

УДК [616.153.1:577.152]-008.61-07

Принципы ведения пациента с бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз

(Клиническое наблюдение)

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

(ГОУ ВПО «1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава»)

Principles of management of patient with asymptomatic elevation of serum aminotransferases

(Clinical case)

Ye.N. German, M.V. Mayevskaya, Ye.O. Lyusina, V.T. Ivashkin

Цель публикации. Отсутствие четких практических рекомендаций по ведению пациентов с бессимптомным повышением сывороточных аминотрансфераз может вызывать затруднения у практикующих врачей. Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует тактику ведения таких пациентов.

Основное содержание. Пациент Д. обратился в клинику в июле 2010 г. Поводом для госпитализации послужили изменения в биохимических тестах крови при отсутствии жалоб и клинических проявлений. Из анамнеза известно: пациент не курит, употребление лекарственных средств и алкоголя категорически отрицает. При осмотре обращало внимание, что госпитализированный избыточного питания (ИМТ 31 кг/м²).

Целью обследования было определение причины повышения активности сывороточных аминотрансфераз, а также определение тактики дальнейшего ведения. На основании данных проведенного обследования был диагностирован неалкогольный стеатогепатит, успешно леченный комбинацией метформина и урсодезоксихолевой кислоты.

Заключение. Оценивая представленное клиническое наблюдение можно сделать вывод об отсутствии строгой ассоциации между отложением жира в подкожно-жировой клетчатке и выраженностью стеатоза печени. Следовательно, неалкогольный стеатогепатит всегда нужно включать в дифферен-

The aim of publication. Absence of clear practical guidelines on management of patients with asymptomatic elevation of serum aminotransferases can cause difficulties for general practitioners. Presented clinical case illustrates management approach in such cases.

The basic contents. Patient D. has admitted to the clinic in July, 2010 for changes blood biochemistry at absence of any symptoms or clinical signs. According to past history it was known: the patient is non-smoker, absolutely denies use of pharmaceuticals and alcohol abuse. At physical examination excessive body weight (BMI of 31 kg/m²) drew attention.

The aim of investigation was definition of the cause of elevation of serum aminotransferases activity, and assessment of approach to further management. According to the data of carried out investigation the non-alcoholic steatohepatitis has been diagnosed, that was successfully treated by combination of metformin and ursodeoxycholic acid.

Conclusion. Estimating the submitted clinical case it is possible to conclude, that there is no strict association between accumulation of subcutaneous fat and severity of liver steatosis. Hence, non-alcoholic steatohepatitis always should be included in differential diagnostic range of search in patients with asymptomatic elevation of serum aminotransferases. For treatment of non-alcoholic steatohepatitis it is rational to use as drugs of

Герман Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, врач отделения гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней 1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация для переписки: turtle2@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1

циально-диагностический поиск у пациентов с бессимптомным повышением уровня сывороточных аминотрансфераз. В качестве препаратов выбора для лечения неалкогольного стеатогепатита целесообразно использовать метформин (коррекция инсулинорезистентности) и урсодезоксихолевую кислоту (антиоксидантные свойства).

Ключевые слова: сывороточные аминотрансферазы, бессимптомное течение, план обследования, неалкогольный стеатогепатит.

На протяжении многих лет биохимическое исследование крови, с определением активности сывороточных аминотрансфераз — *аланиновой* (АлАТ) и *аспарагиновой* — (АсАТ) является скрининговым рутинным методом диагностики заболеваний печени. Однако обнаружение в сыворотке крови пациента повышения активности этих ферментов при отсутствии жалоб и клинических проявлений заболевания, а также дальнейшая диагностическая тактика часто представляют трудную и актуальную проблему для практикующих врачей.

В настоящий момент АлАТ и АсАТ — наиболее достоверные маркёры повреждения паренхимы печени. АлАТ — внутриклеточный фермент из группы аминотрансфераз, катализирующих взаимопревращения аминокислот и кетокислот путем переноса аминогруппы. Он катализирует обратимую реакцию переноса аминогруппы аланина на α -кетоглутаровую кислоту с образованием пировиноградной и глутаминовой кислот. Переаминирование происходит в присутствии кофермента — пиридоксальфосфата — производного витамина В₆. Нужно отметить, что процесс переаминирования не является специфическим для печени, он происходит и в других органах, но с меньшей интенсивностью. Наиболее высокая активность АлАТ выявляется в печени и почках, меньшая — в сердце, скелетной мускулатуре, поджелудочной железе, селезенке, легких, эритроцитах. В гепатоцитах АлАТ локализуется главным образом в цитозольной фракции. Высвобождение ее в кровь происходит при нарушениях внутренней структуры гепатоцитов и повышении проницаемости клеточных мембран.

