

В помощь клиницисту

Коэффициент Де Ритиса: современное значение в диагностике заболеваний печени

В 1957 г. Фернандо Де Ритис (Fernando De Ritis) впервые предложил определять соотношение сывороточной активности ферментов трансаминаз — аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в диагностике острых вирусных гепатитов. С тех пор этот простой и доступный показатель носит название коэффициент Де Ритиса.

Определение активности трансаминаз внедрил в клиническую практику А. Кармен в 1954 г., всего за три года до работ Ф. Де Ритиса. Сегодня АЛТ и АСТ — широко назначаемые тесты крови при заболеваниях печени. Как правило, их относят к функциональным печеночным пробам, хотя на самом деле повышение активности трансаминаз отражает не дисфункцию органа, а повреждение и гибель гепатоцитов.

Де Ритис описал преобладание активности АЛТ над АСТ при остром вирусном гепатите. Вскоре другие авторы показали, что обратное соотношение с преобладанием активности АСТ может служить маркером алкогольного поражения печени. При дальнейшем изучении биохимической роли и метаболизма ферментов стало ясно, что трансаминазы указывают не на этиологию заболевания печени, а на активность, стадию и наличие осложнений, таких как фиброз и цирроз.

АСТ и АЛТ являются жизненно необходимыми ферментами для обеспечения углеводно-белкового обмена во всех активно функционирующих тканях организма. В печени АЛТ присутствует только в цитоплазме гепатоцитов, а АСТ — и в цитоплазме, и в митохондриях (в большем количестве). Цитозольная АСТ (цАСТ) и митохондриальная АСТ (мАСТ) являются изоферментами и могут анализироваться отдельно. Более 80% печеночной АСТ представлено именно цитозольной фракцией. В норме постоянно концентрации трансаминаз в плазме крови отражает равновесие между их высвобождением вследствие физиологического апоптоза состарившихся гепатоцитов и элиминацией. Соотношение синтеза АСТ/АЛТ в печени равно 2,5/1. Однако при нормальном обновлении гепатоцитов уровни АСТ и АЛТ в плазме крови практически одинаковы (30–40 Ед/л) из-за более короткого периода полувыведения АСТ (18 против 36 ч у АЛТ). При массовой гибели гепатоцитов сывороточная активность АСТ в 2 и более раз превышает активность АЛТ, отражая поступление в кровь митохондриальной фракции фермента. Именно благодаря разным периодам полужизни в плазме крови АЛТ и АСТ могут указывать на стадию и активность заболеваний печени. Кроме того, соотношение АСТ/АЛТ может быть индикатором повреждения мышечной ткани, в которой также преобладает митохондриальная фракция АСТ.

Физиологические колебания коэффициента Де Ритиса

Соотношение АСТ/АЛТ обычно превышает 3,0 у новорожденных, однако

к пятому дню жизни снижается до 2,0 и ниже. Персистирующее высокое значение может указывать на неонатальную асфиксию. У детей, как и у взрослых, коэффициент Де Ритиса является простым, быстрым и достаточно надежным предиктором исхода при заболеваниях печени. На возможность неблагоприятного исхода указывают значения выше 1,5.

При интерпретации значений АСТ/АЛТ следует учитывать гендерные различия. Исследования по определению референтных (предельных) значений АЛТ и АСТ показали, что у мужчин активность обоих ферментов выше, чем у женщин. В норме соотношение АСТ/АЛТ у женщин выше (до 1,7), чем у мужчин (до 1,3) из-за меньших референтных значений АЛТ.

Межиндивидуальная вариабельность АСТ (CVi=13,9%) и АЛТ (CVi=20,4%) довольно большая, у 30% пациентов с значительным повышением уровня трансаминаз не диагностируется каких-либо заболеваний печени. Вариабельность коэффициента Де Ритиса выражена в меньшей степени, его значения более точно отражают состояние гепатоцитов.

Острые вирусные гепатиты

При острых вирусных гепатитах, которые чаще обусловлены вирусами А и Е, в несколько раз повышается сывороточная активность обоих трансаминаз. Де Ритис первым описал преобладание повышения АЛТ над АСТ и соотношение АСТ/АЛТ < 1 (0,5–0,7) у данной категории больных. Сегодня считается, что значения 0,5–0,7 типичны для стадии разрешения, а коэффициент 2,0 и выше при известной вирусной этиологии поражения печени обычно указывает на фульминантное течение гепатита (отражает массовое поступление АСТ в кровь из гибнущих гепатоцитов) и плохой прогноз. Botros M. et al. (2013) показали, что при значениях АЛТ в пределах 200–500 Ед/л и коэффициенте Де Ритиса выше 1,5 существует высокая вероятность прогрессирования гепатита с удвоением или утроением активности трансаминаз в следующие 2 суток. Таким образом, коэффициент Де Ритиса отражает стадию острого вирусного гепатита и играет важную роль при оценке прогноза.

Хронические вирусные гепатиты

Соотношение АСТ/АЛТ ниже 1,0 также типично для хронических вирусных гепатитов (В и С), а небольшое превышение 1,0 может указывать на прогрессирующий фиброз или цирроз печени.

По данным Stransky J. et al. (2002), у пациентов с гепатитом С гистологически

подтвержденный фиброз больше коррелирует с уровнем АСТ (p<0,002), чем АЛТ (p<0,03), а повышение коэффициента АСТ/АЛТ более 1,16 является предиктором прогрессирования в цирроз и неблагоприятного исхода. При хронических заболеваниях печени коэффициент Де Ритиса хорошо коррелирует с другими прогностическими шкалами (Child-Pugh, MELD).

