышения АЛТ.....	20
9. Игнорирование синдрома Жильбера, как причины изолированной гипербилирубинемии.....	21
10. Особенности распознавания и диагностики лекарственно-индуцированного поражения печени.....	22
11. Интерпретация повышенных параметров метаболизма железа у пациентов, активно употребляющих алкоголь как проявление гемохроматоза.....	23
Список использованной литературы.....	26

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АБП – Алкогольная болезнь печени

АЛТ – Аланиновая трансаминаза

АСТ – Аспарагиновая трансаминаза

ВГН – Верхняя граница нормы

ГГТП – Гамма-глутамилтранспептидаза

ЛИПП – Лекарственно-индуцированное поражение печени

МНО – Международное нормализованное отношение

НАЖБП – Неалкогольная жировая болезнь печени

ПБЦ – первичный билиарный цирроз

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

УДФ-глюкуронилтрансфераза – уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза

EASL – Европейская ассоциация по изучению печени

MELD – Модель для оценки терминальной стадии заболевания печени

RUCAM – Метод оценки причинно-следственной связи компании Руссель-Юклаф

ВВЕДЕНИЕ

Лабораторные анализы, оценивающие состояние печени часто используются в клинической практике. Правильная интерпретация отклонений «печеночных проб» помогает установить причину, оценить тяжесть и прогноз основного заболевания. После установления диагноза печеночные пробы можно использовать для последующей оценки эффективности лечения.

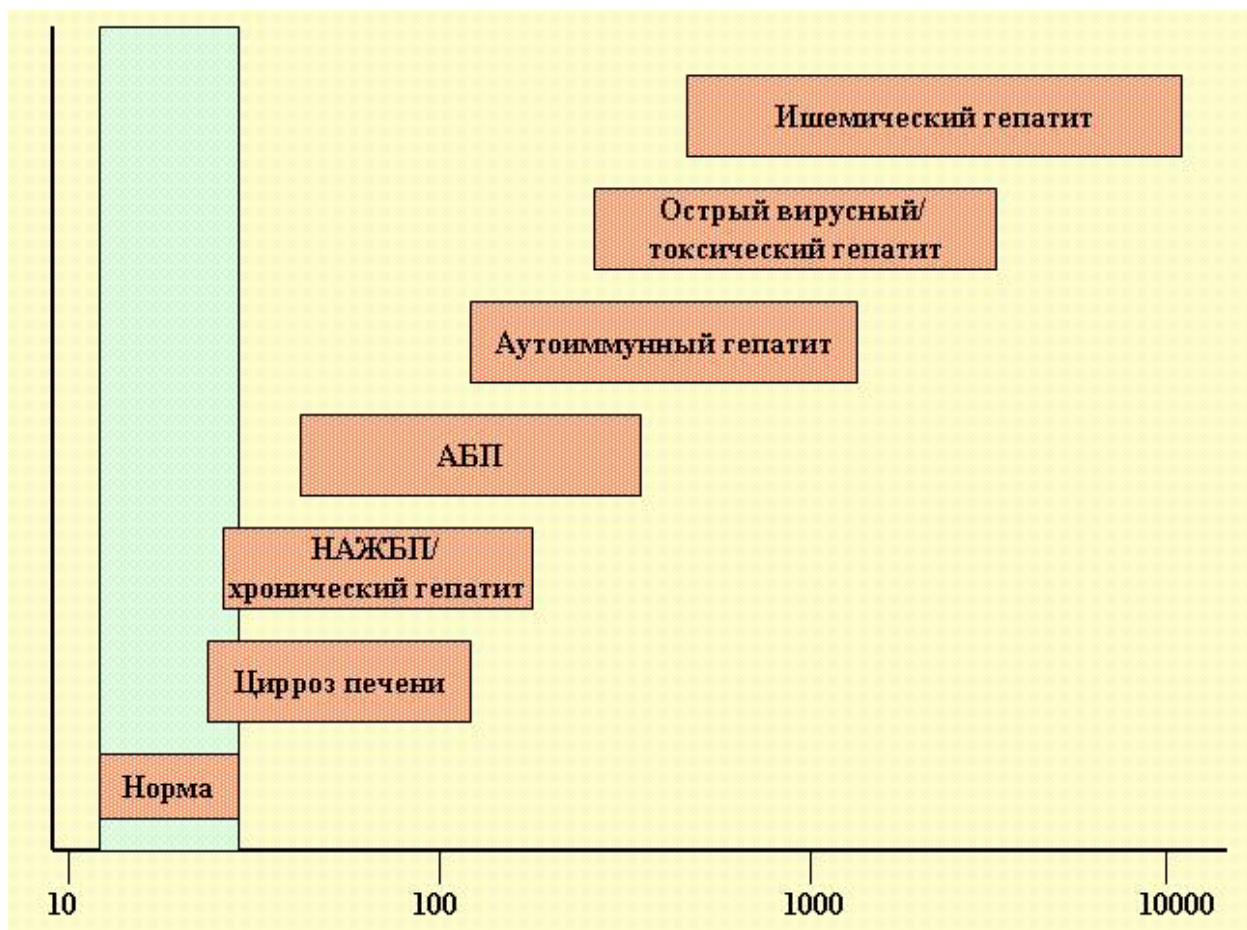
Отклонения печеночных проб частое явление в работе клинициста, так, по данным серьезного исследования (95 977 обследованных) повышение, по крайней мере, одного из печеночных тестов наблюдается 22% в популяции [Donnan P.T. et al., 2009]. В то же время, в некоторых случаях пациенты имеют отклонения печеночных показателей, что обусловлено влиянием факторов, не связанных со значительным повреждением печени или потерей ее функции. Например, во время нормального течения беременности уровни альбумина в сыворотке снижаются из-за увеличения объема плазмы, а уровни щелочной фосфатазы (ЩФ) повышаются из-за синтеза плацентарной изоформы. Пациенты с гипертрансаминаземией в отсутствие заболеваний печени могут иметь повреждение сердечной или скелетной мышцы. Известно и другое распространенное явление – пациенты, страдающие от прогрессирующего заболевания печени (хронический гепатит, компенсированный цирроз печени) могут иметь нормальные лабораторные показатели, что зачастую трактуется как нормальное состояние функции печени.

