

Правила обследования пациентов с бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз

М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин, Е.Н. Герман

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

Rules for investigation of patients with asymptomatic elevation of serum aminotransferase activity

M.V. Maevskaya, V.T. Ivashkin, Ye.N. German

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Представленный материал предназначен для клиницистов, в работе которых встречаются пациенты с измененными биохимическими тестами. На сегодняшний день исследование показателей биохимического анализа крови, которые отражают функциональное состояние органов и систем человека, прочно закрепилось в практике врача. Правильная интерпретация полученных при этом результатов помогает поставить диагноз, определить стадию заболевания, назначить лечение и контролировать его эффективность.

Особенности дифференциального диагноза и лечебная тактика у пациентов без каких-либо клинических проявлений – актуальная и распространенная проблема, с которой ежедневно сталкивается большое количество практикующих врачей. Как правило, повышение активности *аланиновой* и/или *аспарагиновой аминотрансфераз* (АлАТ, АсАТ) рассматривается в качестве высокодостоверного маркера повреждения гепатоцитов. Однако следует помнить, что далеко не у всех лиц с повышенным уровнем аминотрансфераз имеются серьезные заболевания

Publication is intended for clinicians dealing with patients who have abnormal blood biochemical tests. Nowadays investigation of blood biochemistry scores, which reflect functional state of body organs and systems, deeply settled in medical practice. Correct understanding of these results helps to diagnose, stage the disease, prescribe treatment and control its efficacy.

Features of differential diagnosis and medical approach in patients without any clinical symptoms is actual and common issue faced by many general practitioners every day. As a rule, elevation of activity of *alanine* and-or *aspartate aminotransferases* (ALT, AST) is considered as highly significant marker of hepatocyte damage. However, it is necessary to remember, that far from all patients with raised level of aminotransferases have serious liver diseases. More often doctor should interpret elevation of level of ALT and-or AST in patients with obesity, diabetes mellitus, disorder of lipid metabolism or in the case of absence of clinical symptoms of any disease.

In presented article issues of patient management with asymptomatic elevation of ALT and AST activity are

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: maevskaya@rsls.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Maevskaya Marina V. — MD, PhD, professor, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: maevskaya@rsls.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

печени. Чаще всего врачу приходится интерпретировать повышение уровня АлАТ и/или АсАТ у больных с ожирением, сахарным диабетом, нарушением обмена липидов или в случаях отсутствия клинических симптомов какой-либо патологии.

В представленной статье освещены как общетеоретические, так и практические вопросы ведения пациентов с бессимптомным повышением активности АлАТ, АсАТ. Описаны скрининговые маркеры и уточняющие диагностические тесты, которые необходимы для того, чтобы сформулировать правильный диагноз большинства заболеваний печени – вирусных гепатитов, *алкогольной (АБП) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), аутоиммунного гепатита (АИГ), болезни Вильсона, первичного гемохроматоза и т. д.*, а также описаны те состояния, при которых в отсутствие первичного поражения печени могут повышаться уровни АлАТ и АсАТ.

Ключевые слова: сывороточные аминотрансферазы, скрининг, обследование, дифференциальный диагноз.

covered both general-theoretical, and practical points of view. Screening markers and specifying diagnostic tests are necessary to diagnose correct the majority of liver diseases – viral hepatitis, *alcoholic (ALD) and non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD), autoimmune hepatitis (AIH), Wilson diseases, primary hemochromatosis etc.* States at which in absence of primary liver disease levels of ALT and AST can raise are described.

Key words: serum aminotransferases, screening diagnostics, investigation, differential diagnosis.

Путь к диагнозу

На рис. 1 приведена схема диагностического поиска, позволяющая сформулировать окончательный диагноз и определить тактику дальнейшего ведения пациента. Самое важное – это дифференциальный диагноз, о чем и пойдет речь далее.

Этап 1

Первый шаг на пути к диагнозу – изучение жалоб пациента, т. е. объективных и субъективных ощущений, которые послужили поводом для обращения к врачу.

Следует отметить, что благодаря широкой пропаганде как здорового образа жизни, так и внимательного отношения к собственному здоровью¹ многие стали самостоятельно обращаться в лаборатории с целью проведения клинического и биохимического анализов крови. Такие лица либо не предъявляют жалоб вообще, либо предъявляют неспецифические (присущие разным патологическим состояниям) жалобы, например на слабость и утомляемость, «дискомфорт» в правом подреберье без четкой связи с едой, физической активностью и пр.

К жалобам, характерным для заболеваний печени, относятся следующие: желтуха, увеличение в объеме живота, отеки, кожный зуд и др.

Чтобы разобраться в причине, повлиявшей на изменения в состоянии пациента или приведшей к отклонениям в биохимических тестах,

необходимо тщательно анализировать все полученные сведения.

Этап 2

История заболевания и история жизни – неисчерпаемые источники полезной информации. Поскольку не каждый может четко формулировать свои мысли и стройно излагать факты, то на

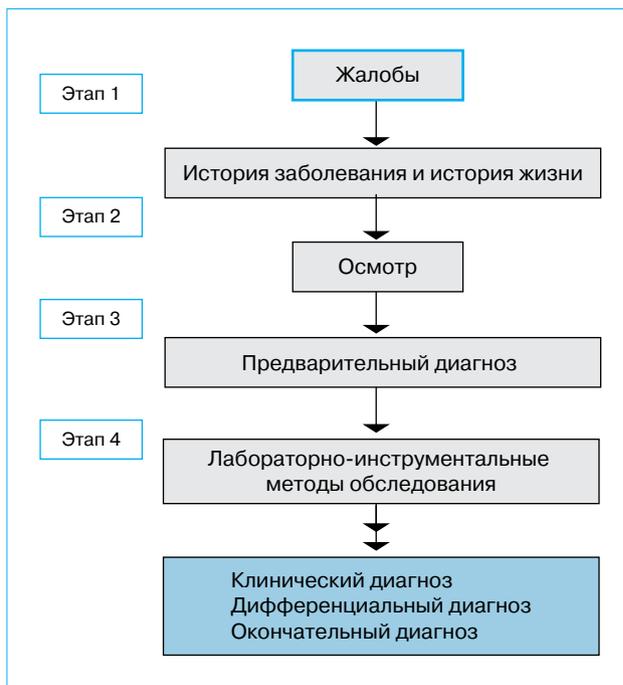


Рис. 1. Путь к диагнозу (пояснения в тексте)

¹ Иногда вследствие мнительности, страха, по совету знакомого медицинского работника, родственника и др. (мотив может быть любым)

Таблица 1

«Ключевые вопросы» при сборе анамнеза у пациента с предполагаемым заболеванием печени

Вопросы	Полезная информация
1. Это Ваш первый анализ крови? Как давно определяются изменения в биохимических тестах?	Более 6 месяцев – процесс, вероятно, хронический Менее 6 месяцев – процесс может быть острым
2. Каковы Ваши пищевые привычки (с какой частотой Вы принимаете пищу, в какое время, характер пищевых продуктов и т. д.)?	Данная информация полезна для диагностики неалкогольной жировой болезни печени
3. Какой образ жизни Вы ведете (активный с занятиями спортом, малоподвижный и т. д.)?	
4. Употребляете ли Вы кофе и/или чай (черный/зеленый) и/или другие напитки, основанные на травах. Что и в каких количествах? Всегда ли Вы уверены в качестве используемого продукта?	Употребление напитков неизвестного состава может стать причиной токсического поражения печени
5. Употребляете ли Вы алкоголь? Как часто и в каких дозах (в том числе слабоалкогольные напитки)?	Употребление опасных доз алкоголя служит фактором риска развития алкогольной болезни печени
6. Переносили ли Вы когда-либо оперативные вмешательства, в том числе в раннем детском возрасте; были ли у Вас травмы, переливания крови или ее компонентов?	Уточнение возможной причины и факторов риска развития вирусных заболеваний печени
7. Употребляете (употребляли ли ранее) психоактивные вещества (путь их введения)?	
8. Какие лекарственные препараты Вы принимаете (причины для приема, название, доза, кратность, в том числе фитопрепараты, народные лекарственные средства и др.)?	Полезно для исключения лекарственных поражений печени
9. Имеются ли у Вас какие-либо хронические заболевания (например, сахарный диабет, гипертоническая болезнь и т. д.)?	Важно для диагностики неалкогольной жировой болезни печени
10. Какие заболевания имеются у Ваших родственников (особенно заболевания печени, эндокринной системы, крови, онкологическая патология, неврологическая симптоматика)?	Исключение генетически детерминированных заболеваний, например болезни Вильсона, первичного гемохроматоза
11. Эпидемиологический анамнез: где Вы провели свой отпуск и т. п.?	Выявление факторов риска вирусных и паразитарных заболеваний с вовлечением в патологический процесс печени

данном этапе диагностического поиска мы предлагаем задать пациенту 11 «ключевых вопросов» (табл. 1). Полученные ответы помогут очертить круг вероятных заболеваний и понять причину обращения к врачу или изменений в лабораторных показателях.

Этап 3

Осмотр пациента. Оценка демографических и антропометрических показателей (пол, возраст, раса), масса тела, рост, *индекс массы тела* (ИМТ). Кроме собственно осмотра, на данном этапе диагностического поиска врач применяет перкуссию, пальпацию и аускультацию.

Как правило, о заболевании гепатобилиарной системы могут свидетельствовать:

1) изменение цвета кожных покровов и слизистых оболочек (желтуха)²;

² *Желтуха истинная* – симптомокомплекс, характеризующийся желтушным окрашиванием кожи и слизистых оболочек, что обусловлено накоплением в тканях и крови билирубина. Истинная желтуха может развиваться

2) пальмарная эритема и сосудистые звездочки³;

в результате трех основных причин: чрезмерного разрушения эритроцитов и повышенной выработки билирубина – гемолитическая или **надпеченочная** желтуха; нарушения улавливания клетками печени билирубина и связывания его с глюкуроновой кислотой – паренхиматозная или **печеночно-клеточная** желтуха; препятствия к выделению билирубина с желчью в кишечник и обратного всасывания связанного билирубина в кровь – механическая или подпеченочная желтуха. Желтуха ложная (псевдожелтуха, каротиновая желтуха) – желтушное окрашивание кожи (но не слизистых оболочек!) вследствие накопления в ней каротинов при длительном и обильном употреблении в пищу моркови, свеклы, апельсина, тыквы, а также возникающая при приеме внутрь некоторых препаратов (пикриновой кислоты и др.).
³ *Печеночные ладони (пальмарная эритема)* – симметричное пятнистое покраснение ладоней и подошв, особенно выраженное в области тенара и гипотенара, иногда сгибательных поверхностей пальцев. Пятна бледнеют при надавливании и снова быстро краснеют при прекращении давления. Пальмарная эритема наиболее часто наблюдается у больных хроническими диффузными заболеваниями печени, встречается также при септическом эндокардите, тиреотоксикозе, но бывает

- 3) развитая система коллатералей на передней брюшной стенке (например, «Голова медузы»⁴;
- 4) отечно-асцитический синдром⁵;
- 5) увеличение размеров печени;
- 6) спленомегалия⁶;
- 7) нарушения когнитивной функции⁷.

Однако не следует забывать, что указанные симптомы и синдромы могут быть связаны с другим заболеванием (не только печени) и нуждаться в другом лечении.

и при некоторых физиологических состояниях, в частности при беременности. Предполагают, что печеночные ладони обусловлены артериовенозными анастомозами.

⁴ *Развитая система коллатералей на передней брюшной стенке* встречается при синдроме портальной гипертензии (повышение давления в системе воротной вены, вызванное нарушением кровотока в портальных сосудах, печеночных венах и нижней полой вене). Классификация портальной гипертензии основана на локализации блока портального кровотока. Выделяют надпеченочную, внутрипеченочную и подпеченочную формы.