АсАТ содержится в тканях сердца, печени, почек, скелетной мускулатуры, нервной ткани и в меньшей степени — в поджелудочной железе, селезенке и легких. В клетках она представлена двумя изоферментами — митохондриальным и цитоплазматическим, около $\frac{1}{3}$ общей внутриклеточной активности АсАТ локализуется в цитоплазме клеток, $\frac{2}{3}$ — в митохондриях.

Таким образом, АлАТ в сравнении с АсАТ рассматривается как наиболее специфичный маркёр при заболеваниях печени за счет распо-

ложения преимущественно в цитозоле гепатоцитов [9].

Key words: serum aminotransferases, asymptomatic course, investigation plan, non-alcoholic steatohepatitis.

ложения преимущественно в цитозоле гепатоцитов [9].

Повышение активности сывороточных аминотрансфераз, помимо повреждения печени, может быть следствием различных причин, в том числе интенсивных физических нагрузок, резкого похудения, гемолиза, целиакии и т. д. [6]. Следовательно, все эти состояния должны включаться в круг дифференциального диагноза при обращении к врачу пациентов с изолированным повышением уровня АлАТ и АсАТ. Принимая во внимание отсутствие четких рекомендаций по ведению подобных пациентов, данная клиническая ситуация может вызывать затруднения у практикующих врачей либо приводить к механическому назначению различных лекарственных препаратов, как правило, из группы так называемых «гепатопротекторов» без проведения диагностического поиска. Приводим наблюдение.

Пациент Д., 24 лет, обратился в Клинику пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии и гепатологии в июле 2010 г. При поступлении жалоб активно не предъявлял, поводом для госпитализации послужили изменения в биохимических показателях крови. Из *анамнеза заболевания* известно, что после перенесенного острого респираторного заболевания некоторое время стал отмечать слабость и утомляемость, что послужило причиной обращения к врачу и проведения клинического и биохимического анализов крови. Установлено повышение активности АлАТ и АсАТ, назначены эссенциальные фосфолипиды без уточнения причины выявленных изменений. Проводимое лечение не оказало существенного эффекта, что вынудило обратиться в названную клинику. Данные *анамнеза жизни*: больной не курит, употребление алкоголя, психоактивных веществ, каких-либо лекарственных препаратов отрицает, аллергологический анамнез не отягощен.

Таким образом, на этапе анализа истории заболевания и истории жизни пациента в случае выявленной у него повышенной активности сывороточных аминотрансфераз врачу в процессе диагностического поиска потребовалось обратить особое внимание на наследственность (метаболи-