Таким образом, оценка печеночных показателей может представлять проблему для врачей. Четкое понимание индивидуальности каждого лабораторного показателя и необходимость интерпретации результатов с учетом конкретной клинической ситуации позволит избежать ошибок в трактовке отклонений печеночных проб. В этой связи информация представлена в виде блоков, отражающих наиболее распространенные заблуждения при оценке печеночных тестов.

1. АЛТ и АСТ – маркеры повреждения, а не функции печени

Понятие «тест, оценивающий функцию печени» является не совсем корректным, поскольку большая часть тестов являются маркерами повреждения печени, а не функции печени. Таким образом, большинство лабораторных показателей должны упоминаться как «печеночные пробы» или «печеночные тесты». Аланиновая трансфераза (АЛТ) и аспарагиновая трансфераза (АСТ) являются биохимическими маркерами гепатоцеллюлярного повреждения. При повреждении гепатоцитов данные ферменты попадают в системный кровоток. АЛТ локализуется в цитозоле, АСТ как в цитозоле, так и в митохондриях гепатоцитов. АСТ обнаруживается и в других тканях, таких как скелетная и сердечная мышца, эритроциты [1]. Следует отметить, что значение точки отсечения для верхней границы нормы (ВГН) уровня АЛТ сыворотки крови несколько выше у мужчин, чем у женщин [2].

Степень повышения трансаминаз имеет большое значение при трактовке результата, так как отражает степень и характер гепатоцеллюлярного повреждения (рисунок 1).



НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, АБП – алкогольная болезнь печени

Рис. 1. Степень повышения аланиновой трансаминазы при разных вариантах повреждения печени

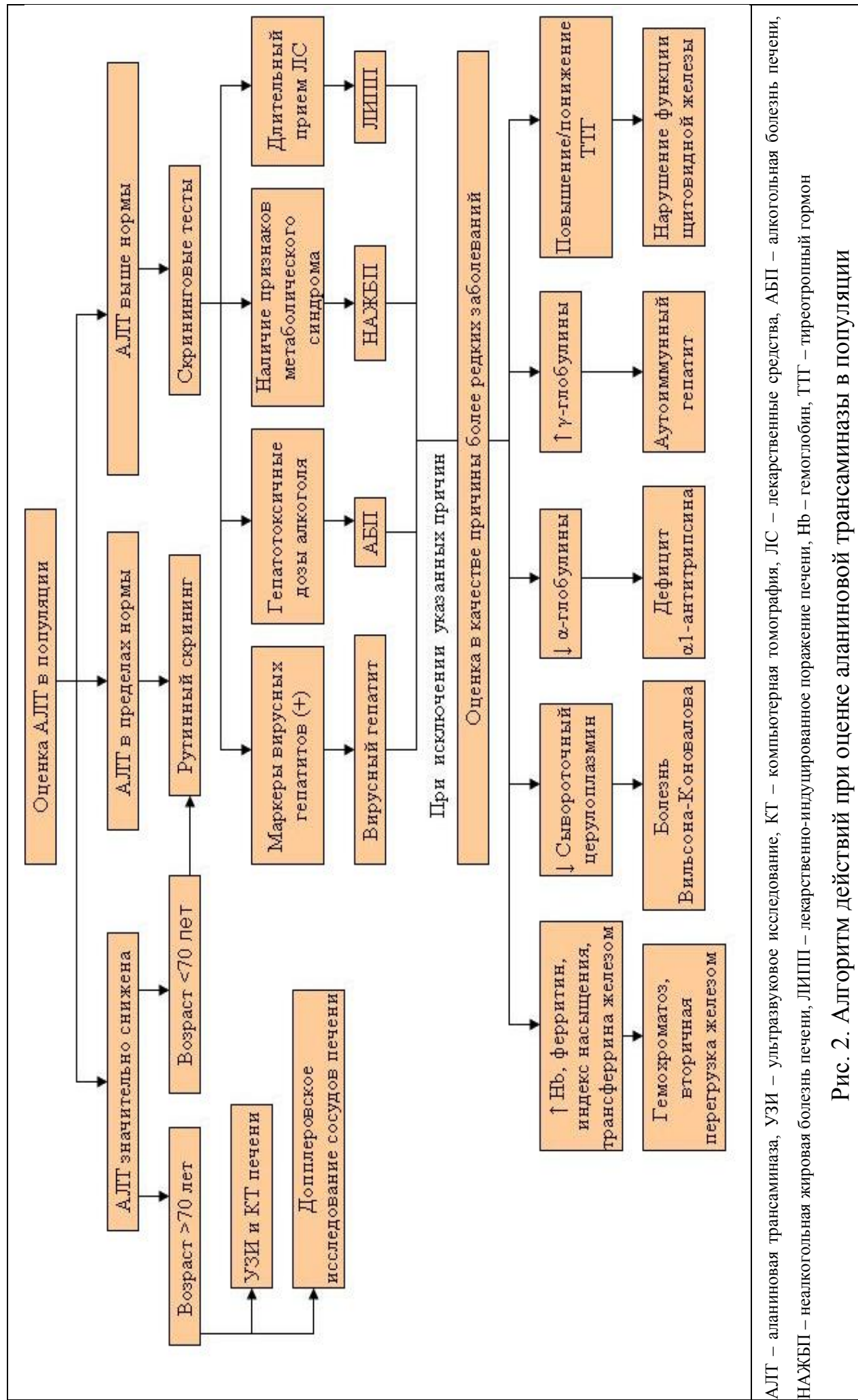
У пациентов с компенсированным циррозом, хроническим вирусным гепатитом (В или С) или неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) обычно определяются нормальные или умеренно повышенные уровни АСТ и АЛТ [3,4]. Алкогольная болезнь печени (АБП) ассоциируется с уровнями АСТ <8 норм и АЛТ <5 норм. Превышение 5 и более норм указывает на наличие острого повреждения печени :