⁵ *Отечно-асцитический синдром* при заболеваниях печени, как правило, служит отражением нарушения ее функции и развития портальной гипертензии. Чаще всего встречается при циррозе печени, но также может иметь место при алкогольном гепатите тяжелого течения, фульминантном гепатите любой этиологии и т. д. В дифференциальный диагноз необходимо включать другие состояния, сопровождающиеся развитием отеков и асцита, — хроническую прогрессирующую декомпенсацию насосной функции сердца, терминальную фазу хронической почечной недостаточности, онкологические заболевания различной локализации, в том числе органов брюшной полости, «прочие» редко встречающиеся клинические ситуации (травмы магистральных стволов, пороки развития лимфатической системы, лимфогранулематоз, амилоидоз, мезотелиому брюшины).

⁶ *Спленомегалия* при заболеваниях печени чаще всего развивается вследствие внутрипеченочной портальной гипертензии и встречается при циррозе. Для внепеченочной портальной гипертензии вследствие тромбоза воротной и/или селезеночной вен также характерна спленомегалия. Синдром Бадда—Киари характеризуется значительным увеличением как печени, так и селезенки. В отсутствие цирроза увеличение селезенки может встречаться при аутоиммунном гепатите. Следует помнить о целом ряде гематологических заболеваний (прежде всего лимфопролиферативных), которые характеризуются спленомегалией и должны быть включены в дифференциальный диагноз. Некоторые инфекционные заболевания протекают с увеличением печени и селезенки (например, инфекционный мононуклеоз, малярия, бруцеллез, лептоспироз), о чем тоже нужно помнить. Кроме того, труднообъяснимая спленомегалия служит основанием для исключения болезней накопления — в первую очередь, болезни Гоше.

⁷ *Исследование когнитивной функции* у пациентов с заболеваниями печени — важная и ответственная задача. В первую очередь необходимо исключить печеночную энцефалопатию, которая развивается у пациентов с нарушением функции печени и/или синдромом портальной гипертензии. Нарушения когнитивной функции встречаются также при алкогольной болезни печени и соответственно хронической алкогольной интоксикации, болезни Вильсона (патологическое накопление меди в головном мозге вследствие нарушения ее обмена). Объективную характеристику нарушений когнитивной функции можно получить, применяя следующие шкалы: шкала для оценки стадий печеночной энцефалопатии (шкала West Haven с изменениями), шкала комы Глазго, MMSE (Minimal state examination) — см. приложения 3, 4, 5 соответственно.

В диагностике заболеваний печени, особенно у лиц с бессимптомным повышением сывороточных аминотрансфераз, очень важен расчет ИМТ, который представляет собой отношение массы тела, измеренной в килограммах, к росту, измеренному в метрах и возведенному в квадрат. ИМТ более 27 кг/м² свидетельствует об избыточной массе тела, более 30 кг/м² — об ожирении. По мере прогрессирования ИМТ повышается риск поражения органов-мишеней, к которым, в первую очередь, относятся сердце, печень и др. Пациенты с ожирением часто страдают неалкогольной жировой болезнью печени.

НАЖБП может протекать бессимптомно и выявляться случайно при обследовании по другому поводу. Нередко в клинической картине у этих больных на первый план выходят симптомы метаболического синдрома — висцеральное ожирение, нарушения обмена глюкозы, дислипидемия и артериальная гипертензия. Некоторые обследуемые предъявляют жалобы неспецифического характера (повышенную утомляемость, ноющую боль или дискомфорт в области правого подреберья без четкой связи с приемом пищи).

Физикальный осмотр пациента с подозрением на заболевание печени обязательно должен включать расчет ИМТ, поскольку ожирение очень часто ассоциируется с развитием НАЖБП, клиническая симптоматика которой многообразна.

После 3-го этапа диагностического поиска на основании результатов опроса (жалобы, история заболевания и жизни) и физикального обследования должен быть сформулирован **предварительный диагноз**. Тщательный анализ полученной информации без дополнительных методов обследования (лабораторных и инструментальных) позволяет сформулировать правильный предварительный диагноз каждому третьему обследуемому.

Примеры предварительного диагноза:

1. Неалкогольная жировая болезнь печени (пациент с ожирением без оперативных вмешательств и опыта приема психоактивных веществ в анамнезе, с отсутствием вредных привычек и приема каких-либо лекарственных препаратов).

2. Лекарственный гепатит, индуцированный приемом оральных контрацептивов (отсутствие других факторов риска развития заболевания печени, кроме приема потенциально гепатотоксичных оральных контрацептивов).

3. Хронический вирусный гепатит (повышение активности сывороточных аминотрансфераз у молодого пациента с опытом внутривенного введения психоактивных субстанций).

Этап 4

Лабораторную диагностику заболеваний печени (рис. 2), как и других патологических состояний, можно разделить на два этапа: исследование,

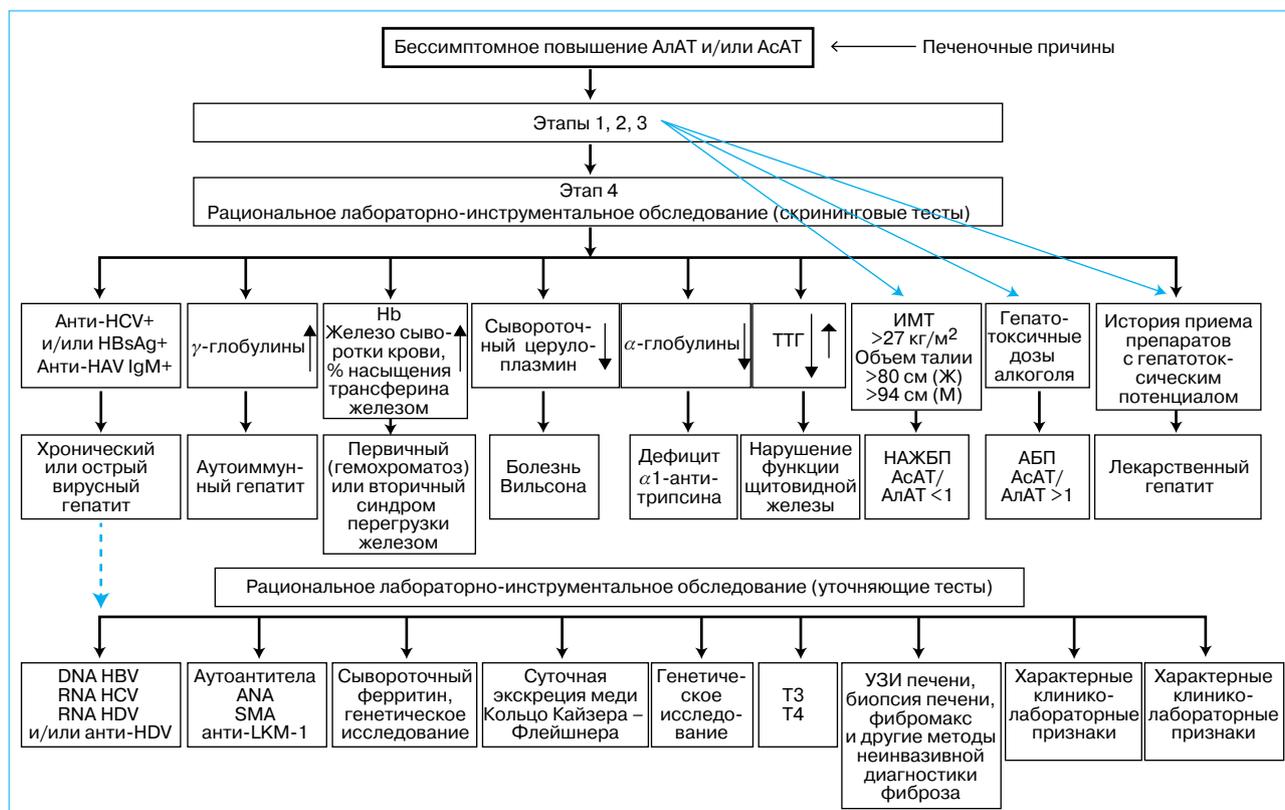


Рис. 2. Диагностический поиск причин бессимптомного повышения активности сывороточных аминотрансфераз

во-первых, скрининговых тестов (они позволяют в комплексе с анализом жалоб, данных расспроса и осмотра пациента конкретизировать предварительный диагноз) и, во-вторых, уточняющих тестов, требующихся для окончательного диагноза и решения вопроса о лечебных мероприятиях. По сути, необходимо сделать пациенту клинический анализ крови с обязательным подсчетом тромбоцитов, провести так называемые «печеночные» биохимические тесты – на АлАТ, АсАТ, γ -глутамилтранспептидазу (ГГТП), щелочную фосфатазу (ЩФ), общий билирубин, сывороточный альбумин. В набор «печеночных тестов» включают исследование протромбинового времени (ПВ) и/или международного нормализованного отношения (МНО), что отражает синтетическую функцию печени, поскольку в ней синтезируются практически все факторы свертывающей системы крови.

Для того чтобы сориентироваться в причине повышения активности сывороточных аминотрансфераз, нужно всего 8 дополнительных лабораторных тестов: скрининговые маркеры хронических вирусных гепатитов (**HBsAg, анти-HCV**), аутоиммунного гепатита (**γ -глобулины**), болезни Вильсона для пациентов молодого и среднего возраста (**сывороточный церулоплазмин**), нарушений обмена железа (анализ уровня гемоглобина, эритроцитов и исследование **сывороточного железа**), дефицита α 1-антитрипсина (**уровень**

α -глобулинов), нарушений функции щитовидной железы, что нередко сопровождается повышением активности сывороточных аминотрансфераз (**тиреотропный гормон – ТТГ**), неалкогольной жировой болезни печени (**общий холестерин сыворотки крови**).

Итак, внимательный расспрос лица, обратившегося за медицинской помощью, анализ ответов на 11 вопросов, исследование 8 скрининговых лабораторных тестов (если пациент пришел с результатами уже выполненного клинического и биохимического анализов крови – ведь он обеспокоен повышением показателей аминотрансфераз) и если Вы сформулировали клинический диагноз, осталось сделать несколько уточняющих тестов и правильный окончательный диагноз готов, что дает гораздо больше возможностей для успешного лечения, чем слепое назначение препаратов, «помогающих» от всех болезней.

Формулирование клинического диагноза

Анализ структуры заболеваний печени показывает, что чаще всего в клинической практике бессимптомное повышение активности сывороточных аминотрансфераз связано с хроническим вирусным гепатитом В или/и С, неалкогольной жировой болезнью печени, ее алкогольным повреждением.

Таблица 2

Сочетания маркёров вируса гепатита В при различных клинических ситуациях

Клиническая ситуация	HBsAg	Анти-HBs	HBeAg	Анти-HBe	DNA HBV	Анти-HBc IgM	Анти-HBc IgG
Иммунитет после вакцинации	Отр.	Положит.	Отр.	Отр.	Отр.	Отр.	Отр.
Острый гепатит В	Положит.	Отр.	Положит. (короткий период)	Отр.	Положит. (короткий период)	Положит.	Отр.
Хроническая инфекция	Положит.	Отр.	Отр. или положит.	Положит.	Положит.	Отр.	Положит.
Разрешившаяся инфекция	Отр.	Положит.	Отр.	Положит.	Отр.	Отр.	Положит.

Скрининговые и уточняющие лабораторные тесты в диагностике гепатита В и С

Вирусные заболевания печени широко распространены и представляют серьезную проблему для здравоохранения, поскольку длительно могут протекать незаметно для больного, манифестируя на поздних стадиях.

Genamum В (основные пути передачи: через кровь, половой, перинатальный)

Скрининговый тест – определение **HBsAg**. Исследуется практически у всех лиц, которые обращаются за медицинской помощью, предполагающей инвазивные процедуры (гастроскопия, колоноскопия и пр.) или оперативные вмешательства. Если в сыворотке крови обнаруживается HBsAg, то речь идет о текущем инфицировании *вирусом гепатита В* (HBV). На основании только этого скринингового теста мы не можем поставить диагноз гепатита В (ни острого, ни хронического). Ясность в ситуацию вносят *уточняющие тесты* (серологические и молекулярные).

