Бессимптомное повышение активности сывороточных аминотрансфераз: этапы диагностического поиска

Ю.А. Терещенко[1], С.Ю. Терещенко[2]

[1] *ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ*
[2] *ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Сибирского отделения РАМН*

Asymptomatic elevation of serum aminotransferase activity: stages of diagnostic search

Yu.A.Tereshchenko[1], S.Yu.Tereshchenko[2]

[1] *State educational state-funded institution of higher professional education «Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk state medical university» Ministry of Healthcare of the Russian Federation*
[2] *State educational state-funded institution of higher professional education «Scientific research institute of medical problems of the North» Russian Academy of Medical Science, Siberian branch*

Цель обзора. Представить алгоритм этапного клинико-лабораторного тестирования пациентов с длительным бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз.

Основные положения. По результатам эпидемиологических исследований, у 10–20% взрослых популяций развитых стран выявляется увеличение активности аминотрансфераз. Большинство таких лиц либо не предъявляют жалоб на состояние здоровья, либо имеющиеся жалобы являются неспецифическими. Данные общего клинического осмотра и рутинных лабораторных и инструментальных тестов часто не позволяют выдвинуть удовлетворительную диагностическую гипотезу. Положение осложняет отсутствие отечественных практических рекомендаций по ведению названных пациентов.

В настоящей статье представлен алгоритм клинико-лабораторного и инструментального тестирования в рассматриваемой клинической ситуации. Алгоритм основан на анализе согласительных документов, оригинальных исследований, мнений экспертов и собственном опыте авторов.

The aim of review. To present algorithm of stepwise clinical and laboratoric testing of patients with long-term asymptomatic elevation of serum aminotransferase activity.

Key points. According to epidemiologic data, 10–20% of adult population of the developed countries has increased activity of aminotransferases. The majority of such patients present either no health-related complaints at all, or nonspecific symptoms. Data of common clinical examination and routine laboratory and instrumental tests frequently do not allow to determine satisfactory diagnostic hypothesis. The situation is even more complicated by the absence of domestic practical guidelines on management of these patients.

Article presents the algorithm of clinical, laboratory and instrumental testing in described clinical situation. The algorithm is based on the analysis of consensus documents, original studies, experts opinions and authors' experience.

Conclusion. Differential diagnostics at long-term asymptomatic elevation of serum aminotransferase activity should be carried out by step-wise algorithm at

Терещенко Юрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, кафедра внутренних болезней № 2.
Tereshchenko Yury A. – MD, PhD, professor, «Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk state medical university», chair of internal diseases N 2.
Терещенко Сергей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН, отдел соматического здоровья детей. Контактная информация: legise@mail.ru; 660022; г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 Г, НИИ медицинских проблем Севера
Tereshchenko Sergey Yu – MD, PhD, professor, «Scientific research institute of medical problems of the North» Russian Academy of Medical Science, Siberian branch, department of children somatic health. Contact information: legise@mail.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zhelyeznyaka street, 3G, Scientific research institute of medical problems of the North

Заключение. Дифференциальную диагностику при длительной бессимптомной гипераминотрансфераземии целесообразно проводить с использованием поэтапного алгоритма, при котором диагностический поиск ведется в направлении от наиболее частых к более редким возможным нозологическим единицам.

Ключевые слова: аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, болезни печени, диагностика.

which diagnostic search is directed from the most common to more rare possible nosological units.

Key words: alanine transaminase, aspartate aminotransferase, liver diseases, diagnostics.

Оценка активности печеночных аминотрансфераз (трансаминаз) чрезвычайно широко используется в рутинной клинической практике в качестве скринингового инструмента оценки состояния печени. Нередкой является ситуация, когда гипертрансаминаземия является единственной клинико-лабораторной находкой, и клиницисту приходится проводить дифференциально-диагностический поиск с включением обширного круга заболеваний, при которых могут иметь место как поражение собственно печеночной ткани, так и внепеченочные патологические процессы [1]. Очевидно, что в связи с проведением массовых профилактических осмотров число таких пациентов будет только расти. С точки зрения соотношения стоимость/эффективность в данной клинической ситуации наиболее целесообразным представляется использование пошагового алгоритма, при котором диагностический поиск ведется в направлении от наиболее частых к более редким возможным нозологическим единицам. Частично указанный подход реализован в рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации [2], Канадской гастроэнтерологической ассоциации [3] и в отдельных публикациях ведущих экспертов-гепатологов [1, 4–7].

В настоящем сообщении представлен пошаговый алгоритм клинико-лабораторного тестирования пациентов с длительным (≥ 6 мес) слабом и умеренном (до 4–8 норм) изолированном (без изменений других рутинных биохимических печеночных тестов и при отсутствии отчетливой клинической симптоматики) увеличении сывороточных аминотрансфераз не установленной на момент обследования этиологии. Алгоритм основан на анализе согласительных документов, оригинальных исследований, мнений экспертов и собственном опыте авторов.

Общие сведения, классификация, эпидемиологические данные

Наиболее часто в качестве маркёров поражения печеночной ткани («синдрома цитолиза») используется оценка сывороточных уровней *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ). Определение уровней других ферментов, которыми богата ткань печени (лактатдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы, сорбитолдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы) не нашло широкого применения для диагностики болезней печени в связи с их низкой чувствительностью и специфичностью. Например, активность лактатдегидрогеназы увеличивается не только при заболеваниях с вовлечением печени, но и при поражении мышечной ткани, анемиях, различных новообразованиях, включая лейкозы и лимфогранулематоз. Определение уровней изоэнзимов лактатдегидрогеназы также обладает низкой специфичностью в отношении заболеваний печени, однако может использоваться в качестве маркёров инфаркта миокарда, гемолиза и поражения коркового слоя почек (лактатдегидрогеназа-1).

Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) считается весьма чувствительным маркёром поражения печени. Однако низкая специфичность повышения активности этого фермента позволяет использовать ее определение лишь в ограниченных ситуациях: при высоком уровне щелочной фосфатазы (как подтверждение печеночного происхождения увеличения), в совокупности с повышением отношения АсАТ/АлАТ при диагностике алкогольной болезни печени, как маркёр выраженности фиброза при неалкогольном стеатогепатите и в некоторых редких случаях для дифференциальной диагностики внепеченочной гипертрансаминаземии.

АлАТ и АсАТ катализируют перемещение аминогрупп аланина и аспартата на кетоглутарат, что приводит к образованию соответственно пирувата и оксалоацетата. АлАТ преимущественно аккумулируется в цитозоле гепатоцитов, тогда как АсАТ содержится одновременно в цитозоле (20%) и митохондриях (80%) клеток самых разнообразных органов — печени, сердца, скелетных мышц, почек, головного мозга, поджелудочной железы, легких, а также в лейкоцитах и эритроцитах. Таким образом, увеличение активности АлАТ более специфично для поражения непосредственно печеночной ткани, чем повышение уровня АсАТ. Увеличение сывороточной активности АлАТ и АсАТ печеночного происхождения

обычно связано с разрушением гепатоцитов либо с повышением проницаемости их плазматических мембран.

Уровни сывороточной активности аминотрансфераз несколько выше у мужчин, чем у женщин, они положительно коррелируют с индексом массы тела, отрицательно — с употреблением кофеина (АлАТ), однако в реальной клинической практике такие поправки обычно не используются. Умеренное длительное (годы) доброкачественное увеличение активности АсАТ описано при макротрансаминаземии (образовании комплексов АсАТ–иммуноглобулины, аналогичных таковым при макроамилаземии), что может приводить к диагностическим затруднениям [8].

Активность сывороточных аминотрансфераз увеличивается при большинстве заболеваний печени, а также при различных состояниях с вовлечением в патологический процесс печени (при многих инфекциях, острой и хронической сердечной недостаточности, билиарной обструкции, метастатических карциномах). Внепеченочные причины повышения уровней аминотрансфераз включают первичные миопатии, нарушения функции щитовидной железы, надпочечниковую недостаточность, целиакию, болезнь Крона и некоторые другие состояния. Кроме того, концентрация АсАТ повышается при некрозе мышечных тканей, в частности при инфаркте миокарда, но в настоящее время для диагностических целей в таких клинических ситуациях чаще используется определение более специфичных изоформ тропонинов и креатинфосфокиназы.

Ложно высокая активность аминотрансфераз может наблюдаться при приеме некоторых лекарственных препаратов, например эритромицина, аминопенициллинов, аминосалицилатов, и при диабетическом кетоацидозе, что связано с лабораторными особенностями определения активности этих ферментов. Ложно низкий уровень АсАТ (но не АлАТ) может быть при почечной недостаточности, при этом после гемодиализа активность АсАТ нарастает. Уровень аминотрансфераз может снижаться при длительном хранении сыворотки и повышаться при наличии гемолиза в пробе.

Выделяют слабое (до 4 норм), умеренное (4–20 норм) и выраженное (более 20 норм) увеличение активности аминотрансфераз [9]. Причем повышение их уровня до 8 норм является неспецифичным и может быть при любых вышеуказанных печеночных и внепеченочных патологических процессах.

Выраженное (20–50 норм) увеличение активности аминотрансфераз чаще всего наблюдается при остром вирусном гепатите, шоковой печени и лекарственном/токсическом поражении печени. Более редкие этиологические причины выраженного повышения аминотрансфераз включают:

- обострение аутоиммунного гепатита;
- спонтанную реактивацию гепатита В;
- суперинфекцию вирусом гепатита D;
- синдром Бадда–Киари (особенно с тромбозом портальной вены), вено-окклюзионную болезнь печени, HELLP-синдром, острую жировую печень беременных, инфаркт печени.

Характерно, что степень гиперферментемии не отражает распространенность гепатоцеллюлярных некрозов и не служит прогностическим маркёром. Исключение представляет феномен быстрого снижения уровней трансаминаз с одновременным ростом концентрации билирубина и удлинением протромбинового времени при остром фульминантном гепатите, что является прогностически крайне неблагоприятным признаком в этой клинической ситуации.

Ряд состояний с документированным поражением ткани печени может не сопровождаться гиперферментемией, среди них:

- гемохроматоз;
- поражение печени при лечении метотрексатом и амиодароном;
- хронический гепатит С;
- неалкогольная жировая болезнь печени;
- поражение печени после операций шунтирования на органах желудочно-кишечного тракта.

Отношение АсАТ/АлАТ (коэффициент де Ритиса) у здоровых субъектов обычно составляет 0,7:1,4 в зависимости от лабораторных особенностей определения. Повышение данного показателя >2:1 является весьма специфичным для алкогольного поражения печени, лекарственной гепатотоксичности, болезни Коновалова–Вильсона. Для вирусных гепатитов и неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита характерно соотношение АсАТ/АлАТ <1:1. Повышение последнего >1:1 может служить маркёром формирования цирроза печени при хронических вирусных гепатитах. Так, E. Giannini и соавт. показали 100%-ную специфичность и 59%-ную чувствительность отношения АсАТ/АлАТ >1:1 для наличия цирроза при хроническом вирусном гепатите С [10]. Другими авторами подтверждается такая связь, однако с меньшими показателями диагностической значимости [11].