- острый вирусный и токсический гепатит с желтухой ассоциируется с уровнями АСТ и АЛТ более 25 норм.

- самые высокие уровни АСТ и АЛТ (> 50 норм) обнаруживаются при ишемическом повреждении печени (шоковая печень или ишемический гепатит).

Отношение АСТ/АЛТ также может использоваться для интерпретации основной причины повышения трансаминаз. Отношение АСТ/АЛТ ≥ 2 (>3 с высокой вероятностью) может быть признаком алкогольного поражения печени [2,3]. Относительно низкий уровень АЛТ у пациентов с АБП обусловлен истощением запаса пиридоксина, который используется как кофермент в синтезе как АСТ, так и АЛТ. Однако процесс синтеза АЛТ является более зависимым от дефицита витамина В₆. Алкоголь также вызывает повреждение митохондрий, при этом высвобождается митохондриальная АСТ [5]. Повышенные значения АСТ обнаруживаются в течение длительного периода (2-3 недели) после прекращения приема алкоголя, что обусловлено более длительным периодом полувыведения митохондриальной АСТ в сравнении с АЛТ или цитозольной изоформой АСТ (~87 ч против ~47 ч и ~17 ч, соответственно) [1]. При отказе от алкоголя, отклонение от нормального соотношения АЛТ/АСТ может обнаруживаться в течение 30-90 дней даже при отсутствии сопутствующего заболевания печени [6].

Ориентировочный диагностический алгоритм в случае изменений уровня АЛТ представлен на рисунке 2.



АЛТ – аланиновая трансминаза, УЗИ – ультразвуковое исследование, КТ – компьютерная томография, ЛС – лекарственные средства, АБП – алкогольная болезнь печени, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, ЛИПШ – лекарственно-индуцированное поражение печени, Нб – гемоглобин, ТТГ – тиреотропный гормон

Рис. 2. Алгоритм действий при оценке аланиновой трансминазы в популяции

Среди пациентов с необъяснимым повышением трансаминаз примерно в 10% случаев выявляется целиакия. Подозрение в отношении данного диагноза должно появляться, если соблюдение пробной безглютеновой диеты приводит к нормализации АЛТ и АСТ [7]. Значительное снижение уровня АЛТ может наблюдаться у лиц пожилого и старческого возраста вследствие уменьшения количества функционирующих гепатоцитов, снижения кровотока в печени [2]. В план обследования таких пациентов необходимо включить ультразвуковое исследование печени, компьютерную томографию печени.

2. ГГТП и ЩФ – маркеры холестаза, а не функции печени

Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) является высокочувствительным, но неспецифическим маркером заболеваний печени. ГГТП экспрессируется в мембранах эпителиальных клеток различных тканей [1]. В печени ГГТП главным образом экспрессируется в клетках эпителия желчных протоков. Определение ГГТП полезно в основном в двух ситуациях:

- повышенный уровень ГГТП при отношении АСТ/АЛТ > 2 предполагает наличие заболевания печени, связанного со злоупотреблением алкоголем, и может использоваться для мониторинга абстиненции (уровни ГГТП возвращаются к норме после 2-6 недель воздержания).

- в отличие от ЩФ, уровень ГГТП не повышается при повреждении костной ткани, следовательно, одновременное увеличение ЩФ и ГГТП является более специфичным для повреждения печени в сравнении с изолированным повышением ЩФ.

Изолированное увеличение концентрации ГГТП не обладает высокой специфичностью для выявления заболеваний печени или злоупотребления алкоголем. Диагностическая ценность повышения данного фермента

заключается в отличной отрицательной прогностической ценности (ОПЦ, т.е. вероятность отсутствия заболевания при нормальном значении показателя) для патологии гепатобилиарной системы. Уровень ГГТП в сыворотке крови редко остается в пределах нормы при наличии внутрипеченочного холестаза [2,8]. Исключением из этого правила является прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 1 и 2 типа (болезнь Байлера, общая частота 1:50 000-1:100000) [9]. Как уже указывалось, ГГТП является мембраносвязанным ферментом, локализуется в основном в эпителиальных клетках внутрипеченочных желчных протоков [1]. Его выделение стимулируют преимущественно желчные кислоты, которые при данном заболевании во внутрипеченочной желчной системе отсутствуют, поэтому при болезни Байлера развивается тяжелый холестаз при наличии нормального уровня ГГТП. В то же время, у пациентов с прогрессирующим внутрипеченочным холестазом 3-го типа (нарушение экскреции фосфолипидов) обычно наблюдается более мягкий фенотип, но отмечается выраженное изолированное повышение уровня ГГТП [9].

