



**АНАЛІЗ —
НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ
ЗРОБИ ХІД РАЗОМ
З «СІНЕВО»**



HBcorAg, АНТИТІЛА СУМАРНІ (ГЕПАТИТ В)

**ВИКЛЮЧІТЬ ІНФІКУВАННЯ ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ В
У СВОГО ПАЦІЄНТА —
ПРИЗНАЧТЕ HBcorAg, АНТИТІЛА СУМАРНІ!**
Дослідження доступне більше ніж у 230 центрах України



Интерпретация печеночных проб и их нарушений

Врачу-клиницисту нередко приходится проводить обследование печени для оценки ее функционального состояния. Наиболее часто используемыми для этого показателями являются аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ) и билирубин. Измерение этих показателей традиционно называют «печеночными пробами». Некоторые рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов (2016) по поводу назначения и трактовки печеночных проб представлены в таблице.

Поражение гепатоцитов обычно характеризуется непропорциональным повышением АСТ и АЛТ на фоне нормальной или слегка измененной концентрации ЩФ; холестаза, наоборот, резким возрастанием ЩФ по сравнению с АЛТ и АСТ. Что касается билирубина, большая его часть циркулирует в крови в неконъюгированном виде, и повышенный конъюгированный билирубин может свидетельствовать как о поражении гепатоцитов, так и о холестазе. Диагностический поиск при выявленном лабораторно поражении гепатоцитов должен включать анализы на вирусные гепатиты А, В и С, выявление НАЖБП и АБП, скрининг на наследственный гемохроматоз, аутоиммунный гепатит (АИГ), болезнь Вильсона, дефицит α -1-антитрипсина. Следует также учесть медикаментозный анамнез. При повышении ЩФ необходимо провести диагностику ПБХ и первичного склерозирующего холангита.

Важно, что нормальные лабораторные значения обычно определяются как средний показатель в здоровой популяции ± 2 стандартных отклонения. Такое определение нормы охватывает 95% людей, т. е. у 2,5% населения планеты эти показатели по определению будут превышать норму. Уровни нормы ЩФ и билирубина меньше отличаются в разных лабораториях, в то время как для АЛТ наблюдается значительная вариабельность. Например, в одном исследовании 67 проанализированных лабораторий применяли верхнюю границу нормы (ВГН) АЛТ от 31 до 72 ед./л. Это зависит от оборудования лаборатории, разных методов определения количественного показателя нормы, характеристик популяции, используемой в качестве здоровой.

АЛТ выступает более специфическим маркером печеночных повреждений, чем АСТ, однако нормальный

уровень АЛТ не исключает значимого заболевания печени. Повышение АСТ без сопутствующего возрастания АЛТ может свидетельствовать о поражении сердца или мышц. Пограничным повышением АСТ и/или АЛТ считается $< 2 \times$ ВГН, незначительным – $2-5 \times$ ВГН, умеренным – $5-15$ ВГН, тяжелым – $> 15 \times$ ВГН и массивным – > 10000 МЕ/л. Диагностический алгоритм при различных уровнях повышения представлен на рисунках 1-5.

ЩФ – представитель семейства цинковых металлопротеиназ, которые катализируют гидролиз фосфатных эфиров при щелочном pH. Интересно, что у людей с 1 или 2 группой крови, сывороточная ЩФ может повышаться после употребления жирной пищи, хотя данная особенность метаболизма редко применяется на практике. Основными причинами возрастания уровня ЩФ выступают обструкция желчных путей (наиболее часто; возможно даже при отсутствии повышенного билирубина), беременность; также уровень ЩФ повышен у детей и лиц пожилого возраста, особенно у женщин. При параллельном увеличении ГГТ можно сделать вывод о печеночной причине повышения ЩФ.