HBV имеет три антигена, к каждому из которых формируются антитела:

1) **HBsAg** – свидетельствует о текущей инфекции, **анти-HBs** (антитела к HBsAg) – отражают формирование иммунитета к HBV либо вследствие перенесенной инфекции, либо в результате вакцинации;

2) **HBeAg** (Е-антиген) – свидетельствует об активной репликации HBV, **анти-HBe** (антитела к Е-антигену) – не обладают защитными свойствами, отражают всего лишь клиренс HBeAg;

3) **HBcAg** (**сердцевинный, или сог-антиген**) – никогда не обнаруживается в сыворотке крови, **анти-HBc** – антитела к сог-антигену (как правило, свидетели перенесенной инфекции) бывают двух классов: **анти-HBc IgM** – указывают на недавно перенесенную инфекцию (в течение предшествующих 10 мес), иногда повторно появляются в сыворотке крови при обострении хронической инфекции, и **анти-HBc IgG** – свидетели перенесенной инфекции.

DNA HBV (ДНК вируса гепатита В) – отражает вирусную репликацию, всегда позитивна, если определяется **HBeAg**, может быть позитивна в присутствии **анти-HBe** (в случае реког-мутации HBV).

Наиболее типичные сочетания вирусных маркёров при различных клинических ситуациях приведены в табл. 2.

Острый гепатит В, как правило, сопровождается высокими цифрами сывороточных аминотрансфераз (20-кратное и более превышение верхнего лимита нормы), желтухой, существует характерный эпидемиологический и продромальный период.

Важно помнить, что у HBsAg-позитивных пациентов обязательно должны исследоваться маркёры вируса D: анти-HDV IgM, анти-HDV IgG, RNA HDV.

«Ключевые вопросы» № 1, 6, 7, 10, 11 помогут правильно и быстро поставить диагноз.

Genamum С

(основной путь передачи: через кровь)

Скрининговый тест – определение анти-HCV (антител к вирусу гепатита С – HCV). Исследуются также практически у всех лиц, которые обращаются за медицинской помощью, предполагающей инвазивные процедуры (гастроскопия, колоноскопия и пр.) или оперативные вмешательства.

Современные тест-системы позволяют обнаружить анти-HCV через 4–10 нед после инфицирования. Ложноположительные результаты возможны у лиц с низким риском инфицирования HCV. Напротив, ложноотрицательные результаты также возможны преимущественно у лиц со скомпromетированной иммунной системой, например у коинфицированных вирусом иммунодефицита человека и вирусом гепатита С.

Особенность вируса гепатита С заключается в том, что в подавляющем большинстве случаев (примерно в 70%) он приводит к развитию хронической формы заболевания и только небольшая часть пациентов (около 25%) выздоравливает после инфицирования. Как правило, острый гепатит С протекает бессимптомно. Обнаруженные в сыворотке крови анти-HCV не дают оснований

Таблица 3

Сочетания маркёров вируса гепатита С при различных клинических ситуациях

Клиническая ситуация	Анти-HCV	RNA HCV
Острый гепатит С при указаниях на известный риск инфицирования в недавнем времени	Положит.	Положит.
Хронический гепатит С (если RNA HCV персистирует в сыворотке крови более 6 мес)		
Острый гепатит С в период клиренса RNA HCV	Положит.	Отр.
Ложнопозитивные или ложнонегативные результаты исследования		
Разрешение острого гепатита С		
Для подтверждения разрешения острого гепатита С показано повторное исследование RNA HCV через 4–6 мес		
Ранняя стадия острого гепатита С (до синтеза анти-HCV)	Отр.	Положит.
Хроническая HCV-инфекция у пациентов с иммуносупрессией		
Ложнопозитивный результат на RNA HCV (встречается редко)		
Во всех случаях рекомендуется повторное исследование анти-HCV и RNA HCV через 4–6 мес		
Отсутствие у пациента инфицирования вирусом гепатита С	Отр.	Отр.

для постановки диагноза «острый» или «хронический» гепатит. Чтобы прояснить ситуацию, необходимо использовать *уточняющие тесты* (методы молекулярной диагностики) и выполнить *полимеразную цепную реакцию* (ПЦР) с целью определения в сыворотке крови *РНК вируса гепатита С* (RNA HCV). Положительный результат поможет разграничить текущую инфекцию с ранее перенесенной (отрицательный тест на RNA HCV) — табл. 3. Важно знать, что результат ПЦР, используемой для определения RNA HCV, может быть качественным и количественным. В последнем случае определяют уровень вирусной нагрузки, которая измеряется в международных единицах исходя из концентрации в 1 мл (МЕ/мл). Особенно важен этот тест для мониторинга ответа пациента на лечение. В настоящее время оптимальная чувствительность для ПЦР — менее 50 МЕ/мл.

Если у пациента в сыворотке крови определяется RNA HCV более 6 мес, то можно смело говорить о хронической инфекции. В большом числе случаев *хронический гепатит С* (ХГС) протекает с нормальными показателями сывороточных аминотрансфераз, риск прогрессирования заболевания печени у таких лиц представляется низким. В то же время показано, что приблизительно у четверти пациентов с ХГС и нормальным уровнем аминотрансфераз при проведении биопсии печени находят признаки фиброза. Если у больного ХГС персистируют повышенные сывороточные аминотрансферазы, то у него имеется риск прогрессирования заболевания и развития его осложнений, в первую очередь *цирроза печени* (ЦП).

«Ключевые вопросы» № 1, 6, 7, 11 помогут правильно и быстро поставить диагноз.

Чаще всего отклонения в лабораторных показателях при ХГС выявляются случайно, так как большая часть больных чувствует себя удовлетворительно и никаких жалоб не предъявляет.

Если у пациента в сыворотке крови обнаруживается RNA HCV, то следующим этапом необходимо определить генотип вируса. Существует шесть основных генотипов, наиболее часто из них встречаются 1, 2 и 3-й. Среди основных генотипов выделяются подтипы, например 1a, 1b и т. д.

Как генотип HCV, так и уровень вирусной нагрузки относят к независимым факторам прогноза успешного противовирусного лечения (устойчивого вирусологического ответа).

Как же на практике применить представленные выше сведения?

1. Хронический гепатит В и С часто протекает бессимптомно. Пациент может обратиться за медицинской помощью по причине, которая далека от мысли о наличии заболевания печени. Например, пациент А., 47 лет, застрахованный по системе добровольного медицинского страхования, решил пройти профилактическое обследование. Никаких жалоб не предъявляет. Врачом назначены клинический и биохимический анализы крови. И вдруг неожиданно обнаруживается — АлАТ в 2 раза, АсАТ в 1,5 раза выше верхнего лимита нормы.

2. Обратимся к «ключевым вопросам», задавшимся пациенту А., у которого в лабораторных тестах определялись повышенные уровни сывороточных аминотрансфераз.

О чем мы можем думать в первую очередь, когда у мужчины средних лет, не имеющего жалоб, при случайном обследовании выявлено незначительное повышение уровня сывороточных аминотрансфераз с коэффициентом де Ритиса <1.

Вопросы	Полезная информация, полученная из ответов
1. Как давно определяются изменения в биохимических тестах крови?	Не могу ответить, не помню, чтобы когда-нибудь делал такие анализы
2. Каковы Ваши пищевые привычки (с какой частотой Вы принимаете пищу, в какое время, характер пищевых продуктов и т. д.)?	Я стараюсь гулять каждый вечер не менее часа (у меня есть две собаки); люблю овощи, фрукты, мясо, сладким не увлекаюсь
3. Какой образ жизни Вы ведете (активный с занятиями спортом, сидячий и т. д.)?	
4. Употребляете ли Вы кофе и/или чай (черный/зеленый) и/или другие напитки, основанные на травах. Что и в каких количествах? Всегда ли Вы уверены в качестве используемого продукта?	Очень люблю кофе, в течение первой половины дня выпиваю около 3–4 чашек, испытываю чувство бодрости. Чай не люблю, настои, отвары никогда не принимаю, не верю в их пользу. Покупаю только качественные продукты, всегда в одном и том же сетевом супермаркете
5. Как часто и в каких дозах Вы употребляете алкоголь (в том числе слабоалкогольные напитки)?	Могу в субботу выпить бокал вина или виски с содовой. Пьяным не бываю
6. Проводились ли Вам оперативные вмешательства, в том числе в раннем детском возрасте; были ли у Вас травмы, переливания крови или ее компонентов?	Десять лет назад попал в аварию, был оперирован (удалена селезенка в связи с ее разрывом)
7. Употребляете (или употребляли ранее) психоактивные вещества (путь введения)?	Наркотики? Никогда не пробовал
8. Какие лекарственные препараты принимаете (название, доза, кратность, причина, в том числе фитопрепараты, народные лекарственные средства и др.)?	Я вообще избегаю лекарств, да и необходимости не было
9. Имеются ли у Вас хронические заболевания (сахарный диабет, гипертоническая болезнь и пр.)?	В целом я здоров. Меня очень удивили изменения в анализах – решил провериться по случаю
10. Какие заболевания имеются у Ваших родственников (особенно, заболевания печени, эндокринной системы, крови, онкологическая патология, неврологическая симптоматика)?	Мать болеет сахарным диабетом, отец (ему 77 лет) в целом крепкий и бодрый, продолжает работать, проявляет интерес к жизни
11. Эпидемиологический анамнез	Никуда не ездил в течение последних 6 мес, постоянно занят работой

В анамнезе – ДТП, оперативное вмешательство, вредные привычки отсутствуют. При объективном осмотре: кожа и слизистые оболочки обычной окраски, внепеченочных знаков нет, рост 180 см, масса тела 78 кг, ИМТ 24,3 кг/м²; патологических отклонений со стороны системы дыхания и кровообращения нет, печень и селезенка нормальных размеров. В ходе скрининговой лабораторной диагностики (4-й этап) нужно сделать 8 тестов, которые помогут понять природу заболевания. Но уже есть предположение, что во время операции пациент мог быть инфицирован вирусами гепатита В и/или С.

Лабораторные скрининговые тесты дали информацию о положительном результате исследования на анти-НСV, что согласуется с данными истории болезни и жизни пациента. Однако этот результат еще не служит основанием для постановки диагноза гепатита С, поскольку возможны разные варианты развития событий: пациент мог перенести стертую форму острого гепатита и выздороветь, а мог приобрести хроническую форму заболевания (что более вероятно), которое на протяжении многих лет протекало бессимптомно и было диагностировано случайно.

Чтобы прояснить ситуацию, следует выполнить ПЦР (уточняющий тест) с целью определения в сыворотке крови *РНК вируса гепатита С (RNA HCV)*. У нашего пациента результат исследования оказался положительным: вирусная нагрузка (количественный показатель RNA HCV) составляет 532 000 МЕ/мл, генотип 1в. Полученная информация позволяет сформулировать диагноз следующим образом: гепатит С, генотип 1в. Наиболее вероятно, что в данном случае мы имеем дело с хроническим процессом (хотя формально должно пройти 6 мес с момента выявления у обследуемого вирусных маркеров, и при усло-

Скрининговые лабораторные тесты	Полученный результат
HBsAg	Отрицательный
Анти-НСV	Положительный
γ-глобулины	15,2% (норма)
Сывороточное железо	25,5 мкмоль/л (норма)
Сывороточный церулоплазмин	Исследуется у лиц до 40 лет
α-глобулины (α1 + α2)	11,3% (в пределах нормы)
ТТГ	2,1 мкМЕ/мл (норма)
Общий холестерин	4,7 ммоль/л (норма)

вии их персистенции в сыворотке крови можно смело говорить о хроническом гепатите С).