Проведенные эпидемиологические исследования демонстрируют высокую распространенность повышения уровня трансаминаз в общей взрослой популяции: 9–16% в США [12, 13], 10–25% в Германии [14], 17,6% в Греции [15], 11,4% в Тайване [16], 14,8% в Китае [17]. Детальный анализ этиологических факторов выявленной при эпидемиологическом скрининге повышенной активности трансаминаз показывает преобладающую роль хронических вирусных гепатитов, неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита, гемохроматоза и алкогольной болезни печени [12, 16, 18–20]. Вероятно, спектр ведущих причин гипертрансаминаземии будет значительно варьировать в зависимости от этногеографических характе-

ристик исследования. В частности, рост распространенности повышенного уровня трансаминаз в западных странах за последние десятилетия авторы связывают с нарастающей «эпидемией ожирения» и ассоциированного с ним стеатогепатита [12]. Например, в недавнем тайванском исследовании у лиц с гиперферментемией в 28,5% был зарегистрирован гепатит В, в 13,2% — гепатит С, в 33,6% — неалкогольная жировая болезнь печени, в 0,8% — алкогольная болезнь печени, в 21,8% случаев этиологию установить не удалось [16].

Диагностический подход

У всех пациентов с длительным стойким увеличением активности аминотрансфераз необходимо тщательно проанализировать доступные анамнестические, клинические и лабораторные показатели. Длительность повышения уровня трансаминаз играет существенную роль в диагностическом подходе. Так, согласно данным M. Lazo и соавт., более чем у 30% бессимптомных пациентов первоначально повышенные уровни трансаминаз спонтанно нормализовались в среднем через 17,5 сут [21]. Таким образом, впервые выявленное увеличение активности трансаминаз у пациентов без явной диагностической гипотезы (отсутствие опорных анамнестических признаков и характерных симптомов) обычно требует повторной проверки с интервалом 2–4 нед для установления стойкого характера патологии. При этом нужно помнить о возможном флюктуирующем характере трансаминаземии при хроническом вирусном гепатите. В случае такого предположения соответствующее тестирование показано уже при однократной детекции увеличения активности аминотрансфераз.

Далее речь пойдет о диагностическом подходе у мало- или бессимптомных пациентов с длительностью гипертрансаминаземии >6 мес и отсутствием на момент обследования удовлетворительной диагностической гипотезы. В некоторых случаях возможно использование этого алгоритма и при меньшей длительности указанного состояния. Предполагается, что у этих пациентов уже были проведены развернутый анализ крови, функциональные печеночные тесты (билирубин, щелочная фосфатаза, протромбиновое время, альбумин), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, которые не выявили отклонений, позволяющих предположить диагноз.

Многие эксперты предлагают использовать в этом случае этапный (пошаговый, ступенчатый) диагностический алгоритм с разными вариациями [1, 4–7]. Согласно такому подходу на каждом этапе пациенту проводится полный комплекс лабораторных и инструментальных тестов для исключения группы наиболее вероятных заболеваний. Кроме оптимального соотношения стоимость/эффективность, рекомендуемый подход сокращает число визитов пациента, увеличивая комплайнс. Порядок проведения тестов может измениться, если анамнез и/или особенности физикального обследования выявляют большую вероятность конкретного заболевания до применения тестов. Следовательно, перечисленные ниже этапы следует считать весьма общими инструкциями.

I ЭТАП — исключение хронических вирусных гепатитов, лекарственного поражения печени, алкогольной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени и гемохроматоза

1. *Хронические вирусные гепатиты В и С*. Высокий риск инфицирования имеется у лиц, подвергавшихся в прошлом парентеральным процедурам (переливание крови и ее компонентов, внутривенное введение лекарств, наркотиков), у имевших профессиональный контакт с кровью и ее компонентами, делавших татуировки, пирсинг и у лиц с предрасполагающим сексуальным поведением.

Гепатит В. К числу скрининговых лабораторных тестов у пациентов с подозрением на хронический гепатит В относится определение следующих параметров [22]:

- поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg);
- антител к поверхностному антигену вируса гепатита В (HBsAb);
- антител к ядерному антигену вируса гепатита В (HBcAb).

Пациенты с положительным тестом на HBsAg или HBsAg + HBcAb хронически инфицированы, и им показаны дополнительные тесты (Е-антиген и антитела к Е-антигену вируса гепатита В — HBeAg, HBeAb и *ДНК вируса гепатита В* — HBV DNA). При отрицательном тесте на HBsAg и положительном на HBcAb также возможно хроническое инфицирование.

Наличие положительного теста на HBV DNA в присутствии или отсутствии HBeAb свидетельствует о вирусной репликации. Положительный анализ на HBV DNA и отрицательный на HBeAg говорит о том, что у пациента имеет место гепатит, вызванный мутантным вирусом гепатита В. Обе ситуации требуют дальнейшей оценки с проведением биопсии печени и решением вопроса о противовирусной терапии. Положительный анализ на HBsAg при отрицательном на HBV DNA и HBeAg подтверждают, что пациент является носителем HBV при отсутствии репликации. Состояние носителя не объясняет повышение активности аминотрансфераз, и в этом случае следует искать другую причину.

Одновременно положительные тесты на HBsAb и HBcAb указывают на сформированный иммунитет к гепатиту В, в данной ситуации также следует искать другую причину повышения уровня амино-

трансфераз. Изолированная детекция HBsAb наиболее часто свидетельствует о поствакцинальном иммунитете.