Щелочная фосфатаза представлена в основном печеночной изоформой, кроме того экспрессируется в костной ткани, кишечнике, а при беременности – в плаценте. Поэтому данный фермент является неспецифическим маркером заболевания печени. Заболевания печени и костей являются наиболее частыми причинами патологического повышения уровня щелочной фосфатазы. Изолированное повышение ЩФ (например, без одновременного повышения ГГТП) может потребовать фракционирования ЩФ для определения его печеночного происхождения [10]. Определение ЩФ может использоваться для выявления внутрипеченочной и внепеченочной обструкции желчных путей, но повышение данного фермента является менее чувствительным маркером в сравнении с ГГТП.

- Внутрипеченочная и внепеченочная обструкция желчных протоков обычно проявляется повышением активности ЩФ более чем в 4 раза, что связано с увеличением синтеза ЩФ и происходит в течение 1-2 дней. После

устранения обструкции нормализация уровней ЩФ происходит обычно в течение нескольких дней, так как период полувыведения фермента составляет 7 дней.

- Наличие длительно повышенного уровня ЩФ при отсутствии обструкции желчных путей в соответствии с рекомендациями EASL (2009) требует определения антимиохондриальных антител (АМА), которые являются высокоспецифичными для первичного билиарного цирроза (ПБЦ) [11]. У пациентов с ПБЦ уровень ЩФ может использоваться для мониторинга ответа на лечение, а также связан с прогнозированием выживаемости без трансплантации печени.

3. Билирубин является маркером экскреторной способности печени, а не функции печени

Билирубин вырабатывается в мононуклеарной фагоцитарной системе в результате расщепления белков, содержащих гем, который высвобождается при разрушении стареющих эритроцитов. После образования большинство билирубина обратимо связывается с альбумином плазмы и переносится в печень. Далее в печени билирубин конъюгируется с глюкуроновой кислотой посредством фермента УДФ-глюкуронозилтрансферазы, что делает молекулу билирубина водорастворимой и, таким образом, позволяет ей экскретироваться с желчью [1].

В кишечнике конъюгированный билирубин гидролизуется до неконъюгированного билирубина ферментом β -глюкуронидазой и расщепляется кишечной микрофлорой на уробилиноген и другие уробилиноиды. Эти уробилиноиды частично реабсорбируются и могут из энтерогепатической циркуляции попадать в системный кровоток [1]. В норме моча содержит уробилиноген, обнаружение в моче конъюгированного

билирубина возможно только в случае конъюгированной гипербилирубинемии. Следует помнить, что:

- изолированная неконъюгированная или конъюгированная гипербилирубинемия обычно не является признаком значительного гепатоцеллюлярного повреждения печени или холестаза.

- конъюгированная гипербилирубинемия в присутствии других отклонений печеночных тестов может быть связана с внепеченочным холестазом, гепатоцеллюлярным повреждением или инфильтративным заболеванием печени. Таким образом, уровень конъюгированного билирубина в плазме не играет существенной роли в дифференциальной диагностике данных состояний.

- уровень конъюгированного билирубина отражает экскреторную способность печени и может использоваться для оценки прогноза в поздней стадии заболевания печени. Поэтому уровень билирубина плазмы является компонентом Модели для оценки Терминальной Стадии Заболеваний Печени (MELD) и шкалы Child-Pugh. Шкала MELD используется для определения прогноза и оптимизации «системы распределения органов» для трансплантации печени, а использование шкалы Child-Pugh позволяет спрогнозировать 1-летнюю и 2-летнюю выживаемость в поздней стадии хронического заболевания печени [12].

4. Неверная интерпретация значения уровней альбумина и протромбинового времени при хронических и острых заболеваниях печени

Альбумин является наиболее распространенным из всех содержащихся в плазме белков и обеспечивает 60-80% коллоидного осмотического давления плазмы. Синтез альбумина происходит исключительно в печени и может быть удвоен в случае потери белка (например, при нефротическом

синдроме) или при гемодилюции. По причине длительного периода полувыведения (14-21 день) концентрация альбумина не относится к чувствительным маркерам кратковременного дефицита синтеза, что особенно актуально для диагностики острого заболевания печени. В то же время, альбумин плазмы является отличным маркером белковосинтетической функции на поздней стадии хронического заболевания печени (например, при циррозе) и по этой причине используется в параметрах шкалы Child-Pugh [2,8,12].

Протромбиновое время – определение времени, необходимого для превращения протромбина в тромбин при активации внешнего пути коагуляции. Все факторы внешнего пути коагуляции (II, V, VII и X), участвующие в этом процессе, вырабатываются в печени. Фактор VII имеет период полувыведения из плазмы всего 6 часов, следовательно, протромбиновое время полезно в качестве маркера синтеза при развитии острого заболевания печени [10]. Например, массивный гепатоцеллюлярный некроз (>80%) при токсическом гепатите может привести к увеличению протромбинового времени при наличии нормального уровня альбумина в плазме. Наоборот, протромбиновое время может оставаться в пределах нормы в случае компенсированного цирроза печени до тех пор, пока не произойдет заметное снижение функции печени. Протромбиновое время не является надежным маркером, позволяющим оценить риск кровотечений у пациентов с циррозом печени, поскольку данный показатель не учитывает выработку антикоагулянтных факторов (например, белок C и S), которая снижается у таких пациентов [14]. Другими словами, при увеличении протромбинового времени, демонстрирующего гипокоагуляцию, более сложные лабораторные тесты могут демонстрировать неизменный резерв выработки тромбина у пациентов с циррозом печени [10].