Для выбора правильной лечебной тактики необходимо знать стадию заболевания, что требует определения степени выраженности фиброза. Ее можно выяснить с помощью биопсии печени и уже после этого сформулировать окончательный диагноз (с указанием характера течения гепатита, генотипа вируса, степени гистологической активности заболевания и его стадии) и решить нуждается или нет пациент в противовирусной терапии.

Неалкогольная жировая болезнь печени включает в себя стеатоз, *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ) и цирроз печени. Большая часть случаев НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом.

Важным критерием, отличающим НАЖБП от АБП, служит отсутствие употребления пациентами алкоголя в гепатотоксичных дозах, т. е. более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г для женщин. В среднем НАЖБП встречается у 20–33% взрослого населения, ее частота варьирует в разных странах. В Российской Федерации она составляет 27%, что выводит НАЖБП на первое место среди заболеваний печени (71,6%) [12]. Наибольшая распространенность зафиксирована в возрастной группе от 40 до 70 лет. Основными факторами риска развития НАЖБП являются абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия 2-го типа по Фредериксону. При анализе клинико-морфологических вариантов НАЖБП было обнаружено, что у 77% пациентов наблюдается стеатоз печени, у 20% – НАСГ, у 3% – ЦП.

НАЖБП может протекать бессимптомно и диагностироваться случайно при обследовании по другому поводу. В некоторых случаях в клинической картине на первый план выходят симптомы, которые служат проявлением метаболического синдрома, – висцеральное ожирение, признаки нарушения обмена глюкозы, дислипидемия и артериальная гипертензия.

Следовательно, при обращении пациента с бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз диагноз НАЖБП может быть заподозрен при анализе демографических и антропометрических данных (возраст в среднем от 40 до 70 лет, избыточная масса тела – ИМТ 27 кг/м²), образа жизни (активный или преимущественно сидячий), пищевых привычек (пища, богатая быстро усваивающимися углеводами, животными жирами), алкогольного анамнеза (количество и стиль приема алкоголя). Сопутствующие проблемы (артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, отягощенная наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы и сахарному диабету) также помогают в диагностическом поиске.

Советуем очень внимательно проанализировать ответы пациента на «ключевые вопросы» № 2, 3, 5, 9, 10.

При НАЖБП активность сывороточных аминотрансфераз, отражающая клеточную дистрофию, обычно не превышает нормальный уровень более чем в 4–5 раз. Чаще преобладает активность АлАТ. В случае более высокого значения АсАТ соотношение АсАТ/АлАТ, как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе. Учет этого соотношения может быть полезным при проведении дифференциального диагноза с алкогольной болезнью печени (когда соотношение АсАТ/АлАТ часто выше 2), с болезнью Вильсона (когда оно может превышать 4,5).

Степень увеличения активности АсАТ и АлАТ не является точным показателем тяжести процесса и не коррелирует с выраженностью стеатоза и фиброза печени. Принято считать, что вероятность НАСГ выше, если активность сывороточных аминотрансфераз превышает верхний лимит нормальных значений более чем в 2 раза. Однако и нормальные показатели не позволяют надежно исключить НАСГ и фиброз печени.

Уровень ГГТ у большинства пациентов, как правило, повышен не более чем в 2 раза, в ряде случаев это может быть единственным отклонением в биохимическом анализе крови. Увеличение содержания ЩФ наблюдается у трети больных и также обычно не превышает норму более чем в 2 раза. Примерно в 20% случаев выявляется умеренное увеличение концентрации общего билирубина (в 1,5–2 раза). При НАЖБП, особенно в рамках метаболического синдрома, дислипидемия выступает как характерная черта заболевания. Диагностически значимые отклонения: повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л) и снижение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности ($< 0,9$ ммоль/л у мужчин и $< 1,0$ ммоль/л у женщин).

В качестве скринингового лабораторного теста нарушения обмена липидов целесообразно исследовать уровень холестерина, который в норме не должен превышать 5,0 ммоль/л.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) имеет высокую чувствительность (89%) и специфичность (93%) в выявлении НАЖБП, если содержание жира в печени более 30%. Характерные признаки: диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы (при этом экзогенность печени превышает экзогенность почек); нечеткость сосудистого рисунка; дистальное затухание эхо-сигнала.

Четко определить стадию НАЖБП можно с использованием уточняющих тестов, к которым, в первую очередь, относится биопсия печени, являющаяся современным «золотым стандартом» в диагностике формы и стадии болезни. Данный метод позволяет с высокой степенью достоверности подтвердить наличие НАЖБП, провести

дифференциальный диагноз между стеатозом и НАСГ, оценить выраженность фиброза и на основании гистологических данных прогнозировать дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени. *Показания к проведению биопсии определяются индивидуально.* В большинстве случаев вопрос о гистологическом исследовании следует рассматривать при активности сывороточных аминотрансфераз, в 2 раза и более превышающей верхний лимит нормы, или когда результат морфологического исследования принципиально важен для уточнения диагноза, прогноза и может оказать влияние на лечебную тактику.

Важно понимать, что в процессе диагностического поиска пациенту необходимо исследовать все скрининговые тесты даже в случае уверенности в своем предварительном диагнозе, поскольку возможно сочетание двух и более заболеваний у одного и того же пациента (например, НАЖБП или АБП с вирусным гепатитом и т. д.).

Алкогольная болезнь печени включает несколько вариантов повреждения паренхимы вследствие систематического употребления алкоголя: стеатоз, *алкогольный гепатит* (АГ) и ЦП. Гепатотоксичными принято считать дозы алкоголя 40–80 г/сут в пересчете на чистый этанол, что составляет 100–200 мл водки (крепость 40%), 400–800 мл сухого вина (крепость 10%), 800–1600 мл пива (крепость 5%). Указанные дозы относятся преимущественно к мужчинам, для женщин безопасной считается доза не более 20 г этанола в сутки. Количество алкоголя в напитке рассчитывается при помощи формулы Widmark: $Об\% \times 0,8 = \text{количество алкоголя в граммах на } 100 \text{ мл напитка}$.

В большинстве случаев стеатоз протекает без каких-либо клинических проявлений, часто бывает случайной диагностической находкой, в биохимических тестах крови отклонений от нормы не наблюдается. Как правило, стеатоз разрешается при соблюдении абстиненции в течение 4–6 нед.

Алкогольный гепатит представляет собой прогрессирующее воспалительно-дистрофическое поражение печени, которое может развиваться на любом этапе АБП при длительном систематическом употреблении токсических доз этанола. АГ может быть как самостоятельным заболеванием, так и развиваться на фоне уже сформированного цирроза. Среди госпитализированных пациентов с АБП частота АГ составляет от 10 до 35%. В числе больных алкогольным циррозом на долю пациентов с АГ приходится около 20%.

По степени тяжести алкогольный гепатит можно разделить на две большие группы: тяжелого течения (с признаками печеночной недостаточности) и легкого или средней тяжести течения

(без признаков печеночной недостаточности или с небольшими отклонениями в показателях, отражающих синтетическую функцию печени).

В нашем пособии мы уделяем внимание дифференциальной диагностике при бессимптомном повышении активности сывороточных аминотрансфераз. Эта ситуация в случае АБП характерна для АГ средней и легкой тяжести течения который, как правило, манифестирует измененными биохимическими тестами и гепатомегалией.

Постановка правильного диагноза помогают тщательный анализ истории заболевания и лабораторных тестов пациента.

Обращаем внимание на «ключевой вопрос» № 5. Пациенты редко говорят врачу правду о количестве и стиле употребляемого ими алкоголя. Чтобы получить достоверную информацию, необходимо заслужить доверие больного, побеседовать с его близкими. На злоупотребление алкоголем могут указывать такие косвенные признаки, как депрессивное состояние, проблемы в семье и на работе, изменения периферической нервной системы (полинейропатия), боли в животе, внешние следы травм/травмы в анамнезе, которые можно косвенно связать со злоупотреблением алкоголем.

Очень полезно применять скрининговые вопросники для выявления алкогольной зависимости: CAGE и AUDIT (см приложения 1 и 2). Если результат тестирования по этим вопросникам оказывается положительным, то необходимо более детальное изучение алкогольного анамнеза. Так, например, вопросник AUDIT в своем начальном варианте содержит 10 вопросов, из них первые 3 имеют отношение к количеству принимаемого пациентом алкоголя. Наиболее полезную информацию содержит ответ на вопрос № 3 «Как часто Вы принимаете 6 и более доз алкоголя в течение одного дня?», при этом имеется в виду одна встреча с друзьями, вечеринка и т. п. В качестве 1 дозы предполагается алкогольный напиток, который содержит 10 г чистого этанола. Это — 30 мл крепких алкогольных напитков (водка, коньяк и т. п. крепостью 40%), приблизительно бокал вина или банка пива. Соответственно 6 доз в течение одной вечеринки означает, что пациент принял 180 мл, например, водки (почти стакан) или 450 мл вина (почти бутылку). Если опрашиваемый на вопрос № 3 отвечает — ежемесячно (или чаще), то такой ответ следует считать положительным в аспекте злоупотребления спиртным и/или скрытой алкогольной зависимости.

Характерные лабораторные маркёры, указывающие на систематический прием алкоголя: увеличение показателя ГТП и среднего объема эритроцитов обладают ограниченной чувствительностью и специфичностью, более полезно анализировать их вместе; исследование углеводно-дефицитного трансферрина более информативно,

однако в широкой клинической практике этот тест не применяется.

На повреждение печени указывают повышение уровня АсАТ (преимущественно) и АлАТ. Отношение АсАТ/АлАТ при АБП обычно >1. Значения АсАТ и АлАТ более 500 ЕД/л встречаются редко и требуют исключения других причин повреждения печени (более часто вирусной или лекарственной природы).

Правильно оценить тяжесть течения АГ можно с помощью прогностических индексов, наиболее простым из которых является индекс Мэддрей (Maddrey score). Определяется по формуле: Индекс Мэддрей = 4,6 × (разность показателей протромбинового времени у больного и в контроле) + уровень сывороточного билирубина (мг/дл). При значении индекса Мэддрей >32 вероятность летального исхода в течение ближайшего месяца составляет от 30 до 50%. Соответственно эти пациенты служат кандидатами для лечения кортикостероидами или пентоксифиллином и нуждаются в очень тщательном врачебном контроле.

Следует сказать, что АГ тяжелого течения (индекс Мэддрей >32), как правило, протекает с яркой клинической симптоматикой (желтуха, энцефалопатия, лихорадка и т. д.) и не может служить примером пациентов с бессимптомным повышением сывороточных аминотрансфераз. Напротив, АГ легкого и средней тяжести течения (индекс Мэддрей <32) может протекать, как было описано выше, бессимптомно и манифестировать исключительно отклонениями в лабораторных тестах, что очень часто сопровождается такой диагностической находкой, как гепатомегалия.

Нередко при первом обращении пациента с АБП у него выявляют объективные признаки цирроза печени.

Во всех случаях при АБП требуется соблюдение строгой абстиненции, которая на любой стадии заболевания улучшает жизненный прогноз и прогноз заболевания.

АБП с учетом ее стадий имеет свой шифр в МКБ-10, тем не менее практикующие врачи нередко испытывают трудности при формулировке диагноза по бюрократическим причинам.

Аутоиммунный гепатит по определению большинства исследователей представляет собой хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся потерей толерантности организма по отношению к собственной печеночной ткани, протекающее с перипортальным и более обширным воспалением, значительной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке крови аутоантител. Это относительно редкое заболевание: распространенность в Северной Европе и США составляет 3–17 случаев на 100 000 населения, а ежегодная заболеваемость 1–1,9 случая на 100 000.

В Российской Федерации количество таких пациентов по приблизительным подсчетам составляет около 10–20 тыс., что намного меньше процента больных хроническими вирусными гепатитами, алкогольной или неалкогольной болезнью печени.