Гепатит С. Первоначальная оценка у иммунокомпетентных пациентов обычно начинается с теста на наличие антител к вирусу гепатита С методом *иммуноферментного анализа* (ИФА) [22]. При наличии антител для подтверждения инфекции необходимо определить РНК вируса гепатита С качественным методом. В случае отсутствия РНК вируса требуется повторить тест на антитела методом иммуноблотинга для исключения ложноположительного результата ИФА или верификации перенесенной инфекции с выздоровлением. Определение генотипа вируса и количественное тестирование вирусной нагрузки необходимо для принятия решения о противовирусной терапии. У иммунокомпрометированных пациентов в план скринингового обследования всегда следует включать выявление РНК вируса гепатита С.

2. *Лекарственное поражение печени*. Практически любое лекарственное средство, в том числе оральные контрацептивы, биологически активные добавки, фитопрепараты и поливитамины, может вызвать повышение уровня сывороточных аминотрансфераз у предрасположенных лиц [23]. К числу наиболее частых медикаментов, вызывающих гипертрансаминаземию, относятся нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, статины, противоэпилептические и противотуберкулезные средства. Необходимо помнить и об употреблении наркотических средств как возможной причине бессимптомной гипертрансаминаземии. Внимание должно быть привлечено также к частому эпизодическому использованию общеупотребительных безрецептурных лекарств. Например, парацетамол может вызывать повышение уровня аминотрансфераз у здоровых взрослых даже при приеме в рекомендуемых дозах. В исследовании на здоровых добровольцах, принимавших парацетамол (4 г ежедневно в течение 14 сут), примерно у 20% наблюдалось повышение активности АлАТ >5 норм, а у 50% — >2 норм [24].

К факторам, позволяющим предположить токсичность лекарственного препарата, относятся отсутствие гипертрансаминаземии до его употребления, клинические проявления или биохимические отклонения, развившиеся после начала приема, и улучшение после отмены. Коэффициент де Ритиса при лекарственном гепатите нередко увеличен.

Установление факта гепатотоксичности часто бывает непростой задачей — пациент может принимать большое количество препаратов, в том числе длительно, а гепатотоксичность при этом развиться не сразу, а со временем. Ситуацию порой осложняет и одновременное наличие состояний, которые также могут сопровождаться гиперферментемией (алкоголизм, ожирение).

Во всех случаях при подозрении на гепатотоксичность препарата следует рассмотреть возможность его отмены. Если лекарственное средство жизненно необходимо и нет подходящей замены, клиницист должен провести анализ соотношения риска и пользы продолжения приема, несмотря на повышение уровня аминотрансфераз. Иногда требуется сделать биопсию печени, чтобы определить характер и тяжесть поражения печени.

3. *Злоупотребление алкоголем/алкогольная болезнь печени*. Термин *алкогольная болезнь печени* (АБП) включает в себя несколько вариантов повреждения паренхимы, вызванного систематическим употреблением алкоголя: стеатоз, алкогольный гепатит, цирроз [25]. Риск развития АБП возрастает при употреблении этанола в дозе более 30 г/сут. При прочих равных условиях вероятность формирования АБП выше у женщин по сравнению с мужчинами и у лиц с избыточной массой тела.

Определить злоупотребление алкоголем бывает затруднительно, поскольку многие пациенты скрывают эту информацию. Выявлению данного факта помогают несколько коротких вопросников, например вопросник CAGE [25, 26]. Физикальные признаки, патогномоничные для алкогольной болезни печени, отсутствуют, но могут иметься характерные симптомы хронического заболевания печени: телеангиэктазии, пальмарная эритема, порхающий тремор кистей, гепатомегалия, асцит. При объективном осмотре можно обнаружить стигмы длительного злоупотребления алкоголем: контрактуру Дюпюитрена, увеличение околоушных слюнных желез, признаки феминизации. Подтвердить злоупотребление алкоголем можно определением бедного углеводами трансферрина (carbohydrate-deficient transferrin) — чувствительность метода для мужчин около 80%) [25, 26].

Кроме того, диагноз высоковероятен при отношении АсАТ/АлАТ 2:1 или выше. В исследовании J.A. Cohen и M.M. Kaplan у пациентов с соотношением АсАТ/АлАТ >2–3:1 в 90–96% случаев была диагностирована АБП [27]. Однако последующие исследования выявили, что отношение АсАТ/АлАТ может изредка повышаться >2:1 и у больных неалкогольным стеатогепатитом (маркёр выраженности фиброза в этом случае). Данный показатель часто возрастает у пациентов с циррозом печени на фоне вирусных гепатитов, при лекарственных гепатитах и болезни Коновалова–Вильсона. Для тяжелого алкогольного гепатита характерны лейкоцитоз, гипоальбуминемия, гипербилирубинемия, снижение протромбинового времени и азотемия.

Несколько других лабораторных паттернов также могут помочь в диагностике:

• двукратное повышение уровня ГГТП у больных с соотношением АсАТ/АлАТ >2:1 убедительно указывает на алкогольную болезнь печени [9],

однако изолированное его повышение недостаточно специфично для установления такого диагноза;

• АсАТ редко превышает 8 норм, еще реже активность АлАТ увеличивается более чем в 5 раз и может быть в норме даже при тяжелой форме АБП.

Если результаты лабораторных тестов сомнительны, для исключения других вероятных причин длительной гиперферментемии (в частности, гемохроматоза, болезни Коновалова–Вильсона и др.) возможно проведение биопсии печени, но при этом высок риск осложнений у пациентов с гипокоагуляцией и асцитом [25].

4. *Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)* может протекать в виде стеатоза, стеатогепатита и цирроза [28]. В настоящее время считается, что распространенность НАЖБП чрезвычайно высока и, например, согласно исследованию DIREG L 01903, в России составляет 26,1% у взрослой популяции [29, 30], не намного уступая странам Западной Европы и США [31]. Основными факторами риска НАЖБП являются возраст (у мужчин наиболее часто 45–60 лет [31]), ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет II типа [28].