Причина, по которой активность АСТ начинает превышать активность АЛТ по мере прогрессирования фиброза печени, неизвестна. Возможно, повышается высвобождение митохондриальной АСТ или нарушается ее клиренс.

Хронический вирусный гепатит С может приводить к развитию гепатоцеллюлярной карциномы, однако ни АСТ, ни АЛТ не являются предикторами риска.

Алкогольный гепатит

Превалирование активности АСТ над АЛТ у пациентов с алкогольной болезнью печени впервые описал U. Narins в 1967 г. В дальнейшем большинство авторов подтвердили, что соотношение АСТ/АЛТ в пределах 1,5–2,0 указывает на хроническое злоупотребление алкоголем и поражение печени.

Смещение коэффициента в сторону «классического» 2-кратного превалирования АСТ при алкогольном гепатите происходит вследствие снижения активности АЛТ из-за дефицита витамина В₆ на фоне алкоголизма и/или митохондриального повреждения с массовым выходом в кровотоки АСТ.

В то же время соотношение АСТ/АЛТ ниже 1,0 при повышенной активности обоих трансаминаз у алкоголиков также не редкость. Дело в том, что период полувыведения АСТ в 2 раза меньше, чем АЛТ. У большинства пациентов с острым гепатитом после алкогольного эксцесса анализы выполняются, как правило, в первые сутки, и коэффициент 1,5–2,0 указывает на массовое разрушение гепатоцитов с выходом в кровь АСТ, которая не успевает элиминироваться. Если же пациент обследуется вне остро го состояния через несколько дней после употребления алкоголя, большая часть АСТ уже элиминирована и преобладает АЛТ. Таким образом, повышенный коэффициент Де Ритиса может указывать на недавнее употребление алкоголя или высокую активность алкогольной болезни печени.

Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени

У лиц с избыточной массой тела и ожирением повышается активность и АСТ, и АЛТ, но в большей мере АЛТ. Все остальные компоненты метаболического синдрома также коррелируют с повышением

АЛТ. Уровень инсулина крови натошак и другие маркеры инсулинорезистентности ассоциируются с повышением АЛТ независимо от значений индекса массы тела. Жировая болезнь печени при отсутствии злоупотребления алкоголем является печеночным проявлением метаболического синдрома. Соотношение АСТ/АЛТ у лиц с неалкогольным стеатозом всегда составляет <1,0. При повышении АЛТ коэффициент Де Ритиса <1,0 служит лучшим рутинным маркером инсулинорезистентности как у лиц с ожирением, так и без него. Некоторые авторы считают, что изменения активности трансаминаз вследствие повышенного трансаминирования аминокислот в печени (особенно глутамина) могут предшествовать морфологическим признакам жировой дистрофии печени (Sookoian S. et al., 2012). Повышенные активности как АЛТ, так и АСТ служат предиктором прогрессирования метаболического синдрома и развития сахарного диабета 2 типа. Повышение соотношения трансаминаз в пользу АСТ у пациентов с неалкогольным стеатозом печени ассоциируется с развитием цирроза (Sorbi D., 1999; Neuschwander-Tetri B.A., 2010).

Другие причины отклонений коэффициента АСТ/АЛТ

Повышение коэффициента Де Ритиса до 2,0 и выше может наблюдаться вследствие влияния на митохондрии гепатоцитов других гепатотоксичных веществ и лекарств, например, больших доз парацетамола. Некоторые препараты с митохондриальными механизмами токсичности (например, ципротерон), наоборот, вызывают гепатит с повышенной активностью АЛТ и соотношением трансаминаз менее 1,0.

Изолированное повышение активности АСТ без повышения или с небольшим повышением АЛТ указывает на непеченочный источник АСТ (любые другие клетки организма с высоким содержанием митохондрий). Это может быть артефактом подготовки материала к анализу: АСТ выделяется из эритроцитов при гемолизе образца крови. Изолированное повышение АСТ также является индикатором острого поражения мышц — рабдомиолиза. Более чувствительным маркером этого состояния является креатинкиназа. Поскольку период полужизни в плазме АСТ намного меньше, чем АЛТ, высокое соотношение АСТ/АЛТ при остром повреждении мышечной ткани может понижаться до 1,0 через несколько дней вследствие элиминации АСТ. При хронических заболеваниях мышц, таких как полимиозиты, соотношение АСТ/АЛТ также стремится к 1,0.

Значения коэффициента Де Ритиса в норме и при разной патологии наглядно представлены в таблице (адаптировано по М. Botros, K.A. Sikaris, 2013).

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Таблица. Значения коэффициента Де Ритиса в норме и при патологии				
Значения коэффициента АСТ/АЛТ				
Состояние	<1	1,0-1,5	1,5-2,0	≥2,0
Здоровые	женщины (до 1,7)			новорожденные
	мужчины (до 1,3)		дети	
Острый вирусный гепатит	Острый вирусный гепатит		ухудшение	фульминантный
Алкогольный гепатит	Алкогольный гепатит		алкогольный эксцесс накануне анализа	острый гепатит
Хронические заболевания печени	стабильное течение	повышенный риск фиброза		другие причины
Заболевания мышц	хронические (полимиозит)	стадия разрешения		острое поражение (рабдомиолиз)