Для возможности сравнения результатов определения протромбинового времени в разных лабораториях в настоящее время используется международное нормализованное отношение (МНО).

Протромбиновое время является компонентом как шкалы MELD, так и шкалы Child-Pugh [2,8,12]. Кроме того, активность фактора V (проакцелерин) интегрирована в шкалу Clichy, которая используется для прогнозирования смертности и оценки необходимости трансплантации печени при острой печеночной недостаточности [15].

5. Игнорирование внепеченочных причин изменения результатов печеночных проб

Всегда необходимо учитывать вероятность «внепеченочных» причин изменения печеночных тестов. Другими словами, среди используемых в клинике стандартных печеночных тестов нет ни одного 100% специфичного для печени [10]. Это особенно справедливо для изолированных изменений лабораторных показателей. Так, фермент АЛТ более специфичен для печени, в сравнении с АСТ, так как последний может быть обнаружен в скелетной и сердечной мышцах, почках, головном мозге, легких, поджелудочной железе и эритроцитах. Например, активность АСТ в эритроцитах примерно в 15 раз выше, чем в сыворотке крови, поэтому внутрисосудистый гемолиз эритроцитов вызывает повышение активности АСТ. Вследствие чего, непропорциональное или изолированное повышение АСТ должно вызывать подозрение, что причина может быть иной, нежели поражение печени. Таким образом, внепеченочные причины повышения АСТ включают: повреждение скелетной или сердечной мышцы, гипертиреоз или гипотиреоз, гемолиз и, реже, макроаспартатная аминотрансфераза (макроферментная изоформа, макро-АСТ) [16]. Последняя причина вызвана связыванием АСТ с иммуноглобулинами, что приводит к задержке клиренса АСТ. Как правило, наличие макроферментов не считается патологией, но постоянно повышенные значения фермента могут привести к проведению многочисленных инвазивных и/или дорогостоящих диагностических тестов.

Изолированное повышение уровня ГГТП не является специфическим маркером для заболевания печени, поскольку может повышаться у пациентов с сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, инфарктом миокарда, заболеваниями поджелудочной железы, при хронической болезни почек [10]. Данный фермент экспрессируется в почках, поджелудочной железе, селезенке, легких, сердце и головном мозге. Повышенный уровень ГГТП может также обнаруживаться у пациентов, принимающих индукторы изоферментов цитохрома Р-450 (*CYP2C*, *CYP3A*, *CYP1A*), такие как фенобарбитал, карбамазепин или алкоголь [2].

Известно, что изоферменты 1 и 2 ЩФ локализируются в печени, другие – в костной ткани, кишечнике, плаценте. Для точного определения причины повышения ЩФ следует выполнить фракционирование фермента. Далеко не все лаборатории выполняют фракционирование ЩФ по причине технической сложности [10]. Костный изофермент ЩФ повышается у пациентов, страдающих заболеваниями костной ткани (например, болезнь Педжета, первичные или метастатические опухоли костей, остеомаляция, рахит, гиперпаратиреоз), а также возможно повышение данного фермента у детей из-за быстрого роста костей. Повышение ЩФ за счет кишечной фракции может обнаруживаться у пациентов с группой крови О(І) или В(ІІІ) после употребления жирной пищи, а также у пациентов с семейным повышением ЩФ. Повышенный уровень кишечного изофермента ЩФ отмечается у пациентов с циррозом печени, сахарным диабетом, хронической болезнью почек и ишемией кишки. Повышенный уровень плацентарного изофермента ЩФ обнаруживается, как правило, в течение третьего триместра беременности. Изофермент Реган, редкий вариант плацентарной ЩФ, может быть повышен при злокачественных опухолях гонад, раке легких, а также урологическом раке (не включая поражение костей) [10]. Следует отметить, что в возрасте после 50 лет уровень ЩФ (как печеночных, так и костных изоферментов), как правило, увеличивается, особенно у женщин.

Снижение уровня альбумина (гипоальбуминемия) может иметь различные внепеченочные причины, среди которых можно выделить следующие группы [17]:

- снижение синтеза альбумина (например, мальнутриция, мальабсорбция);
- гемодилюция (например, беременность, инфузии растворов);
- потеря альбумина (например, нефротический синдром, белковая энтеропатия, ожоговая болезнь);
- катаболический статус (например, тяжелая инфекция, злокачественные опухоли).

В отсутствие изменений других печеночных тестов гипоальбуминемия обычно не связана с заболеванием печени.

Изменение протромбинового времени может быть связано с различными нарушениями коагуляции при отсутствии заболеваний печени, например, при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Кроме того, протромбиновое время изменяется при состояниях, влияющих на функцию витамина К (который активирует факторы свертывания II, VII и X). Такие условия создаются при использовании варфарина, дефиците витамина К, обусловленном нарушением всасывания, в том числе при холестатических заболеваниях печени [2,13].