Билирубин, будучи связанным с альбумином, образуется при разрушении старых эритроцитов и преимущественно циркулирует в неконъюгированной форме. Неконъюгированный (непрямой) билирубин не выделяется в мочу. В свою очередь, конъюгированный билирубин становится водорастворимым и экскретируется в желчь, далее конвертируется бактериями кишечника в уробилиноген, выделяемый в мочу и кал. Именно отсутствие уробилиногена придает калу обесцвеченный вид при нарушении оттока желчи. Неконъюгированный билирубин составляет около 70% общего сывороточного билирубина. Определение фракций билирубина

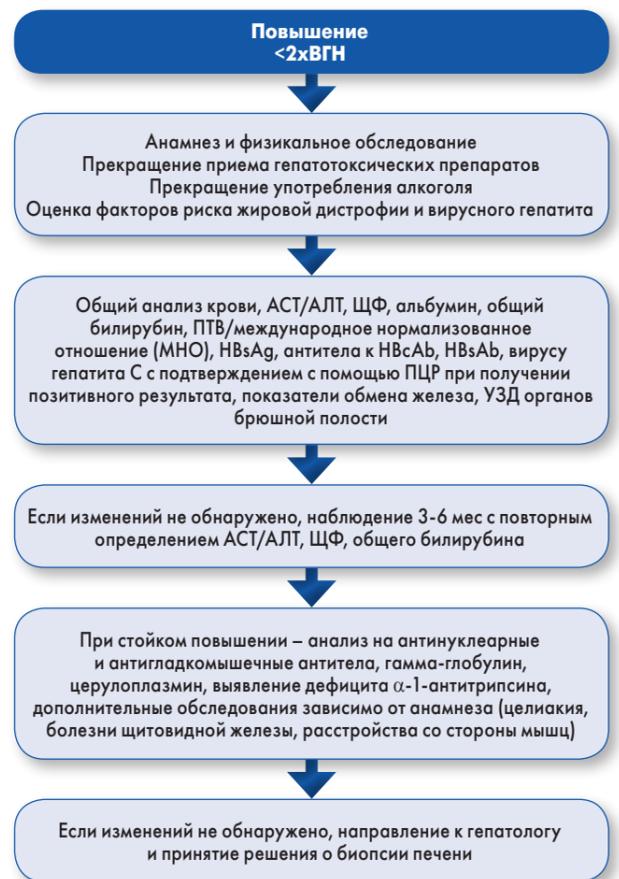


Рис. 1. Алгоритм обследований при пограничном повышении уровня трансаминаз

особенно важно, когда АЛТ, АСТ и ЩФ находятся в границах нормы или незначительно изменены. Если общий билирубин повышен, в основном за счет неконъюгированного билирубина, гепатоцеллюлярное поражение маловероятно. Про такие поражения или холестаза свидетельствует возрастание прямого билирубина.

Печеночные пробы (АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин) являются маркерами повреждения печени, а не ее функции. Показателями функции гепатоцитов выступают альбумин и ПТВ. Снижение уровня альбумина (в норме $\geq 3,5$ г/дл) обычно свидетельствует о болезни печени длительностью ≥ 3 нед, хотя любое значимое заболевание может снижать уровни этого белка в связи с воздействием цитокинов. ПТВ – более чувствительный показатель функции печени, поскольку может повышаться у больных с тяжелым печеночным заболеванием длительностью < 24 ч. Следует отметить, что на альбумин, билирубин и ПТВ могут влиять внепеченочные факторы. Например, при наличии дефицита витамина К и стеатореи (при отсутствии болезней печени), холестаза или значительной гепатоцеллюлярной дисфункции ПТВ удлиняется. К повышению ПТВ также могут привести лечение варфарином, введение болюса гепарина, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гипотермия.