Заболевание не имеет характерной клинической картины и во многих случаях может проявляться исключительно повышением уровня аминотрансфераз, как правило, не >4 норм (обнаруживается не чаще чем в 50% всех случаев НАЖБП [31]). В отличие от АБП отношение АсАТ/АлАТ обычно не превышает 1:1. Увеличение коэффициента де Ритиса может свидетельствовать о более выраженном фиброзе, однако чувствительность этого маркёра невелика. Более высокую диагностическую значимость в оценке выраженности фиброза при НАЖБП имеют такие показатели, как увеличение соотношения АсАТ/тромбоциты [32] и повышение активности ГГТП [33].

Первоначальная оценка для выявления жировой инфильтрации печени заключается в использовании различных визуализирующих методов, включая ультразвуковое исследование (детекция феномена «блестящей печени» – «bright liver»), *компьютерную томографию* (КТ) или *магнитно-резонансную томографию* (МРТ). Ультразвуковая эхография имеет более низкую чувствительность в сравнении с КТ или МРТ, но она дешевле. В то же время указанные визуализирующие методы не могут достоверно разграничить стеатоз от стеатогепатита и поражения печени, вызванного другими причинами (гемохроматоз, болезнь Коновалова–Вильсона и др.), для этого требуется биопсия печени, основными показаниями для которой являются:

• характерные периферические признаки хронической болезни печени;

• спленомегалия;

• цитопения;

• лабораторные признаки нарушения обмена железа;

• диабет и/или значительное ожирение у лиц старше 45 лет.

5. *Наследственный гемохроматоз (НГХ)* – распространенное аутосомно-рецессивное заболевание, приводящее к избыточной интестинальной абсорбции железа и его депонированию в различных органах и тканях, прежде всего в печени, сердце, поджелудочной железе и гипофизе [34]. Многие пациенты долгое время являются бессимптомными, наиболее типичные проявления перегрузки железом чаще появляются после 40 лет и включают в себя гиперпигментацию кожи, поражение печени (фиброз, цирроз, гепатоцеллюлярную карциному, особенно часто при сочетании НГХ со злоупотреблением алкоголем), кардиомиопатию (кардиомегалия, хроническая сердечная недостаточность, нарушения проводимости), артропатию, сахарный диабет, гипогонадизм.

В большинстве случаев больные НГХ европеоидного происхождения, являющиеся гомозиготами по мутации C282Y гена HFE. Скрининговые исследования показывают, что на долю гетерозиготов приходится примерно 10% европеоидов в Соединенных Штатах и Западной Европе, при этом частота гомозиготного состояния составляет около 5 на 1000 населения (0,5%). По данным Л. М. Самоходской и соавт. [35], в русской популяции частота мутации C282Y соответствует таковой в большинстве европейских популяций. В то же время в отличие от европейских стран в России лишь малая часть больных с биохимическими и клиническими признаками НГХ являются гомозиготами по C282Y. Это говорит о наличии в русской популяции другого, более распространенного и не связанного с геном HFE механизма развития первичной перегрузки железом [35].

Скрининг должен начинаться с определения содержания железа в сыворотке крови натощак и *общей железосвязывающей способности сыворотки* (ОЖСС), что позволяет произвести подсчет процента насыщения трансферрина железом (сывороточное железо/ОЖСС). Сатурация трансферрина железом выше 45% требует определения сывороточного ферритина. Умеренное повышение уровня последнего менее специфично, чем увеличение показателя насыщения трансферрина, поскольку ферритин является острофазовым белком. Однако аномально высокие уровни обладают большей специфичностью: концентрация ферритина в сыворотке более 400 нг/мл у мужчин и 300 нг/мл у женщин дополнительно подтверждает наличие синдрома перегрузки железом.

Если результаты скрининга указывают на перегрузку железом, следует сделать биопсию, чтобы количественно определить содержание железа в печени и оценить тяжесть ее поражения; целесообразно также провести генетическое тестиро-

вание. В то же время нет необходимости делать биопсию гомозиготам моложе 40 лет при нормальных печеночных пробах. Генетическое тестирование не заменяет биопсию печени в диагностике НГХ, так как не каждый гомозиготный пациент имеет перегрузку железом и не у каждого больного с явной клинической картиной НГХ выявляется мутация гена HFE.

Таким образом, на первом этапе клинико-лабораторного тестирования мало- или бессимптомных пациентов с длительным умеренным увеличением активности аминотрансфераз врачу следует исключить 5 наиболее вероятных нозологий (вирусный гепатит, лекарственный гепатит, алкогольную болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит и гемохроматоз) и при отсутствии диагноза приступить к поэтапному исключению более редких заболеваний.

II ЭТАП — исключение заболеваний мышечной ткани, эндокринопатий, целиакии взрослых, аутоиммунного гепатита

1. ***Заболевания мышечной ткани***. Как уже упоминалось выше, увеличение активности аминотрасфераз может иметь внепеченочное происхождение, причем наиболее часто источником внепеченочной аминотрансфераземии является поперечнополосатая мышечная ткань. Значение отношения АсАТ/АлАТ варьирует и зависит от времени, прошедшего после повреждения мышечной ткани: сразу после такого повреждения соотношение обычно становиться более 3:1, а в течение нескольких дней уровень АсАТ быстро снижается.