6. Неверная интерпретация повышения аминотрансферазы при острой печеночной недостаточности

Острая печеночная недостаточность – это клинический синдром, развивающийся в результате массивного некроза гепатоцитов, вызванного различными причинами и проявляющийся внезапным тяжелым нарушением функции печени (С.Д. Подымова, 1993). В течение от нескольких дней до нескольких недель вследствие острого повреждения печени наблюдается

повышение уровня аминотрансфераз, развивается желтуха, коагулопатия (МНО>1,5) и энцефалопатия (при отсутствии хронического заболевания печени). Если не выполняется ортотопическая трансплантация печени, острая печеночная недостаточность имеет крайне плохой прогноз. Таким образом, правильный диагноз и определение необходимости в трансплантации печени имеют первостепенное значение для прогноза. Для определения показаний к трансплантации печени было предложено несколько оценочных систем, такие как критерии King's College, критерии Clichy, шкала MELD [12].

Значимость уровней аминотрансфераз для диагностики и оценки прогноза при острой печеночной недостаточности часто недооценивается. Как уже упоминалось выше, значительное повышение уровней аминотрансфераз возникает при остром вирусном, токсическом или ишемическом повреждении печени. При этом чрезмерно высокие уровни отражают острое гепатоцеллюлярное повреждение, а не утрату функции печени. Следовательно, диагноз «острая печеночная недостаточность» не должен выставляться на основании выраженного повышения аминотрансфераз в отсутствие желтухи, коагулопатии и печеночной энцефалопатии.

Следует заметить, что часто уровни АЛТ и АСТ заметно повышаются именно в начале острой печеночной недостаточности и сопровождаются относительно небольшим повышением билирубина и ЩФ. Если печеночная недостаточность прогрессирует, клинико-лабораторная картина меняется, становится смешанной или, по мере снижения уровня АЛТ и АСТ, начинает преобладать холестатический компонент [3,13]. Снижение уровня аминотрансфераз может указывать на спонтанное выздоровление, и в то же время быть индикатором ухудшения печеночной недостаточности из-за значительного уменьшения массы функционирующих гепатоцитов. При этом нередко наблюдается так называемая билирубин-ферментативная диссоциация: нормальный или сниженный уровень активности АЛТ и АСТ и повышение уровня билирубина [3]. Прогноз для пациента в таком случае

крайне неблагоприятный. В пользу прогрессирования печеночной недостаточности в таком случае, как правило, свидетельствует повышение уровня билирубина и МНО. Напротив, снижение АЛТ и АСТ, сопровождающееся нормализацией билирубина и МНО, указывает на восстановление функциональной способности печени.

7. Диагностика алкогольного гепатита только на основании выявленного повышения аминотрансфераз

Чрезмерное употребление алкоголя связано с широким спектром печеночных проявлений, включая стеатоз печени, стеатогепатит, фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома. Алкогольный гепатит и цирроз печени, в случае продолжающегося злоупотребления алкоголем, ассоциируются со значительной заболеваемостью и смертностью [6]. Сбор достоверных анамнестических данных часто затруднен, но играет ключевую роль в установлении диагноза. Выраженное повышение уровня АЛТ, АСТ (>8 норм) является нетипичным для алкогольной болезни печени и должно вызывать подозрение в отношении дополнительных причин повреждения печени (например, ишемическое, токсическое или вирусное). Основные шкалы оценки тяжести алкогольного гепатита и ближайшего прогноза не включают аминотрансферазы (индекс Мадррея, шкала Лилль, шкала MELD, шкала Глазго) [6,12]. Наиболее частыми лабораторными изменениями при алкогольном гепатите являются повышение уровня билирубина в плазме, при сохранении АЛТ, АСТ до 300 ЕД/л (редко >500 ЕД/л), уровень АЛТ, как правило, несколько ниже, чем АСТ (АСТ/АЛТ >2). Другие лабораторные изменения включают лейкоцитоз, повышение ГГТП, гипоальбуминемия, увеличение протромбинового времени.

8. Игнорирование желчнокаменной болезни, как причины повышения АЛТ

Уровни АЛТ и АСТ могут быть индикаторами острого холедохолитиаза, так как повышение данных ферментов является первым лабораторным признаком после приступа желчекаменной болезни. Таким образом, следует говорить о развитии неспецифического реактивного гепатита, степень выраженности которого зависит от длительности анамнеза желчнокаменной болезни. Несколько позже в крови повышаются уровни билирубина, ЩФ и ГГТП и начинают преобладать над значениями АЛТ и АСТ [2]. Кроме того, повышение уровня АЛТ (>150 ЕД/л) имеет прогностическую ценность положительного результата 95% для билиарной этиологии острого панкреатита [2].

Здесь следует заметить, что активность сывороточной АЛТ является рутинным показателем для определения повреждения гепатоцитов при различных патологических процессах. В настоящее время активно обсуждается необходимость пересмотра верхней границы нормы данного фермента. между различными лабораториями могут быть небольшие различия [18]. Используемое на сегодняшний день значение нормы АЛТ, позволяющее разделить пациентов на здоровых и имеющих патологию печени, было установлено около 30 лет назад на основании исследования данного показателя в популяции, которая, вероятно, включала лиц со скрыто протекающими заболеваниями печени (хронический гепатит С, неалкогольная жировая болезнь печени. В нескольких исследованиях показано, что значительное число пациентов с хроническим гепатитом В, С и нормальным уровнем АЛТ в сыворотке крови по текущим пороговым значениям (особенно с «высоконормальным» АЛТ) имеют выраженный фиброз печени, воспаление и, соответственно, подвержены риску прогрессирования заболевания печени. В связи с этим, в последнее десятилетие нормы АЛТ неоднократно пересматривались [18].