Отдельные болезни печени

Вирусные гепатиты В и С

Скрининговым тестом для выявления хронического гепатита С являются антитела к вирусу, характеризующиеся чувствительностью на уровне 92–97%. Ложноположительные результаты наблюдаются в 5% всех случаев и у 30% пациентов без факторов риска. Подтверждение хронической инфекции обеспечивается высокочувствительной полимеразной цепной реакцией (ПЦР) с определением РНК вируса. Лица с выявленной РНК должны быть направлены к специалисту с целью дальнейшей оценки инфекции и уровня фиброза печени, а также принятия решения об антивирусной терапии. Острый гепатит С, сопровождающийся более высокими уровнями трансаминаз, чем хронический, обычно протекает без желтухи и других клинических симптомов. Диагноз острого гепатита С может быть заподозрен при наличии факторов риска и подтвержден с помощью антител к вирусу

Продолжение на стр. 46.

Таблица. Рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов (2016)

1. Перед началом поиска причин изменения печеночных проб следует повторить анализ, в котором были обнаружены изменения, и/или провести уточняющий тест (например, определить уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) при повышении ЩФ). При отсутствии других нарушений печеночных проб ГГТ не является признаком заболеваний печени.
2. Анализ на хронический гепатит В проводится на основе определения антител к вирусу, а подтверждение – с помощью определения РНК-вируса. Факторами риска гепатита С являются анамнез интраназального или внутривенного употребления наркотиков, наличие татуировок или пирсинга, анамнез переливаний крови, высокий риск половой передачи вируса. Для выявления острого гепатита С одновременно проводятся определение антител к вирусу и его РНК.
3. Анализ на хронический гепатит В проводится с помощью определения поверхностного антигена вируса (НВsAg), также целесообразно проверить суммарные антитела к НВsAg (чтобы не пропустить НВsAg-негативный хронический вирусный гепатит В), на острый – НВsAg в сочетании с антителами класса иммуноглобулинов (Ig) М к ядерному НВsAg. Группами наивысшего риска гепатита В выступают лица, рожденные в эндемических регионах (встречаемость НВsAg $> 2\%$); мужчины, имевшие гомосексуальные половые связи; ВИЧ-инфицированные пациенты и лица, контактировавшие с ними (половые или бытовые контакты); больные, находившиеся на гемодиализе; лица, употреблявшие наркотики внутривенно; беременные женщины.
4. Анализ на острый гепатит А (антитела класса IgM к соответствующему вирусу) следует проводить у пациентов с острым гепатитом и возможным фекально-оральным заражением; на острый гепатит Е (также антитела класса IgM) – у лиц, побывавших в эндемических регионах, чьи тесты на острые гепатиты А, В и С являются негативными.
5. Пациенты с повышенным индексом массы тела или другими характеристиками метаболического синдрома (сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия) с умеренным повышением АЛТ должны подлежать скринингу неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с помощью ультразвукового исследования (УЗИ).
6. Женщины, употребляющие более 140 г этанола в неделю, и мужчины, употребляющие более 210 г этанола в неделю, у которых был обнаружен уровень АСТ, превышающий АЛТ, находятся в группе риска алкогольной болезни печени (АБП). Таким пациентам следует рекомендовать прекратить употребление алкоголя.
7. Все пациенты с изменениями печеночных проб при отсутствии острого гепатита должны пройти обследование на наследственный гемохроматоз (уровень железа, сатурация трансферрина, сывороточный ферритин).
8. Пациенты с изменениями АЛТ и АСТ, в частности больные с другими аутоиммунными состояниями, должны пройти анализ на аутоиммунные заболевания печени (антинуклеарные антитела, антигладкомышечные антитела, уровень глобулина).
9. Пациенты со стойко повышенными уровнями АСТ и АЛТ, особенно младше 55 лет, должны подлежать скринингу болезни Вильсона (определение уровня сывороточного церулоплазмينا). При наличии низкого церулоплазмينا применяются подтверждающие тесты (24-часовой уровень меди в моче, осмотр глаз с помощью щелевой лампы для выявления патогномических колец Кайзера-Флейшера).
10. Пациенты со стойко повышенными АСТ или АЛТ должны подлежать скринингу недостаточности α -1-антитрипсина.
11. При выявлении изменений печеночных проб необходимо спросить пациента о приеме рецептурных и безрецептурных лекарственных средств, в т. ч. диетических добавок или растительных препаратов, поскольку они могут вызывать лекарственное поражение печени.
12. При невозможности установить точный диагноз при серологических и визуализационных обследованиях, а также для установления стадии заболевания и дифференциальной диагностики следует применять биопсию печени.
13. Пациенты с повышенной ЩФ с/без повышения билирубина должны пройти анализ на первичный билиарный холангит (ПБХ; ранее – первичный билиарный цирроз) с помощью определения антимитохондриальных антител, а также на первичный склерозирующий холангит с помощью магнитно-резонансной холангиографии или эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии в сочетании с определением IgG4.
14. Пациент с острым гепатитом и увеличенным протромбиновым временем (ПТВ) и/или наличием энцефалопатии нуждается в немедленном направлении к гепатологу.