Заболевания и состояния, которые могут быть причиной гипертрансаминаземии, включают в себя субклиническое течение метаболических миопатий (нарушения метаболизма глюкозы/гликогена, липидов, митохондриальные болезни), полимиозит, судороги, тяжелую физическую нагрузку. Лабораторным подтверждением связи гипертрансаминаземии с повреждением мышечной ткани является параллельное и соразмерное увеличение содержания креатинкиназы, лактатдегидрогеназы и альдолазы. В случае метаболических миопатий могут быть зарегистрированы миоглобинурия, повышение уровней пирувата и лактата.

2. ***Заболевания щитовидной железы*** (гипер- и гипотиреоз) также могут быть причиной гипертрансаминаземии, патофизиологические механизмы такой связи остаются неизвестными. Если предполагается гипертиреоз, необходимо исследование полного спектра гормонов. Для скринингового исключения гипотиреоза достаточно исследования тиреотропного гормона.

3. ***Надпочечниковая недостаточность*** (первичная — болезнь Аддисона и вторичная) может протекать латентно, сопровождаясь длительным слабым увеличением активности трансаминаз. Клинические проявления могут включать длительную необъяснимую слабость, потерю массы тела, запоры, артериальную гипотензию, гиперпигментацию кожи и слизистых, витилиго, гипонатриемию, гиперкалиемию. Диагноз подтверждается снижением отношения кортизол/адренокортикотропный гормон плазмы крови при утреннем (8 ч) определении. Характерна быстрая, в течение недели, нормализация уровней аминотрансфераз после начала заместительной терапии.

4. ***Целиакия у взрослых*** может протекать субклинически, проявляясь латентным дефицитом железа или гипохромной микроцитарной анемией, слабостью, повторным афтозным стоматитом, диспепсическими симптомами, возможны неврологические расстройства и артропатии. Нередко субклинически протекающая целиакия взрослых может сопровождаться длительной гипертрансаминаземией с некоторым преобладанием уровня АлАТ и соответственно снижением соотношения АсАТ/АлАТ. Механизмы увеличения активности печеночных ферментов при целиакии неясны. В качестве скрининга используется определение IgA-антител к эндомизию и тканевой трансглютаминазе (при определении должен быть исключен селективный дефицит IgA), может использоваться пробная безглютеновая диета. Подтверждается диагноз морфологическим исследованием биоптата слизистой тонкой кишки.

5. ***Аутоиммунный гепатит (АИГ)*** имеет широкий спектр клинических проявлений — от длительного бессимптомного течения до фульминантного гепатита. Чаще встречается у женщин молодого и среднего возраста. При латентном течении может быть диагностирован случайно при скрининге или обследовании по поводу интеркуррентных состояний. К типичным клиническим проявлениям относят слабость, неспецифические диспепсические жалобы, гепатоспленомегалию, возможны желтуха и кожный зуд, артралгии мелких суставов, «печеночные знаки». Внепеченочные симптомы включают большой круг системных проявлений: лихорадку, артрит, колит, увеит, тиреоидит, витилиго, гемолитическую анемию, тромбоцитопению.

Скрининг обычно начинается с определения гамма-глобулинов (повышены у более чем 80% пациентов с АИГ) и широкого спектра аутоантител — антинуклеарных, антигладкомышечных, антиактиновых, антинейтрофильных, антимитохондриальных, которые характерны для аутоиммунного гепатита I типа, и антител к микросомам печени, почек и цитозолю гепатоцитов — характерны для АИГ II типа. Подтверждается диагноз биопсией печеночной ткани.

Поскольку у 20% пациентов с аутоиммунным гепатитом на старте заболевания отсутствуют иммунологические маркёры, рекомендуются проведение биопсии печени и при наличии харак-

терных воспалительных изменений — пробная терапия глюкокортикостероидами больным, серонегативным по вирусным гепатитам (особенно молодым женщинам) с длительным и значительным (>5 норм) увеличением активности аминотрансфераз неустановленной этиологии [36, 37].

III ЭТАП — исключение других редких причин

1. *Болезнь Коновалова–Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация)* — генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся повышенным накоплением меди в различных органах и тканях, прежде всего в печени и головном мозге. Сроки появления первых клинических симптомов широко варьируют (от 5 до 40 лет), заболевание долгое время может проявляться лишь умеренной гипертрансаминаземией с преобладающим повышением активности АсАТ. К типичным клиническим проявлениям относят гепатомегалию и большой спектр психоневрологических симптомов (паркинсоноподобный тремор, нарушения походки, речи, мимики, поведения). Скрининг включает определение концентрации сывороточного церулоплазмина (снижена у 85% пациентов), офтальмологическое исследование на наличие колец Кайзера–Флейшера и исследование экскреции меди в суточной моче (повышена). Подтверждается диагноз количественным определением содержания меди в печеночной ткани и генетическим тестом на наличие мутации ATP7B.

2. *Врожденный дефицит альфа1-антитрипсина* — относительно редкое генетическое заболевание, может быть заподозрено у пациентов с сочетанием поражения печени и эмфиземой, развившейся в молодом возрасте и без соответствующего стажа курения. В ходе скрининга определяют отсутствие или снижение пика альфа-1 белковой фракции (обследование проводится при отсутствии воспалительного процесса). Подтверждается диагноз количественным определением альфа1-антитрипсина и генетическим тестированием.

3. *Идиопатическая дуктопения взрослых* — врожденное заболевание, которое характеризуется уменьшением числа желчных протоков. В легких случаях может проявляться только бессимптомным увеличением активности печеночных аминотрансфераз, в более тяжелых параллельно повышается уровень щелочной фосфатазы, появляется желтуха. Подтверждается диагноз при морфологическом исследовании печеночной ткани регистрацией редукции числа желчных протоков на единицу площади.