По данным литературы, в настоящее время верхняя граница нормы для АЛТ должна составлять 30 Ед/л для мужчин и 19 Ед/л для женщин, а среди азиатского населения – еще ниже – 21 Ед/л для мужчин и 17 Ед/л – для женщин [10,18]. Новое значение нормы позволяет выявлять пациентов с минимальными и умеренными патологическими изменениями в печени, подтверждаемыми при гистологическом исследовании.

9. Игнорирование синдрома Жильбера, как причины изолированной гипербилирубинемии

Изолированная гипербилирубинемия может быть как преимущественно неконъюгированной (>80% общего количества) так и конъюгированной (>50%), и обычно не свидетельствует о значительном поражении печени. Основной причиной изолированной неконъюгированной гипербилирубинемии является синдром Жильбера, обусловленный наследственным дефектом в конъюгации билирубина, вызванным полиморфизмом в промоторе гена УДФ-глюкуронозилтрансферазы (УГТ 1А1) [19]. Частота встречаемости в европейской популяции составляет 3-9% (по некоторым данным до 10% общей популяции) [19]. Кроме того, клинические проявления доброкачественной изолированной неконъюгированной гипербилирубинемии могут манифестировать после перенесенного острого вирусного гепатита. В таком случае говорят о постгепатитной гипербилирубинемии. Данное состояние требует последующего контроля с целью дифференциальной диагностики с хроническим вирусным гепатитом. Клиническими проявлениями синдрома Жильбера обычно являются умеренная, рецидивирующая, неконъюгированная гипербилирубинемия, которая усугубляется после голодания, интенсивных физических нагрузок, злоупотребления алкоголем, при наличии интеркуррентных заболеваний (ОРВИ, кишечная инфекция и

др.) [2]. Лечение не требуется, а самым важным аспектом внимания к заболеванию является признание доброкачественной природы данного нарушения.

Неконъюгированная гипербилирубинемия может развиваться вторично на фоне гемолитического заболевания, что сопровождается чрезмерным образованием билирубина. При гемолитической анемии уровень неконъюгированного билирубина обычно не превышает 80 мкмоль/л. Превышение этого уровня может наблюдаться при сопутствующем наличии синдрома Жильбера. Изолированная конъюгированная гипербилирубинемия встречается у пациентов с синдромом Ротора или Дабина-Джонсона. Синдромы обусловлены генетическими дефектами захвата (Ротора) и экскреции (Дабина-Джонсона) конъюгированного билирубина [2,3].

10. Особенности распознавания и диагностики лекарственно-индуцированного поражения печени

Частота развития лекарственно-индуцированных поражений печени (ЛИПП) в последнее время существенно возрастает, что связано с увеличением количества производимых лекарственных средств, одновременным приемом лекарств, взаимодействующих между собой, ростом популярности не прошедших клинических испытаний средств растительного происхождения, включая пищевые добавки. ЛИПП может имитировать клиническую картину практически любого заболевания печени, по это причине установление причины может быть затруднительным. Условно выделяют три основных варианта ЛИПП по преобладанию биохимических маркеров [20]:

– цитолитический вариант: $АЛТ \geq 5$ ВГН, $АЛТ/ЩФ \geq 5$; повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сывороточного железа, ферритина и билирубина (преимущественно прямой фракции);

– холестатический вариант: ЩФ ≥ 2 ВГН, АЛТ/ЩФ < 2 ; повышение ГГТП, холестерина, билирубина (преимущественно прямой фракции), желчных кислот в крови;

– смешанный вариант: АЛТ ≥ 2 ВГН, ЩФ ≥ 2 ВГН, $2 \leq \text{АЛТ/ЩФ} \leq 5$; повышение ГГТП, холестерина, билирубина (преимущественно прямой фракции), а также признаки мезенхимально-воспалительного синдрома (повышение СОЭ, СРБ, глобулинов, титра аутоантител).

Для установления диагноза ЛИПП ключевым является оценка хронологической связи появления изменений с приемом лекарственного средства, исключение других возможных причин, а также знание гепатотоксического потенциала лекарственного средства. Подробный сбор анамнеза является крайне важным в определении временной взаимосвязи между недавно использовавшимися препаратами и началом симптомов. Анамнез должен уточнять прием рецептурных и безрецептурных лекарственных средств, витаминов, БАДов и трав. Для определения связи ЛС или БАДа с ЛИПП используются валидированные шкалы (RUCAM, M&V, DDW-J). Для удобства можно использовать калькулятор, например, наиболее часто используемой шкалы RUCAM (farmacologiaclinica.info/scales/CIOMS-RUCAM). Кроме того, на веб-сайте livertox.nih.gov представлена актуальная информация о гепатотоксическом потенциале и режимах использования лекарственных средств.