Интерпретация печеночных проб и их нарушений

Продолжение. Начало на стр. 45.

(позитивны через 6-8 нед после инфицирования) и далее с помощью определения РНК вируса при ПЦР.

Анализ на гепатит В должен быть проведен у всех пациентов со стойко повышенными АСТ/АЛТ. Определение статуса инфекции можно провести с помощью трех серологических тестов: НВsAg, свидетельствующий о наличии инфекции; суммарные антитела к НВсAg, сообщающие о предыдущем контакте с инфекцией либо наличии хронической НВV-инфекции; антитела к НВsAg, сигнализирующие о наличии возникшего вследствие вакцинации или перенесенного в прошлом заболевания, иммунитета к данному гепатиту. Хроническая инфекция подтверждается наличием НВsAg, антител к сердцевинному антигену вируса и/или определением виремии при проведении высокочувствительного анализа на выявление ДНК вируса. Лица с хроническим гепатитом В должны быть направлены к гепатологу для дальнейшего обследования и принятия решения об антивирусной терапии. Диагноз острого гепатита В ставится при позитивном тесте на IgM к НВсAg и наличии НВsAg. Острый гепатит В чаще, чем острый гепатит С, сопровождается клинической симптоматикой.

НАЖБП

НАЖБП – крайне распространенное заболевание, ассоциированное с метаболическим синдромом. В отличие от АБП, для НАЖБП не существует уникального паттерна изменений АЛТ и АСТ, хотя обычно уровень АЛТ более выражено повышен, чем концентрация АСТ, а уровни обеих аминотрансфераз редко превышают 300 МЕ/л. Хотя у многих лиц с НАЖБП, заподозренной при обнаружении стеатоза во время визуализационных исследований, печеночные пробы могут быть в норме, наличие их нарушений сигнализирует о большей вероятности неалкогольного стеатогепатита. Для точного установления этого диагноза требуется биопсия печени, хотя возрастает и роль неинвазивного метода определения степени фиброза и стеатоза – эластографии.

АБП

Употребление алкоголя – частая причина повышения печеночных проб, как независимо, так и в сочетании с поражением печени вследствие хронических заболеваний. С АБП ассоциируются специфические паттерны изменений печеночных проб, в частности соотношение АСТ:АЛТ минимум 2:1, причем значения трансаминаз редко превышают 300 МЕ/л. Дальнейшее возрастание этого соотношения (3:1, 4:1 и т. д.) повышает вероятность АБП. Дополнительным тестом является измерение ГГТ. Об употреблении алкоголя следует прямо спросить всех пациентов с повышенными печеночными пробами, рекомендуя полное прекращение его приема.

Аутоиммунные болезни печени

Хронический АИГ, при котором отмечаются стойко повышенные трансаминазы, может развиваться параллельно с другими аутоиммунными нарушениями (гипотиреоз, язвенный колит, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, псориаз). АИГ более часто встречается у женщин, чем у мужчин (4:1). Характерными лабораторными признаками АИГ являются наличие антинуклеарных антител, антигладкомышечных антител, реж – антипочечных и антипеченочных микросомальных антител. Диагноз АИГ требует гистологического подтверждения с помощью анализа, взятого при биопсии печени образца ткани.