4. *При болезни Крона*, в том числе при ее малосимптомном течении, часто умеренно увеличивается активность АлАТ (причины изучены недостаточно). При этом необходимо принимать во внимание вероятность формирования склерозирующего холангита и аутоиммунного гепатита при воспалительных заболеваниях кишечника, а также возможность лекарственного поражения печени при лечении аминосалицилатами, азатиоприном и метотрексатом.

5. *Описторхоз и клонорхоз* могут протекать бессимптомно, особенно в природных очагах, проявляясь исключительно измененными печеночными тестами. Чаще наблюдаются изолированное повышение уровня щелочной фосфатазы, умеренная гипребилирубинемия, значительно реже — увеличение активности аминотрансфераз. Заражение происходит через употребление недостаточно термически обработанной рыбы. Клинически могут обнаруживаться неспецифические диспепсические симптомы, хроническая крапивница, рецидивирующий отек Квинке, эозинофилия. Диагноз устанавливается обнаружением яиц гельминтов в дуоденальном содержимом, кале. Скрининг направлен на выявление специфических антител методом ИФА.

6. *Нервная анорексия (anorexia nervosa)* по неизвестным к настоящему времени причинам приводит к умеренному повышению активности печеночных аминотрансфераз и в этом случае нередко ассоциируется с меньшими значениями индекса массы тела и частоты сердечных сокращений [38].

7. *Некоторые другие состояния* также могут быть связаны с повышением уровней аминотрансфераз. К ним относятся быстрый физиологический рост костей, первый триместр беременности, субклинический гемолиз при наследственных анемиях. Надо помнить и о возможном длительном бессимптомном увеличении активности АсАТ при макротрансаминаземии (см. выше). Дифференциальной диагностике может помочь определение ГГТП, уровень которой, как уже говорилось, чувствительно, но не специфично повышается при поражении собственно печеночной ткани и является нормальным при большинстве указанных состояний.

IV ЭТАП — биопсия печени

В случае если все перечисленные заболевания и состояния были исключены, должна быть рассмотрена необходимость проведения биопсии печени с максимально полным морфологическим исследованием [39]. Хотя нужно признать, что в этой ситуации, при отсутствии установленной на предыдущих этапах этиологии длительной аминотрансфераземии, биопсия редко помогает установить диагноз, радикально изменяющий тактику терапии [40]. Неясные случаи требуют назначения консультации квалифицированного патоморфолога, ориентирующегося во всем многообразии заболеваний печени. Многие клиницисты предпочитают тактику активного наблюдения без

проведения биопсии, если повышение уровней аминотрансфераз не превышает 2 норм [5, 6].

Заключение

Таким образом, дифференциальная диагностика длительной бессимптомной гипераминотрансфераземии является достаточно сложной и ответственной задачей, поскольку своевременное распознавание и адекватное лечение потенциально курабельных заболеваний во многих случаях значительно улучшают прогноз у таких пациентов. Надеемся, что представленный достаточно общий алгоритм окажет определенную помощь клиницистам в сложных диагностических случаях.

Список литературы[1]