11. Интерпретация повышенных параметров метаболизма железа как проявление гемохроматоза у пациентов, активно употребляющих алкоголь

Для генетических заболеваний, сопровождающихся перегрузкой железа, используется термин «гемохроматоз». В случае, когда перегрузка железом развивается на фоне хронических диффузных заболеваний печени,

используется термин «вторичная перегрузка железом» [21]. Было показано, что маркеры метаболизма железа, такие как ферритин и насыщение трансферрина, могут быть повышены у 30-60% пациентов с алкогольной болезнью печени. Это отражает наличие перегрузки железом, которая, по крайней мере частично, может быть объяснена отрицательной регуляцией гепсидина. Механизмы формирования вторичной перегрузки железом при длительном злоупотреблении алкоголем реализуются через прямой эффект – подавление экспрессии и/или активности гепсидина и непрямого эффекта – повреждение ткани печени [22]. Прежде, чем назначить дорогостоящее исследование для определения мутаций в гене гемохроматоза, важно оценить следующие особенности: величина подъема ферритина у пациентов с алкогольной болезнью печени в сравнении с пациентами с гомозиготным гемохроматозом значительно ниже (10-500 мкг/л против 500-10000 мкг/л), аналогично и для насыщения трансферрина железом (20-60% против 60-100%). Кроме того, даже высокий коэффициент насыщения трансферрина для диагностики гемохроматоза имеет скромное значение прогностической ценности положительного результата – 41% (для точки отсечения выше 62%), а уровень ферритина – 50% (для точки отсечения >1000 мкг/л) [22]. Таким образом, в случае выявления признаков перегрузки железом у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, целесообразным является оценка параметров обмена железа после нескольких недель воздержания от алкоголя.

Перед назначением стандартных скрининговых печеночных тестов следует провести внимательный расспрос лица, обратившегося за медицинской помощью (в том числе проанализировать анамнез жизни). В случае получения отклонений в результатах лабораторного исследования, в первую очередь повышение АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, следует исключить токсическое действие алкоголя как повреждающий фактор, вирусное поражение печени, оценить наличие признаков метаболического синдрома. Поиск редко встречающихся заболеваний, а, следовательно, и дорогостоящие

исследования, необходимо инициировать после исключения наиболее распространенных в Республике Беларусь причин повреждения печени. Назначение лекарственных средств при изменении печеночных тестов требует особой осторожности. Решение вопроса о назначении гепатопротекторов должно приниматься с позиции результатов рандомизированных мультицентровых исследований эффективности данной группы лекарственных средств.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биохимия. Учеб. для вузов, Под ред. Е.С. Северина., М: ГЭОТАР-Медиа 2003. 779 с.
2. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / Пер. с англ. М: ГЭОТАР-Медиа, 1999.
3. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1998.
4. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C / M.M. Haber et al. // Am J Gastroenterol 1995; 90: 1250–1257.
5. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. Performance characteristics of laboratory tests / D.R. Dufour et al. // Clin Chem 2000; 46: 2027–2049.
6. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. Alcoholic liver disease / R.S. O'Shea, S. Dasarathy, A.J. McCullough // Am J Gastroenterol. 2010;105:14–20
7. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease / M.T. Bardella et al. // Hepatology. 1999. Vol. 29. P. 654–657.
8. Силивончик Н.Н. Цирроз печени. – 2-е изд., испр. и доп. – Минск: УП «Технопринт», 2001. – 224 с.
9. Severe bile salt export pump deficiency: 82 different ABCB11 mutations in 109 families / S.S. Strautnieks et al. // Gastroenterology. 2008. Vol. 134. P. 1203-1214.
10. Kwo P.Y., Cohen S.M., Lim J.K. Evaluation of Abnormal Liver Chemistries / P.Y. Kwo, S.M. Cohen, J.K. Lim // Am J Gastroenterol 2017/ - Vol. 112(1). – P: 18-35
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases // J Hepatol 2009; 51: 237–267.
12. Пиманов С.И. Декомпенсированный цирроз печени: лечение с учетом международных рекомендаций / С.И. Пиманов. - М.: Практическая медицина, 2016. - 88 с.

13. Силивончик Н.Н. Болезни печени в таблицах: справочник врача. – Мн.: Ковчег, 2009. – 234 с.
14. Importance of anticoagulant proteins in chronic liver diseases / S. Gursoy et al. // Turk J Gastroenterol 2005; 16 (3): 129-133
15. MELD is superior to the King's College and Clichy's criteria irrespective of the clinical variants or etiology of fulminant hepatic failure / Yatorno S.E. et al. // Liver Transpl 2005; 11: C-1.
16. Макро-АСТ-емия / Н. Б. Губергриц и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 20012. - №7. – С. 85-90
17. Жибурт Е.Б. Трансфузиология: Учебник – СПб.: Питер. 2003. 736 с.
18. Updated thresholds for serum alanine aminotransferase level in a large-scale population study composed of 34,346 subjects / W.C. Wu et al. // Aliment Pharmacol Ther 2012;36:560–568
19. Shorbagi A.I., Hascelik G., Haznedaroglu I.C. Evidence for higher red blood cell mass in persons with unconjugated hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome / A.I. Shorbagi, G. Hascelik, I.C. Haznedaroglu // Am J Med Sci 2008; 335:115-9.
20. Causality assessment methods in drug induced liver injury: Strengths and weaknesses / M. García-Cortés et al. // Journal of Hepatology. – 2011. – Vol. 55. – p. 683–691
21. Наследственные заболевания вследствие перегрузки железом / Н. Н. Силивончик // Медицинский журнал. - 2014. - № 3. - С. 45-49.
22. Liver hepcidin mRNA expression is inappropriately low in alcoholic patients compared with healthy controls / L. Costa-Matos et al. // Eur J Gastroenterol Hepatol 2012; 24: 1158–1165.