Вместе с тем следующие факты позволяют поставить АИГ в число ведущих проблем современной гепатологии. *Во-первых*, для большинства случаев АИГ характерна массивная гибель печеночной паренхимы, что значительно опережает регенераторные процессы и приводит к избыточному развитию фиброзной ткани с быстрым формированием цирроза. Вероятность развития ЦП через 3 года после дебюта заболевания достигает 40–80%. *Во-вторых*, адекватная и своевременно начатая терапия позволяет достичь устойчивой ремиссии и улучшить жизненный прогноз в 80% случаев. Все это ставит перед клиницистами задачу ранней диагностики АИГ и максимально быстрого и эффективного лечения.

АИГ встречается в любых этнических группах и в любом возрасте, однако отмечаются два пика заболеваемости – в возрасте до 30 лет и старше 50 лет. Болеют преимущественно женщины, соотношение мужчины/женщины составляет 1/3,6.

Клиническая картина АИГ отличается разнообразием: острое течение с желтухой и признаками печеночной недостаточности; в основном наблюдаются внепеченочные проявления (под маской системной красной волчанки, ревматоидного артрита, системных васкулитов или других аутоиммунных заболеваний).

В 10–20% случаев заболевание протекает латентно, диагноз устанавливается случайно (в сыворотке крови выявляются отклонения в биохимических тестах), нередко – на стадии цирроза.

Чаще всего АИГ ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, язвенным колитом и синовитами.

Следовательно, АИГ должен быть обязательно включен в дифференциальный диагноз при бессимптомном повышении активности сывороточных аминотрансфераз.

Полезная информация из анализа демографических данных и истории заболевания: женский пол, возраст до 30 или старше 50 лет (два пика заболеваемости АИГ). Отсутствие риска инфицирования вирусами гепатитов, алкогольного анамнеза, данных о приеме потенциально гепатотоксичных лекарств и других ксенобиотиков, нормальный ИМТ, изменения со стороны щитовидной железы, суставов и т. д. должны направить врачебную мысль в сторону исключения у пациента аутоиммунного гепатита.

Скрининговый тест при диагностике АИГ – повышение уровня γ -глобулинов, что встречается более чем в 80% случаев. Одновременно степень увеличения содержания γ -глобулинов отража-

ет тяжесть течения заболевания. Также часто наблюдается поликлональное повышение уровня иммуноглобулинов, преимущественно класса G (IgG).

Со стороны биохимических тестов следует отметить следующее: активность АсАТ в большинстве случаев редко превышает 500 ЕД/л, показатели ЩФ либо в пределах нормы, либо незначительно повышены (менее чем в 2 раза), гипербилирубинемия, как правило, встречается при тяжелом течении АИГ.

К *уточняющим тестам* АИГ относятся аутоантитела, которые определяются в сыворотке крови и служат серологическими маркерами заболевания, а также позволяют выделить его различные типы. *Антитела к гладкой мускулатуре (SMA)* и *антинуклеарные антитела (ANA)* характерны для АИГ 1-го типа. Диагностический титр составляет >1:40. При АИГ 2-го типа в сыворотке обнаруживаются *антитела к микросомам печени и почек (анти-LKM-1)*.

Данные УЗИ печени при АИГ не имеют каких-либо специфических черт, но позволяют выявить признаки цирроза. Напротив, гистологическое исследование дает возможность обнаружить характерные изменения, к которым относятся воспаление ткани печени с развитием перипортального гепатита со ступенчатыми или мостовидными некрозами, лимфомакрофагальной инфильтрацией в портальных и перипортальных зонах, наличием значительного количества плазматических клеток. В то же время ни один из гистологических признаков не является специфичным для АИГ, а отсутствие плазматических клеток не позволяет исключить этот диагноз.

Таким образом, диагноз АИГ можно установить по совокупности характерных признаков, ни один из которых нельзя отнести к патогномичным.

Диагностические критерии АИГ:

– исключение вирусной, алкогольной, лекарственной природы повреждения печени и наследственных заболеваний (см. далее по тексту);

– признаки воспалительной активности по данным биохимических тестов (повышение уровня сывороточных аминотрансфераз, преимущественно АсАТ);

– иммунологические маркеры (высокий уровень γ -глобулинов, иммуноглобулинов класса G, характерные аутоантитела);

– известные гистологические признаки.

В помощь практикующему врачу разработаны счетные шкалы для того, чтобы сформулировать вероятный или определенный диагноз АИГ и назначить правильное лечение (см. приложения 6 и 7).

Лекарственные поражения печени. С 1 января по 31 декабря 2009 г. в базу данных «Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора» поступило 6057 сообщений о неблагоприятных побочных реакциях на лекарственные средства и о неэффективности последних, что в сравнении с 2008 г. выше почти в 5 раз. Печень играет ключевую роль в метаболизме лекарств и других ксенобиотиков, соответственно актуальность лекарственной гепатотоксичности абсолютно очевидна.

Существует большое количество различных форм лекарственного поражения печени, которые могут протекать под маской самых разнообразных состояний – от бессимптомного повышения сывороточных аминотрансфераз до комы на фоне фульминантного гепатита (табл. 4).

Факторы риска развития лекарственного повреждения печени:

– возраст (лица старшего возраста более чувствительны к лекарственной гепатотоксичности);

– пол (женщины более предрасположены к гепатотоксичности в сравнении с мужчинами);

– алкоголь (может влиять на гепатотоксический потенциал лекарств через индукцию, подавление и конкурентное взаимодействие с цитохромом P450);

– уже существующее у пациента заболевание печени (так, гепатотоксичность изониазида чаще встречается у больных гепатитом С и/или у ВИЧ-инфицированных);

Таблица 4

Различные формы лекарственного повреждения печени

Характер повреждения	Лекарственные препараты в качестве примеров
Гепатоцеллюлярный некроз	Изониазид, метилдопа, галотан, парацетамол и т. д.
Жировая печень	Тетрациклин, кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства, амиодарон и др.
Гранулематозные реакции	Аллопуринол, карбамазепин и пр.
Острый холестаз	Оральные контрацептивы, анаболики, флуклоксациллин, хлорпромазин и т. п.
Хронический холестаз	Флуклоксациллин, амитриптиллин, хлорпромазин и др.
Хронический гепатит	Метилдопа, нитрофураны и т. д.
Фиброз и цирроз	Метотрексат
Сосудистые изменения	Оральные контрацептивы, анаболики, азатиоприн

– генетические факторы (например, генетические вариации в HLA системе могут предрасполагать к иммуноаллергической гепатотоксичности.

Следовательно, мысль о возможной гепатотоксичности должна всегда возникать у врача при обследовании пациента с любым заболеванием печени, особенно в случаях бессимптомного повышения активности сывороточных аминотрансфераз. Неоценимую роль для быстрой правильной диагностики играет сбор анамнеза. Пациент должен рассказать обо всех препаратах, которые он принимал в течение не менее 3 последних месяцев. Особое внимание следует уделить фитопрепаратам, биологически активным добавкам и т. п. Данные о частоте побочных реакций, связанных с применением фитосредств, трав и БАД, как правило, не приводятся. Пациент и врач обычно не связывают возникшие побочные явления с принимаемыми травяными препаратами, и «лекарственный анамнез» остается в тени.

Советуем внимательно отнестись к «ключевым вопросам» № 4, 5, 7, 8, 9.

Осмотр пациента с предполагаемым лекарственным повреждением печени должен быть очень внимательным с выявлением внепеченочных знаков, иктеричности склер, размеров и консистенции печени. Целесообразно проверить вероятность лекарственного поражения печени с помощью шкалы CIOMS/RUCAM (см. приложение 8).

Лабораторные отклонения при лекарственных повреждениях печени могут быть самыми разнообразными. Важно помнить, что лекарственное поражение печени – это диагноз исключения и все другие причины (аутоиммунные, вирусные и т. д.) должны быть проанализированы и обоснованно отвергнуты. Для этого следует выполнить все лабораторные скрининговые тесты (см. рис. 2). Шкала CIOMS/RUCAM поможет проверить правильность диагностической концепции.

Редкие наследованные заболевания печени

Наследственный (первичный) гемохроматоз

Актуально ли обследование пациентов с измененными печеночными тестами в целях выявления нарушений обмена железа?

Железо (Fe) относится к числу незаменимых микроэлементов. Его биологическая роль связана со способностью легко окисляться и восстанавливаться. Благодаря этому железо является переносчиком электронов в цепи тканевого дыхания, транспортирует кислород клеткам, является кофактором множества ферментов. Однако способность Fe менять валентность может оказывать и отрицательное влияние. Свободное железо

образует гидроксильные радикалы, которые в результате пероксидазного повреждения клеточных мембран могут вызывать гибель клеток. Чтобы предупредить последнее, обмен Fe (всасывание, транспорт, депонирование) осуществляется в нетоксичной форме, т. е. связанной с белком.

Необходимое количество железа в суточном рационе составляет в среднем 10–20 мг, из которых усваивается 10%. Железо, поступающее с пищей, всасывается в двенадцатиперстной и тощей кишке, а затем при помощи трансферрина транспортируется к различным органам и тканям. В нормальных условиях поддерживается его баланс между поступлением и потерями.

Трансферрин – белок плазмы крови, гликопротеин, представляет собой основной переносчик железа. Синтез трансферрина осуществляется в печени и зависит от ее функционального состояния, потребности в железе и резервов последнего в организме. При снижении концентрации Fe синтез трансферрина возрастает. Трансферрин участвует в транспорте железа от места его всасывания (тонкая кишка) до основных мест использования или хранения (костный мозг, печень, селезенка), препятствуя накоплению токсичных ионов железа в крови.

Печень – основной орган в человеческом организме, который служит для накопления запасов железа (20–30%). В гепатоцитах и клетках ретикулоэндотелиальной системы оно хранится в форме, связанной с белком ферритином, концентрация которого в сыворотке крови отражает запасы железа в организме. Однако необходимо помнить, что ферритин – это острофазовый белок, содержание которого увеличивается при воспалении. Именно поэтому ферритин не относят к числу скрининговых тестов при исследовании обмена железа.

Более чувствительным и специфичным тестом служит показатель *насыщения трансферрина (TS)* железом, при вычислении которого используется концентрация трансферрина и железа в сыворотке крови. В норме процент насыщения трансферрина железом составляет около 30%. Снижение этого показателя (следствие уменьшения содержания железа и роста концентрации трансферрина) указывает на анемию, обусловленную недостатком поступления железа. Рекомендуется исследовать насыщение трансферрина железом натошак, чтобы избежать влияния диетических особенностей пациента (значение данного показателя >45% предполагает перегрузку железом). Избыточное отложение Fe в клетках печени приводит к ее повреждению с последующим формированием фиброза и цирроза. Кроме того, железо может откладываться в сердце с развитием кардиомиопатии, в поджелудочной железе, приводя к сахарному диабету, в суставах

с развитием артритов и в коже с появлением бронзовой пигментации.

Перегрузка железом наиболее часто встречается при наследственном гемохроматозе — генетическом заболевании, которое передается аутосомно-рецессивным путем. В его основе лежит мутация гена *HFE* (гена гемохроматоза, аббревиатура которого не отражает название заболевания). В 87–90% случаев регистрируется мутация *C282Y* — замена цистеина на тирозин в 282-й аминокислотной последовательности. Реже встречается мутация *H63D* — замена цитидина на гуанин в 63-й аминокислотной последовательности.

Клиническая картина наследственного гемохроматоза:

- возможны отсутствие клинических симптомов и случайное обнаружение повышенных уровней сывороточных аминотрансфераз;
- боли в суставах (артриты и артралгии);
- хроническое заболевание печени (часто ассоциированное с сахарным диабетом), что обычно рассматривается в рамках НАЖБП;
- злоупотребление алкоголем может усугублять повреждение печени у гомозигот с наследственным гемохроматозом.

Перечисленные клинические признаки еще раз показывают необходимость использования всех скрининговых тестов для выявления заболеваний печени у пациентов с измененными биохимическими показателями и важность тщательного анализа ответов на предложенные «ключевые вопросы», особенно № 1, 2, 3, 5, 6, 9, 10.