1. *Герман Е.Н., Маевская М.В., Люсина Е.О., Ивашкин В.Т.* Принципы ведения пациента с бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз (клиническое наблюдение) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 1. — С. 63–68.
1. *German E.N., Mayevskaya M.V., Lyusina E.O., Ivashkin V.T.* Principles of management of the patient with asymptomatic elevation of activity of serum aminotransferases (clinical case) // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2011. — Vol. 21, N 1. — P. 63–68.
2. *Green R.M., Flamm S.* AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123, N 4. — P. 1367–1384.
3. *Minuk G.Y.* Canadian Association of Gastroenterology Practice Guidelines: evaluation of abnormal liver enzyme tests // Can. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 12, N 6. — P. 417–421.
4. *Oh R.C., Hustead T.R.* Causes and evaluation of mildly elevated liver transaminase levels // Am. Fam. Phys. — 2011. — Vol. 84, N 9. — P. 1003–1008.
5. *Aragon G., Younossi Z.M.* When and how to evaluate mildly elevated liver enzymes in apparently healthy patients // Cleveland Clin. J. Med. — 2010. — Vol. 77, N 3. — P. 195–204.
6. *Giboney P.T.* Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient // Am. Fam. Phys. — 2005. — Vol. 71, N 6. — P. 1105–1110.
7. *Pratt D.S., Kaplan M.M.* Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342, N 17. — P. 1266–1271.
8. *Litin S.C., O'brien J.F., Pruett S.* et al. Macroenzyme as a cause of unexplained elevation of aspartate aminotransferase // Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic. — 1987. — Vol. 62, N 8. — P. 681–687.
9. *Kaplan M., Keeffe E.* What do abnormal liver function test results really mean? // Patient Care Nurse Pract. — 2003. — Vol. 6, N 5. — P. 7–9.
10. *Giannini E., Risso D., Botta F.* et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease // Arch. Int. Med. — 2003. — Vol. 163, N 2. — P. 218–224.
11. *Imperiale T.F., Said A.T., Cummings O.W., Born L.J.* Need for validation of clinical decision aids: use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95, N 9. — P. 2328–2332.
12. *Ioannou G.N., Boyko E.J., Lee S.P.* The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999–2002 // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101, N 1. — P. 76–82.
13. *Tsai J., Ford E.S., Li C., Zhao G.* Past and current alcohol consumption patter ns and elevations in serum hepatic enzymes among US adults // Addictive behaviors. — 2012. — Vol. 37, N 1. — P. 78–84.
14. *Wedemeyer H., Hofmann W.P., Lueth S.* et al. ALT screening for chronic liver diseases: scrutinizing the evidence // Z. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 48, N 1. — P. 46–55.
15. *Papatheodoridis G.V., Goulis J., Christodoulou D.* et al. High prevalence of elevated liver enzymes in blood donors: associations with male gender and central adiposity // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 19, N 4. — P. 281–287.
16. *Chen C.H., Huang M.H., Yang J.C.* et al. Prevalence and etiology of elevated serum alanine aminotransferase level in an adult population in Taiwan // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 22, N 9. — P. 1482–1489.
17. *Zhang H., He S.M., Sun J.* et al. Prevalence and etiology of abnormal liver tests in an adult population in Jilin, China // Int. J. Med. Sci. — 2011. — Vol. 8, N 3. — P. 254–262.
18. *Daniel S., Ben-Menachem T., Vasudevan G.* et al. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients // Am. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94, N 10. — P. 3010–3014.
19. *Skelly M.M., James P.D., Ryder S.D.* Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology // J. Hepatol. — 2001. — Vol. 35, N 2. — P. 195–199.
20. *Ruhl C.E., Everhart J.E.* Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 136, N 2. — P. 477–485 e411.
21. *Lazo M., Selvin E., Clark J.M.* Brief communication: clinical implications of short-term variability in liver function test results // Ann. Int. Med. — 2008. — Vol. 148, N 5. — P. 348–352.
22. *Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О.* и др. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2010. — Т. 20, № 6. — С. 4–60.
22. *Yushchuk N.D., Klimova Ye.A., Znoyko O.O.* et al., Protocol of diagnostics and treatment of patients by viral hepatitises B and C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2010. — Vol. 20, N 6. — P. 4–60.
23. *Байкова И.Е., Никитин И.Г.* Лекарственное поражение печени // Рус. мед. журн. — 2009. — № 1. — С. 1–4.
23. *Baykova I.Ye., Nikitin I.G.* Drug–induced liver injury // Rus. med. zhurn. — 2009. — N 1. — P. 1–4.
24. *Watkins P.B., Kaplowitz N., Slattery J.T.* et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial // JAMA. — 2006. — Vol. 296, N 1. — P. 87–93.
25. *Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т.* Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 1. — С. 4–10.
25. *Mayevskaya M.V., Morozova M.A., Ivashkin V.T.* Algorithm of alcohol-induced liver disease management // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2011. — Vol. 21, N 1. — P. 4–10.
26. *Маевская М.В.* Алкогольная болезнь печени // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2001. — № 1. — С. 4–8.
26. *Mayevskaya M.V.* Alcoholic liver disease // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. — 2001. — N 1. — P. 4–8.

[1] Список дан в авторском варианте

27. *Cohen J.A., Kaplan M.M.* The SGOT/SGPT ratio--an indicator of alcoholic liver disease // Dig. Dis. Sci. – 1979. – Vol. 24, N 11. – P. 835–838.
28. *Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E.* et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142, N 7. – P. 1592–1609.
29. *Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т.* Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАЖБП в России // Рус. мед. журн. – 2011. – № 28. – С. 1717–1721.
29. *Drapkina O.M., Smirin V.I., Ivashkin V.T.* Pathogenesis, treatment and epidemiology of NAFLD: au update. Epidemiology of NAFLD in Russia // Rus. med. zhurn. – 2011. – N 28. – P. 1717–1721.
30. *Амельчугова О., Васютин А., Каспаров Э.* и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (распространенность и факторы риска) // Врач. – 2010. – № 9. – С. 2–6.
30. *Amelchugova O., Vasyutin A., Kasparov E.* et al. Non–alcoholic fatty liver disease at adult urban population of Russia (prevalence and risk factors) // Vrach. – 2010. – N 9. – P. 2–6.
31. *Bellentani S., Scaglioni F., Marino M., Bedogni G.* Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease // Dig. Dis. – 2010. – Vol. 28, N 1. – P. 155–161.
32. *Cales P., Laine F., Boursier J.* et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 50, N 1. – P. 165–173.
33. *Patton H.M., Lavine J.E., van Natta M.L.* et al. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 135, N 6. – P. 1961–1971.
34. *Полунина Т.Е., Маев И.В.* Наследственный гемохроматоз // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 8. – С. 73–76.
34. *Polunina I.Ye., Mayev I.V.* Hereditary hemochromatosis // Consilium Medicum. – 2009. – Vol. 11, N 8. – P. 73–76.
35. *Самоходская Л.М., Лавров А.В., Ефименко А.Ю.* и др. Особенности генетики наследственного гемохроматоза в русской популяции // Мед. генетика. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 32–36.
35. *Samokhodskaya L.M., Lavrov A.V., Yefimenko A.Yu.* et al., Features geneticists of hereditary hemochromatosis in Russian population // Med. genetika. – 2007. – Vol. 6, N 1. – P. 32–36.
36. *Johnson P.J., Mcfarlane I.G.* Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group // Hepatology. – 1993. – Vol. 18, N 4. – P. 998–1005.
37. *Vergani D., Alvarez F., Bianchi F.B.* et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 41, N 4. – P. 677–683.
38. *Ozawa Y., Shimizu T., Shishiba Y.* Elevation of serum aminotransferase as a sign of multiorgan-disorders in severely emaciated anorexia nervosa // Int. Med. – 1998. – Vol. 37, N 1. – P. 32–39.
39. *Spycher C., Zimmermann A., Reichen J.* The diagnostic value of liver biopsy // BMC Gastroenterol. – 2001. – Vol. 1, N 10. – P. 12.
40. *Sorbi D., Mcgill D.B., Thistle J.L.* et al. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95, N 11. – P. 3206–3210.