Медикаментозные повреждения печени

Почти все медикаменты ассоциируются хотя бы с минимальным риском повышения печеночных проб с/без сопутствующей гепатотоксичности. Среди таких средств антибиотики, антиэпилептические средства, нестероидные противовоспалительные препараты, статины, противотуберкулезные, химиотерапевтические и антиретровирусные медикаменты. Следует отметить, что хотя статины ассоциируются с повышением АЛТ и АСТ, случаи гепатотоксичности этих средств встречаются редко, даже у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Природные биодобавки, ассоциирующиеся с гепатотоксичностью, включают препараты эфедры, экстракт

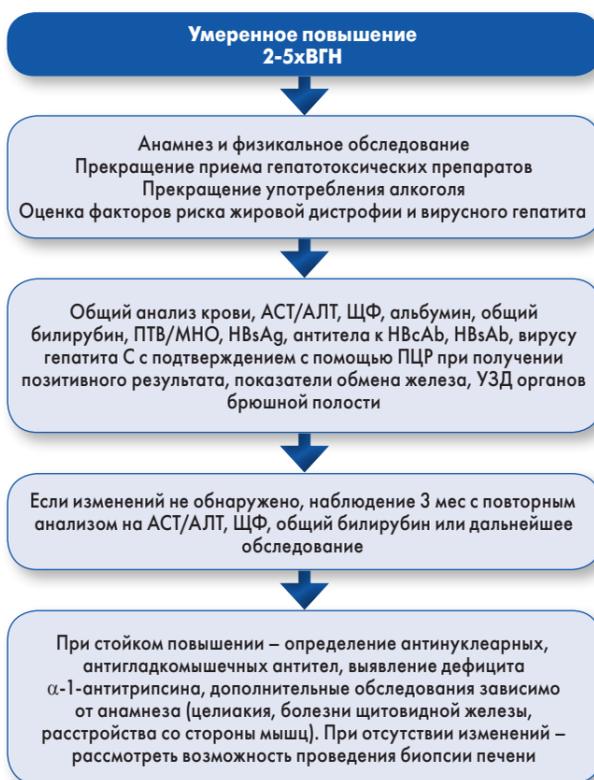


Рис. 2. Алгоритм обследований при незначительном повышении уровня трансаминаз



Рис. 3. Алгоритм обследований при умеренном повышении уровня трансаминаз

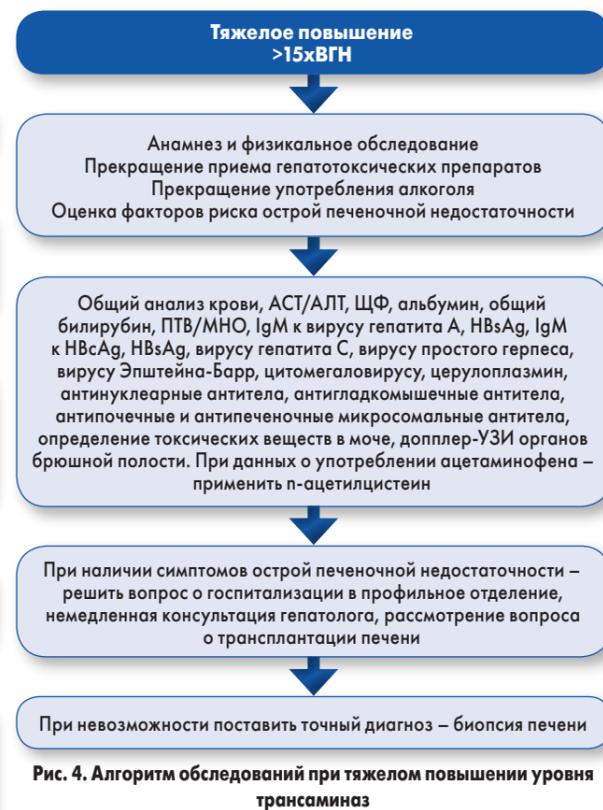


Рис. 4. Алгоритм обследований при тяжелом повышении уровня трансаминаз

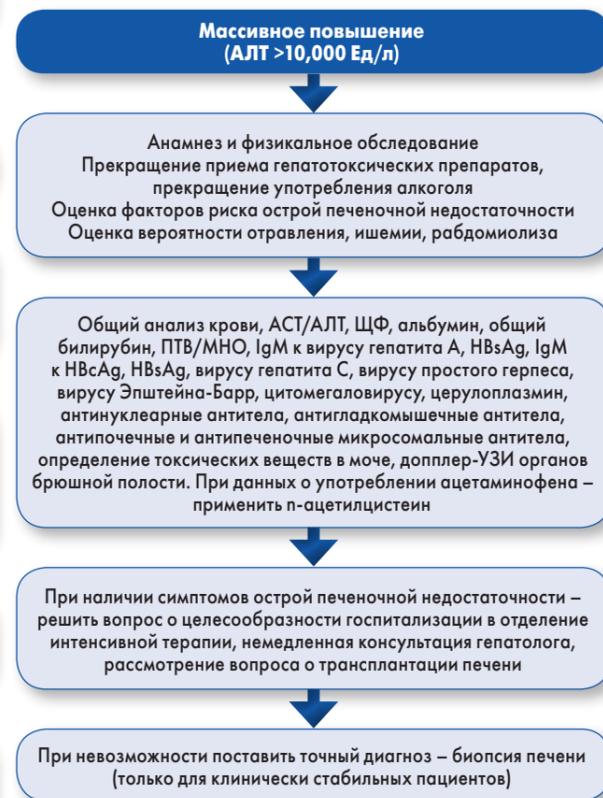


Рис. 5. Алгоритм обследований при массивном повышении уровня трансаминаз

зеленого чая и акульего хряща. Интернет-источником, позволяющим узнать о гепатотоксичности препарата, является вебсайт livertox.nih.gov. Для определения медикаментозного повреждения следует эмпирически прекратить лечение до нормализации АЛТ/АСТ.

ПБХ

ПБХ, ранее известный как первичный билиарный цирроз, представляет собой редкое хроническое заболевание печени, поражающее преимущественно внутридольковые желчные протоки на микроскопическом уровне. ПБХ чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и сопровождается повышенной утомляемостью и зудом. При лабораторном обследовании выявляют повышенную ЩФ с/без повышенного билирубина, а также главный критерий диагноза – позитивный анализ на антимитохондриальные антитела (у >95% пациентов).