Лабораторное исследование должно включать:

- развернутый клинический анализ крови (как правило, выполняется всем пациентам);
- исследование сывороточного железа, насыщения трансферрина железом (*скрининговый тест для дифференциации синдрома перегрузки железом*), ферритина (*его уровень может повышаться при воспалении, новообразованиях*);
- уточняющий тест для наследственного гемохроматоза — генетическое исследование гена *HFE* с определением наиболее частых мутаций *C282Y* и *H63D*.

Синдром перегрузки железом при заболеваниях печени может быть не только наследственно обусловленным, но и приобретенным, например при хроническом гепатите В и С, алкогольной болезни печени и неалкогольном стеатогепатите, финальных стадиях цирроза. Для дифференциальной диагностики полезно использовать алгоритм, представленный в приложении 9.

Болезнь Вильсона

Актуально ли обследование пациентов с измененными печеночными тестами в целях выявления нарушений обмена меди?

Медь является жизненно важным элементом, который входит в состав многих витаминов, гормонов, ферментов, дыхательных пигментов, участвует в процессах обмена веществ, в тканевом дыхании и т. д. Она имеет большое значение для поддержания нормальной структуры костей, хрящей, сухожилий (коллаген), эластичности стенок кровеносных сосудов, легочных альвеол, кожи (эластин). Входит в состав миелиновых оболочек нервов. В организме взрослого человека половина от общего количества меди содержится в мышцах и костях, 10% — в печени.

Медь необходима для регулирования процессов снабжения клеток кислородом, образования гемоглобина и «созревания» эритроцитов. Она способствует также более полной утилизации организмом белков, углеводов и повышению активности инсулина. Всасывается из кишечника в основном в двенадцатиперстной кишке и проксимальных отделах тощей кишки с помощью энтероцитов. Далее транспортируется в систему портального кровообращения и печень, связываясь с альбумином и аминокислотным гистидином. В печени активно выводится из циркуляции. Некоторое ее количество утилизируется для метаболических процессов; в печени синтезируется и секретируется также медьсодержащий белок *церулоплазмин*. Остальная медь выводится через желчевыводящие пути. Процессы, препятствующие выведению меди через желчь, могут привести к ее повышенному накоплению в печени.

Являясь наследственным заболеванием (аутосомно-рецессивный тип наследования), болезнь Вильсона связана с патологическим накоплением меди в организме (печени, головном мозге, роговице и т. д.), которое также известно под названием «гепатолентикулярная дегенерация». Ген болезни Вильсона расположен на 13-й хромосоме и кодирует металлопереносящую аденозинтрифосфатазу (АТФаза) Р-типа, которая действует как трансмембранный переносчик меди — белок АТР7В. Отсутствие или ослабление функции этого белка вследствие генетических мутаций приводит к уменьшению инкорпорации меди в церулоплазмин и нарушению ее выведения из печени, что способствует накоплению микроэлемента в органе и соответственно его повреждению. В конце концов, медь выходит в кровеносную систему и откладывается в других органах и тканях, в основном в головном мозге, почках и радужной оболочке глаза. Болезнь Вильсона — не часто встречающееся заболевание, его частота составляет в среднем 3:100 000.

Клинические симптомы заболевания редко появляются в возрасте до 5 лет, у большинства нелеченных пациентов характерная клиническая симптоматика разворачивается к 40-м годам. Основные органы, которые вовлечены в

патологический процесс, — печень, головной мозг, глаза, почки и суставы. Соответственно клинически болезнь Вильсона может проявляться как заболевание печени (бессимптомное повышение уровня сывороточных аминотрансфераз, фульминантный гепатит, цирроз и т. д.), прогрессирующее неврологическое заболевание (характерной чертой служит крупноразмашистый тремор и другие симптомы, похожие на проявления болезни Паркинсона), как психиатрическое заболевание, синдром Фанкони (проксимальный тубулярный ацидоз, остеопороз со спонтанными переломами и медь-индуцированная гемолитическая анемия). Симптомы болезни Вильсона в любой возрастной группе часто бывают неспецифичными.

Для **диагностики** болезни Вильсона необходимо сочетание клинических и лабораторных тестов.

Скрининговый тест — низкий уровень сывороточного церулоплазмينا (<20 мг/дл).

Уточняющие тесты:

— повышение концентрации свободной меди (не связанной с церулоплазмином); в нормальных условиях ее уровень не превышает 10 мкг/дл, при болезни Вильсона концентрация увеличивается до 25 мкг/дл;

— суточная экскреция меди с мочой (в норме не превышает 40 мкг/24 ч), при болезни Вильсона может увеличиваться до 100 мкг/24 ч;

— кольцо Кайзера—Флейшера — отложение меди в десцеметовой оболочке радужки глаза (определяется с помощью щелевой лампы).

Молекулярно-генетический анализ ограничен из-за большого количества мутаций (более 200) в гене болезни Вильсона, тем не менее, для каждой популяции характерны определенные мутации, исследование которых позволяет верифицировать диагноз. В РФ доступны для исследования 8 наиболее часто встречающихся мутаций.

Биопсия с подсчетом содержания в печени сухой меди в настоящее время применяется редко.

Многообразие клинических проявлений болезни Вильсона делает необходимым ее включение в дифференциальный диагноз у всех пациентов моложе 40 лет с бессимптомным или необъяснимым повышением активности сывороточных аминотрансфераз.

Алгоритм обследования пациента с подозрением на болезнь Вильсона представлен в приложении 10.

Как проявляется дефицит α_1 -антитрипсина?

α_1 -антитрипсин — это гликопротеин, основной сывороточный ингибитор трипсина и некоторых других протеаз (эластазы), синтезируемый только в печени (очень незначительно макрофагами и моноцитами) и составляющий 90% α_1 -глобулина крови. Недостаточность α_1 -антитрипсина — наследственный дефицит белка, уменьшающего

вязкость слизи бронхов, улучшающего отхождение мокроты. Заболевание проявляется чаще всего в детском возрасте эмфиземой легких, в процесс нередко вовлекается печень.

Дефицит α_1 -антитрипсина — генетическое заболевание, которое наследуется аутосомно-доминантно, мутация наблюдается в 342-м кодоне гена, кодирующего α_1 -антитрипсин. Заболеваемость 1:2000–5000.

Патология печени клинически проявляется хроническим гепатитом, циррозом с возможным развитием гепатоцеллюлярного рака.

Скрининговый тест — низкое содержание фракции α_1 -глобулинов в сыворотке крови.

Уточняющие тесты — исследование α_1 -антитрипсина в сыворотке крови, генетическое тестирование (определение дефектного α -ATZ-аллеля).

Дефицит α_1 -антитрипсина встречается в 70% случаев хронической обструктивной болезни легких у взрослых, соответственно должен включаться в дифференциальный диагноз при изменении печеночных тестов у взрослого контингента пациентов.

Целесообразно при опросе пациента обратить внимание на «ключевые вопросы» № 1, 9, 10.

Если при тщательном опросе, осмотре и обследовании пациента не выявлена причина хронического воспалительного процесса в печени, то допускается диагностировать криптогенный гепатит. Такой больной нуждается в наблюдении, повторном обследовании и пересмотре диагностической концепции.

У пациентов с нерасшифрованным повышением активности АЛАТ и АсАТ в сыворотке крови необходимо исследование ТТГ (скрининговый тест для определения функции щитовидной железы). Особое значение это имеет для субклинической формы гипотиреоза. Клетки щитовидной железы захватывают йод и аминокислоту тирозин, превращая их в гормоны — тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3), которые затем поступают в кровоток и транспортируются по всему телу, где контролируют метаболизм (в частности, продукцию энергии) в каждой клетке человеческого тела.

Нельзя забывать о целиакии, которая часто протекает без яркой клинической симптоматики и ассоциируется с повышением уровней АЛАТ и АсАТ, что требует включения этого заболевания в дифференциальный диагноз бессимптомного повышения активности сывороточных аминотрансфераз.

Существуют внепеченочные причины для повышения, в первую очередь, уровня АсАТ, поскольку данный фермент помимо печени содержится в скелетных мышцах, сердечной мышце, почках, клетках головного мозга, поджелудочной железы, легких, в лейкоцитах и эритроцитах.

Сочетание нормального уровня АЛАТ с повышением значений АсАТ требует исключения изменений со стороны скелетных мышц. Важно помнить, что уровень АсАТ может повышаться при выраженных физических нагрузках.

Заключение

При повышении активности сывороточных аминотрансфераз необходимо тщательное обследование пациента для выявления причины. Первый и второй этапы дифференциально-диагностического поиска (изучение жалоб и истории заболевания) представляют неоценимый источник информации, при анализе которой следует уделять внимание стереотипам питания и образу жизни пациента, количеству и кратности употребления алкоголя, приему различных лекарственных препаратов, особенно антибиотиков. Имеют значение сведения о приеме пациентом витаминов, фитопрепаратов, биологических добавок, средств народной и альтернативной медицины. Заболевание печени может манифестировать через несколько недель после отмены препарата, вызвавшего ее повреждение. Расспрос пациента должен быть направлен

на выявление факторов риска развития хронических вирусных гепатитов.

Третий этап — объективное обследование, при котором нужно уделять внимание размерам и консистенции печени и селезенки, изучению внепеченочных знаков.

Четвертый этап, на котором используются лабораторные методы исследования, должен включать все скрининговые тесты, поскольку у одного пациента с бессимптомным повышением уровней сывороточных аминотрансфераз может быть сочетание двух и более этиологических факторов повреждения печени. Внепеченочные причины повышения активности аминотрансфераз также должны быть учтены.

Только после тщательного обследования врач имеет право остановиться на диагнозе «криптогенный гепатит» — диагнозе, который должен быть пересмотрен посредством анализа клинического течения заболевания и повторного обследования больного.

Мы надеемся, что высказанные рекомендации и клинические примеры помогут совершенствованию врачебной деятельности.

Приложения

Приложение 1. Вопросник CAGE (используется для выявления скрытой зависимости от алкоголя)

- Ощущали ли Вы когда-либо потребность сократить количество употребляемого алкоголя?
- Раздражает ли Вас критика окружающих в отношении употребления Вами алкоголя?
- Испытывали ли Вы когда-либо чувство вины на следующий день после употребления алкоголя?
- Употребляете ли Вы алкоголь на следующее утро после его приема для устранения похмелья?

Ответ «Да» на два или более вопросов считается позитивным тестом, что свидетельствует о скрытой алкогольной зависимости у данного пациента [3].

Приложение 2. Опросник AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test: World Health Organization, 2001, second edition) – вариант для самостоятельного заполнения пациентом. Предназначен для выявления алкогольной зависимости, определения потенциального вреда или опасности принимаемого пациентом алкоголя (1 мл этанола содержит 0,79 г чистого этанола). Предполагает изучение алкогольного анамнеза пациента в течение последних 12 мес.

№	Вопросы	Количество баллов				
		0	1	2	3	4
1	Как часто Вы употребляете напитки, содержащие алкоголь?	Никогда	1 раз в месяц и реже	2–4 раза в месяц	2–3 раза в неделю	4 и более раз в неделю
2	Сколько спиртного Вы обычно принимаете в течение одного дня (измеряется в дозах) 1 доза = 10 г этанола, что соответствует 30 мл крепких напитков (водка, коньяк и т. п.); 250 мл 5% пива; 100 мл 12% вина	1–2	3–4	5–6	7–9	10 и более
3	Как часто Вы выпиваете 6 и более доз в течение одного дня (т. е. ≈180 мл водки или других крепких напитков, или 600 мл вина и т. п.)	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
4	Как часто за последний год Вам необходимо было выпить утром для устранения похмелья	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
5	Как часто в течение последнего года, начав прием спиртного, Вы не могли самостоятельно остановиться	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
6	Как часто в течение последнего года Вы меняли свои планы и из-за алкоголя не выполняли свои рутинные обязанности	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
7	Как часто за последний год у Вас возникало чувство вины на следующий день после употребления алкоголя	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
8	Как часто за последний год Вы были не способны вспомнить, что было накануне, из-за того что были пьяны	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
9	Являлось ли когда-либо употребление Вами алкоголя причиной телесных повреждений у Вас или других людей	Никогда	–	Да, но это было более чем год назад	–	Да, в течение этого года
10	Случалось ли, что Ваш родственник, знакомый или доктор проявлял озабоченность по поводу употребления Вами алкоголя либо предлагали прекратить выпивать	Никогда	–	Да, но не в этом году	–	Да, в течение этого года

Интерпретация: 8–15 баллов означает, что пациенту следует уменьшить количество спиртного в рационе; 16–19 баллов – употребление алкоголя несет вред, целесообразно немедленно изменить кратность приема и количество спиртного; 20 и более баллов означает вероятную алкогольную зависимость [3].

Приложение 3. Стадии печеночной энцефалопатии (шкала WestHaven с изменениями)

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус, поведение	Неврологический статус
Минимальная (латентная) Стадия 0	Не изменено	Не изменено	Изменения в выполнении психометрических тестов Астериксиса нет
Стадия 1 (легкая)	Сонливость или бессонница, или нарушение ритма сна	Снижение, концентрации внимания, забывчивость, эйфория или депрессия, нарушение способности к простым арифметическим действиям (сложение, вычитание)	Может быть астериксис
Стадия 2 (средняя)	Летаргия или апатия	Дезориентация, неадекватное поведение, Смазанная речь	Астериксис
Стадия 3 (тяжелая)	Сомноленция, или ступор, выраженная дезориентация	Дезориентация, агрессия, глубокая амнезия	Астериксис обычно отсутствует
Стадия 4 (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль	Определить невозможно	Арефлексия, потеря тонуса

Примечание. Andres T. Blei, Juan Cordoba Practice Guidelines for Hepatic Encephalopathy // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96, N 7. – P. 1968–1976 [11].

Приложение 4. Шкала комы Глазго (для измерения уровня сознания)

Критерии	Баллы
1. Открывание глаз:	
спонтанное	4
по команде	3
на боль	2
нет ответа	1
2. Речь:	
пациент ориентирован, разговорчив	5
дезориентирован, разговорчив	4
слова, не соответствующие смыслу	3
бессвязные звуки	2
отсутствие ответа	1
3. Движения:	
по команде	6
локализация болевого стимула	5
сгибательные движения в ответ на болевой стимул	3
разгибательные движения в ответ на болевой стимул	2
отсутствие ответа	1
Сумма	3–15

Примечание. Шкала комы Глазго – суммарный результат по всем категориям. Наихудший результат – 3 балла, лучший результат – 15 баллов. Тяжелая энцефалопатия соответствует количеству баллов менее 12.
Andres T. Blei, Juan Cordoba Practice guidelines for hepatic encephalopathy // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96, N 7. – P. 1968–1976 [11].

Приложение 5. Исследование когнитивного статуса пациента
(Mini-mental state examination – MMSE)

Оценка когнитивной сферы в баллах

1. Ориентация во времени: 0–5
Назовите дату (число, месяц, год, день недели)
 2. Ориентация в месте: 0–5
Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, комната)
 3. Восприятие: 0–3
Повторите три слова: карандаш, дом, копейка
 4. Концентрация внимания: 0–5
Серийный счет («от 100 отнять 7») – пять раз либо: произнесите слово «земля» наоборот
 5. Память: 0–3
Припомните 3 слова (см. п. 3)
 6. Речь: 0–2
Назвать предметы (ручка и часы)
Повторите предложение: «никаких если, и или но»
 7. 3-этапная команда: 0–1
Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол
 8. Чтение – прочтите и выполните: 0–3
а) Закройте глаза
б) Напишите предложение
 9. Срисуйте рисунок: 0–3
-
- Общий балл: 0–30

Инструкция к выполнению теста

1. Ориентация во времени.

Попросите полностью назвать сегодняшние число, месяц, год и день недели. Максимальный балл (5) дается, если больной самостоятельно и правильно называет число, месяц и год. Если приходится задавать дополнительные вопросы, ставится 4 балла. Дополнительные вопросы могут быть следующие: если называется только число, спрашивают: «Какого месяца?», «Какого года?», «Какой день недели?». Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на один балл.

2. Ориентация в месте.

Задается вопрос: «Где мы находимся?». Если больной отвечает не полностью, задаются дополнительные вопросы. Больной должен назвать страну, область, город, учреждение, в котором происходит обследование, номер комнаты (или этаж). Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на один балл.

3. Восприятие.

Дается инструкция: «Повторите и постарайтесь запомнить три слова – карандаш, дом, копейка». Слова должны произноситься больным максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду. Правильное повторение слова оценивается в один балл для каждого из слов. Следует предъявлять слова столько раз, сколько это необходимо, чтобы испытуемый правильно их повторил. Однако оценивается в баллах лишь первое повторение.

4. Концентрация внимания.

Просят последовательно вычитать из 100 по 7.

Достаточно пяти вычитаний (до результата «65»). Каждая ошибка снижает оценку на один балл. Другой вариант: просят произнести слово «земля» наоборот. Каждая ошибка снижает оценку на один балл. Например, если произносится «ямлез» вместо «ялмез» ставится 4 балла; если «ялмзе» – 3 балла и т. д.

5. Память.

Просят больного вспомнить слова, которые заучивались в п. 3. Каждое правильно названное слово оценивается в один балл.

6. Речь.

Показывают ручку и спрашивают: «Что это такое?», аналогично – часы. Каждый правильный ответ оценивается в один балл. Просят повторить вышеуказанную сложную в грамматическом отношении фразу. Правильное повторение оценивается в один балл.

7. Устно дается команда, которая предусматривает последовательное совершение трех действий. Каждое действие оценивается в один балл.

8–9. Даются три письменные команды; больного просят прочитать их и выполнить. Команды должны быть написаны достаточно крупными печатными буквами на чистом листе бумаги. Правильное выполнение второй команды предусматривает, что больной должен самостоятельно написать осмысленное и грамматически законченное предложение. Для выполнения третьей команды дается образец (два пересекающихся пятиугольника с равными углами), который больной должен перерисовать на нелинованной бумаге. Если при перерисовке возникают пространственные искажения или несоединение линий,

выполнение команды считается неправильным. За правильное выполнение каждой из команд дается один балл.

Интерпретация результатов

Осуществляется суммация результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит.

≥25 баллов – норма
21–24 балла – легкая деменция
10–20 баллов – умеренная деменция
≤9 баллов – тяжелая деменция

US, Folstein MF, Folstein SE & PR McHugh, «Mini-mental state : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician», published 2000-06-08 Patent number TX0005228282 [15]. Русская версия – <http://therapy.irkutsk.ru/doc/mmse.pdf>

Приложение 6. Балльная система оценки вероятности диагноза «Аутоиммунный гепатит»

Критерий	Показатель	Количество баллов
Пол	Женский	+2
ЩФ/АсАТ (или АлАТ)	>3	-2
	<1,5	+2
↑γ-глобулинов/IgG	>2 N	+3
	1,5–2,0 N	+2
	1,0–1,5 N	+1
	<1,0 N	0
ANA, ASMA или анти-LKM ₁	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
AMA	Положит.	-4
Вирусные маркёры	Положит.	-3
	Отр.	+3
Гепатотоксичные препараты	Да	-4
	Нет	+1
HLA	DR3 или DR4	+1
Другие аутоиммунные заболевания	Тиреоидит, колит и др.	+2
Биопсия печени	Перипортальный гепатит	+3
	Розетки	+1
	Плазматические клетки	+1
	Ничего из перечисленного	-5
	Изменения желчных протоков	-3
	Другое	-3
Ответ на лечение	Полный	+2
	Рецидив	+3

Интерпретация до лечения: более 15 баллов – определенный диагноз; 10–15 баллов – вероятный диагноз

Интерпретация после лечения: более 17 баллов – определенный диагноз; 12–17 баллов – вероятный диагноз

AASLD PRACTICE GUIDELINES, 2010 Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis, Michael P. Manns, Albert J. Czaja, James D. Gorham, Edward L. Krawitt, Giordina Mieli-Vergani, Diego Vergani, John M. Vierling <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/AIH2010.pdf> [17]

Приложение 7. Упрощенная шкала оценки вероятности диагноза «Аутоиммунный гепатит»

Критерий	Показатель	Количество баллов
Аутоантитела	ANA или ASMA или LKM>1:40	1
	ANA или ASMA или LKM>1:80 SLA/LP положит. (>20 ед.)	2
IgG (или γ -глобулины)	>N	1
	>1,1N	2
Гистологическая картина	Не исключает АИГ	1
	Типична для АИГ	2
Отсутствие вирусных гепатитов	Да	2
	Нет	0

Интерпретация: 6 баллов – вероятный диагноз аутоиммунного гепатита; более 7 баллов – определенный диагноз аутоиммунного гепатита

Приложение 8. Шкала для оценки вероятности лекарственного поражения печени (Council for International Organizations of Medical Sciences/RousselUclaf Causality Assessment Method – CIOMS/RUCAM scale)

Указанная шкала предназначена для установления причинно-следственной связи между приемом препарата и поражением печени. Данный алгоритм является стандартным инструментом для определения возможной гепатотоксичности препарата и в настоящее время признан наиболее надежным по сравнению с другими шкалами при диагностике лекарственного поражения печени

Критерий	Вариант поражения печени				Баллы
	гепатоцеллюлярный		холестатический/смешанный		
	Первый прием	Второй прием	Первый прием	Второй прием	–
Время, прошедшее от момента приема препарата до развития реакции	5–90 дней	1–15 дней	5–90 дней	1–90 дней	+2
	<5 или >90 дней	>15 дней	<5 или >90 дней	>90 дней	+1
Время, прошедшее от момента отмены препарата до развития реакции	≤15 дней	≤15 дней	≤30 дней	≤30 дней	+1
	Алкоголь	Алкоголь	Алкоголь или беременность		+1
Факторы риска	Возраст ≥55 лет		Возраст ≥55 лет		+1
	Течение заболевания	Снижение уровня АлАТ относительно верхней границы нормы >50% в течение 8 дней		Снижение уровня ЩФ относительно верхней границы нормы	
>50% в течение 30 дней			>50% в течение 180 дней		+2
–			<50% в течение 180 дней		+1
Недостаточно информации или отсутствие динамики			Недостаточно информации или отсутствие динамики		+0
Ухудшение или <50% улучшения в течение 30 дней			–		–1

Сопутствующая терапия:

- пациент не принимал никаких сопутствующих препаратов: +0
- время развития реакции совпадает с приемом препаратов, гепатотоксичность которых не описана: –1
- время развития реакции совпадает с приемом препаратов с описанными гепатотоксичными свойствами: –2
- роль сопутствующего препарата в развитии реакции доказана: –3
- нет данных: +0

Другие причины поражения печени:

- исключены: +2
- «возможны» или «не исследованы»: от –2 до +1
- вероятны: –3

Информация о гепатотоксичности препарата:

- реакции не известны: +0
- реакции опубликованы, но не внесены в инструкцию к препарату: +1
- реакции внесены в инструкцию к препарату: +2