Другое

У пациентов с желтухой и болью в животе необходимо собрать анамнез о предшествующих заболеваниях гепатобилиарной зоны, в т. ч. желчекаменной болезни и воспалительных заболеваниях кишечника. Другие внепеченочные причины изменений печеночных проб

включают сердечную недостаточность (застойная гепатопатия), начальные стадии эмфиземы легких, целиакию, болезни щитовидной железы.

Результаты физикального обследования пациентов с измененными печеночными пробами обычно не отличаются от нормы, однако некоторые симптомы (желтуха, асцит, спленомегалия, эритема ладоней, печеночная энцефалопатия) могут помочь подтвердить наличие болезни печени. Кроме того, по специфическим симптомам можно заподозрить этиологию заболевания. Например, контрактуры Дюпюитрена в сочетании с увеличением приустьевых слюнных желез и атрофией яичек могут сопровождать АБП; бронзовый цвет кожи – наследственный гемохроматоз; выраженная гепатомегалия – острый вирусный или алкогольный гепатит; увеличенная узловатая печень – злокачественный процесс; чувствительность в правом подреберье и позитивный симптом Мерфи – гепатобилиарные заболевания (в первую очередь холецистит).

По материалам:

Paul Y. Kwo, Stanley M. Cohen, Joseph K. Lim. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. Am J Gastroenterol advance online publication, 20 December 2016; doi:10.1038/ajg.2016.517

Подготовила Лариса Стрильчук