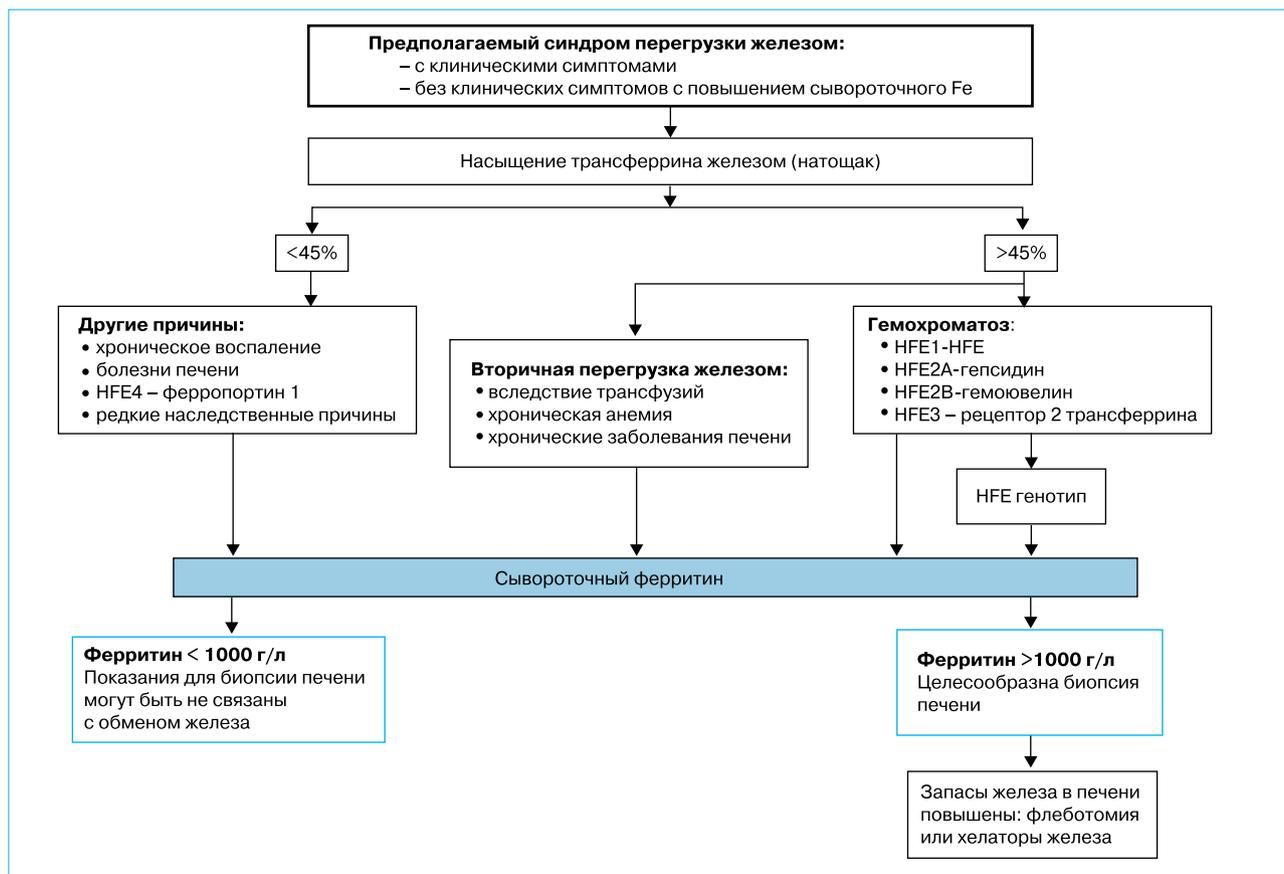
Ответ при повторном назначении препарата:

- положительный: +3
- сходный: +1
- отрицательный: -2
- нет данных или данные невозможно интерпретировать: +0
- или наличие изменений в лабораторных тестах, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью:
 - да: +3
 - нет: -3
 - не известно: 0

Интерпретация: 0 баллов и меньше – связь с приемом препарата исключена; 1–2 балла – связь маловероятна; 3–5 баллов – связь возможна; 6–8 – связь вероятна; >8 – связь с приемом препарата определенная или высоковероятна

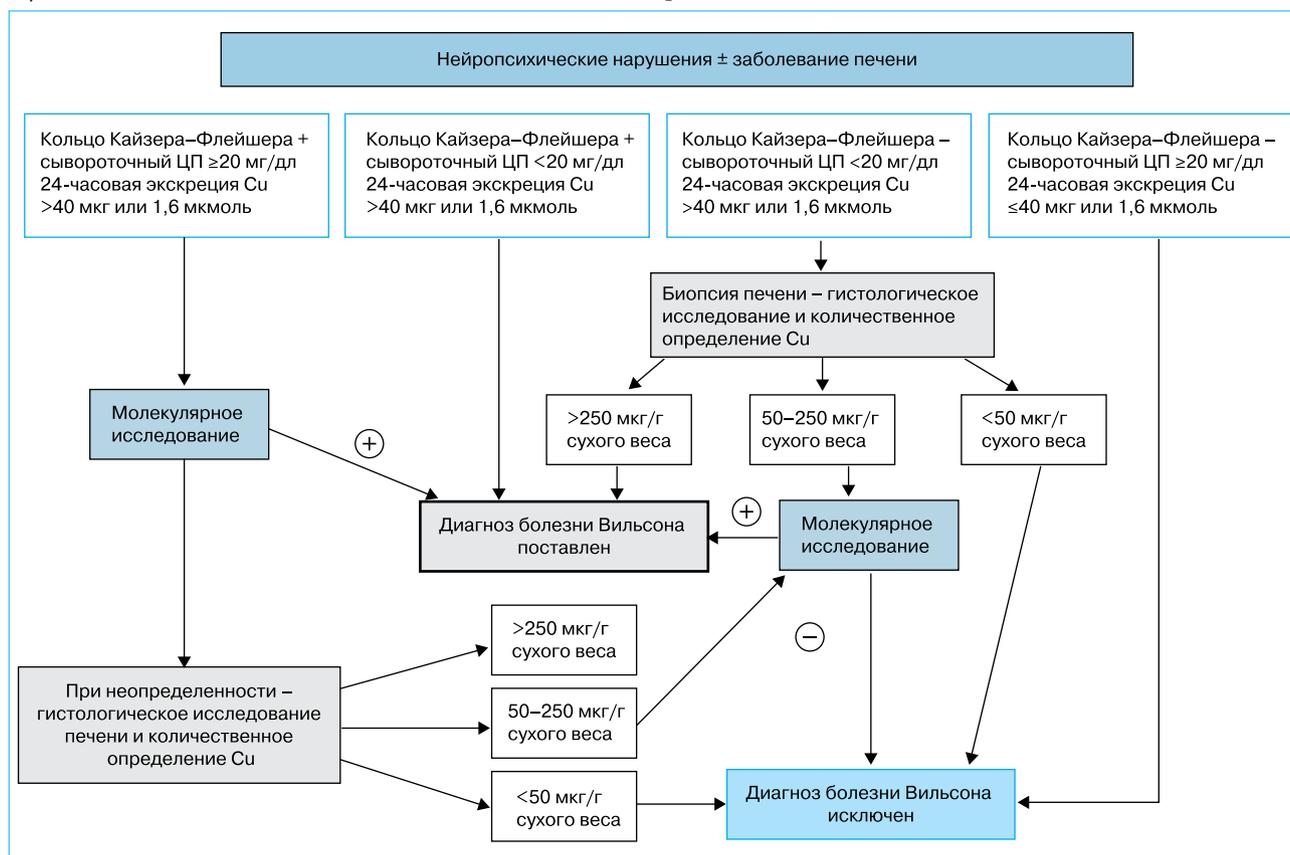
http://en.wikipedia.org/wiki/CIOMS/RUCAM_scale
 Калькулятор <http://farmacologiaclinica.info/scales/CIOMS-RUCAM/>

Приложение 9. Предполагаемый синдром перегрузки железом: план обследования пациента



Gastroenterology and Hepatology: a clinical handbook. Ed. by NJ Talley, I Segal, MD Weltman, 2008 [16]

Приложение 10. План обследования пациента с подозрением на болезнь Вильсона



Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update Eve A. Roberts and Michael L. Schilsky, *Hepatology*, June 2008 [18]
 Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – Т. 19, № 5. – С. 6 [5]

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 286 с.
1. *Abdurakhmanov D.T. Chronic hepatitis B and D. – M.: GEOTAR-Media. – 2010. – 286 p.*
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – Изд. 2-е, испр. и доп. – 2005. – 536 с.
2. *Liver diseases and biliary tracts: the manual for physicians / ed. V.T. Ivashkin. – 2 ed corr. rev. – 2005. – 536 p.*
3. Буеверов А.О., Маевская М.В. Лечение алкогольной болезни печени: Методические рекомендации для студентов медицинских вузов, слушателей курсов повышения квалификации, практикующих врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Изд-во «Планида», 2011. – 24 с.
3. *Buyeverov A.O., Mayevskaya M.V. Treatment of alcoholic liver disease: Guidelines for students of high medical schools, postgraduate students, general practitioners / ed. V.T. Ivashkin. – M.: Publishing house «Planida», 2011. – 24 p.*
4. Герман Е.Н., Люсина Е.О., Маевская М.В., 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.
4. *German Ye.N., Lyusina Ye.O., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Principles of management of patients with asymptomatic elevation of serum aminotransferases activity (Clinical case) // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 21, N 1. – P. 63–68.*
5. Диагностика болезни Вильсона: Методические рекомендации // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – Т. 19, № 5. – С. 78–88; № 6. – С. 55–64.
5. *Diagnostics of Wilson disease: Guidelines // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2009. – Vol. 19, N 5. – P. 78–88; N 6. – P. 55–64.*
6. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: Методические рекомендации для студентов медицинских вузов, слушателей курсов повышения квалификации, практикующих врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 32 с.
6. *Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: Guidelines for students of medical high schools, postgraduate students, general practitioners. – M.: MEDpress-inform, 2012. – 32 p.*
7. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. – М.: Изд. Дом «М-Вести», 2011. – 112 с.
7. *Ivashkin V.T., Buyeverov A.O. Autoimmune liver diseases in practice of clinician. – M.: Publishing house «M-Vesti», 2011. – 112 p.*
8. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. – М.: Литтерра, 2007. – 176 с.
8. *Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V. Alcoholic and viral liver diseases. – M.: Litterra, 2007. – 176 p.*
9. Маевская М.В. У пациента HBsAg. Тактика действий врача // Фарматека. – 2007. – Т. 137, № 2. – С. 40–46.
9. *Mayevskaya M.V. Patient with HBsAg. Medical approach // Farmateka. – 2007. – Vol. 137, N 2. – P. 40–46.*

10. *Маевская М.В., Федосына Е.А.* Лечение осложнений цирроза печени: Методические рекомендации для студентов медицинских вузов, слушателей курсов повышения квалификации, практикующих врачей / Под ред. *В.Т. Ивашкина*. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 32 с.
10. *Maevskaya M.V., Fedos'yina Ye.A.* Treatment of complications of liver cirrhosis: Guidelines for students of medical high schools, postgraduate students, general practitioners / Ed. *V.T. Ivashkin*. – M.: MEDpress-inform, 2012. – 32 p.
11. *Andres T. Blei, Juan Cordoba.* Practice guidelines for hepatic encephalopathy // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96, N 7. – P. 1968–1976.
12. *Drapkina O.M. Ivashrin V.T.* Liver disease structure explored in Russian Federation national-wide DIREG-L-01903 study for non-alcoholic fatty liver disease screening. 46-th annual meeting of the European Association for the study of the liver. Berlin. Germany. March 30 – April 3, 2011. Poster Presentations. Session Title: Category 10b: Fatty Liver Disease: Clinical Presentation Date: 01 APR, 2011.
13. EASL Clinical practice guidelines on the management of chronic hepatitis B // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 55. – P. 245–264.
14. EASL Clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264.
15. *Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.* Minimal state : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, published 2000-06-08 Patent number TX0005228282.
16. *Gastroenterology and hepatology: A clinical handbook / Eds. N.J. Talley, I. Segal, M.D. Weltman*, 2008.
17. *Michael P. Manns, Albert J. Czaja, James D. Gorman et al.* Diagnosis and management of autoimmune hepatitis, AASLD Practice Guidelines, 2010 <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/AIH2010.pdf>.
18. *Roberts E.A., Schilsky M.L.* Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update AASLD Practice Guidelines // *Hepatology.* – 2008, June. – P. 2089–2111.