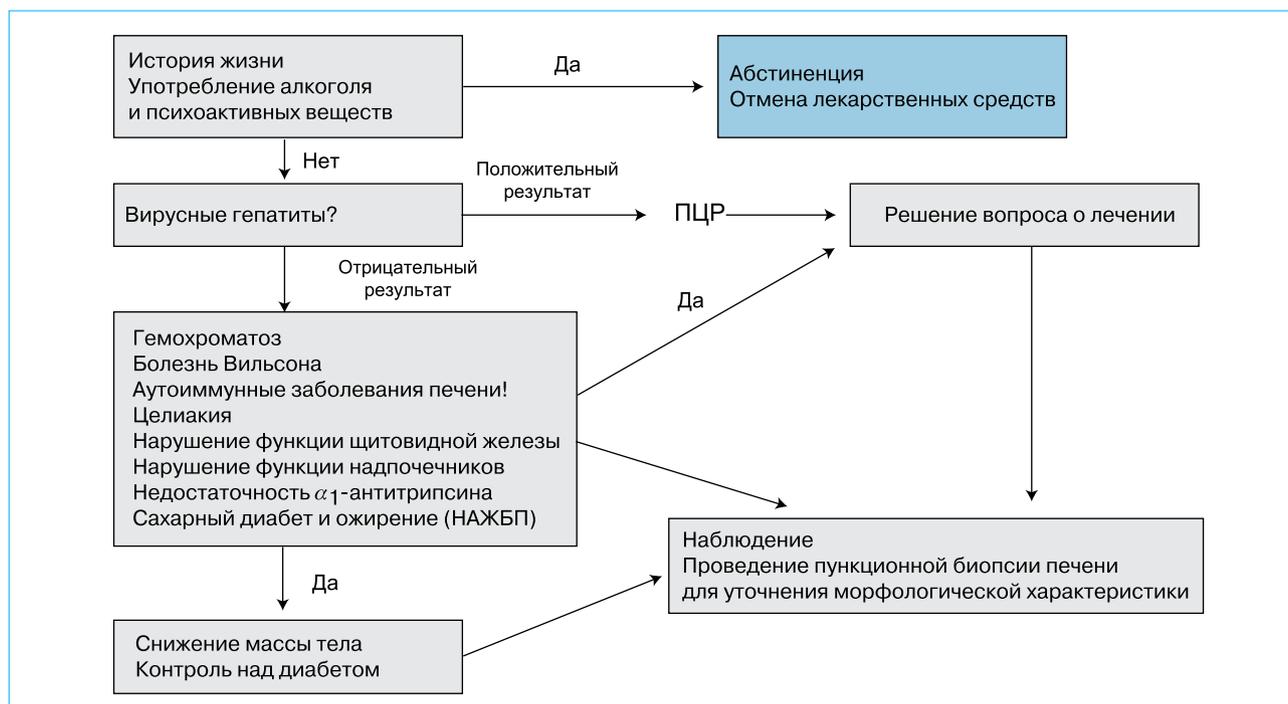


Рис. 1. Алгоритм ведения пациента при повышении активности сывороточных аминотрансфераз [4]

ческие заболевания печени, такие как гемохроматоз, болезнь Вильсона и т. д.), прием любых лекарственных препаратов, витаминов, пищевых и альтернативных добавок, лекарственных растений, наркотиков, алкоголя, незарегистрированных либо запрещенных медикаментов. Важно также было иметь точную информацию о том, были ли в прошлом гемотрансфузии цельной крови или ее препаратов [9], выяснить, наблюдались ли изменения в биохимических тестах в прошлом.

Результаты физикального исследования. Состояние удовлетворительное. Пациент повышенного питания — ИМТ 31 кг/м² (рост 186 см, масса тела 106 кг), окружность живота 104 см. Над легкими звук ясный, легочный, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца отчетливые, ритм правильный. ЧСС 72 удара в минуту, АД 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, на момент осмотра безболезненный. Размеры печени по Курлову: 10–8–7 см. Селезенка не увеличена.

Учитывая данные анамнеза (сохраняющиеся на протяжении 6 мес изменения в биохимических параметрах), результаты проведенного осмотра, отсутствие указаний на определенный этиологический фактор, установлен предварительный диагноз: хронический гепатит неуточненной этиологии.

Лабораторные данные. Клинический анализ крови: Нб 135 г/л, эр. $4,7 \times 10^{12}/л$, л. $5,2 \times 10^9/л$, тр. 342 000, СОЭ 8 мм/ч, лейкоцитарная формула не изменена. При биохимическом исследовании вновь зафиксировано повышение активности АлАТ в 3 раза, АсАТ в 1,5 раза. Остальные показатели — натрий, калий, альбумин, глюкоза, креатинин,

общий билирубин, *гамма-глутамилтранспептидаза* (ГГТП), щелочная фосфатаза — в пределах нормы.

Инструментальное обследование. При УЗИ органов брюшной полости обращало внимание увеличение печени, ее паренхима имела признаки выраженного стеатоза.

Принимая во внимание отсутствие жалоб и четкого этиологического фактора заболевания, дифференциально-диагностический поиск проводился среди состояний, предполагающих бессимптомное повышение активности аминотрансфераз.

В настоящее время четкие рекомендации по ведению таких пациентов не разработаны, однако целесообразно придерживаться следующего плана (рис. 1). Согласно алгоритму обследования при бессимптомном повышении активности сывороточных аминотрансфераз, алкогольную и лекарственную природу заболевания у пациента Д. можно исключить на основании данных анамнеза (употребление алкоголя, каких-либо медикаментов и т. п. категорически отрицает). Вирусная природа заболевания также исключена в связи с отсутствием в сыворотке крови антител к вирусу гепатита С и отрицательным тестом на HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В). Определявшийся методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) тест на РНК вируса гепатита С также оказался отрицательным. Повреждения печени в результате нарушения обмена железа и меди отвергнуты на основании нормальных показателей железа, ферритина и трансферрина сыворотки крови, нормального уровня церулоплазмينا, свободной

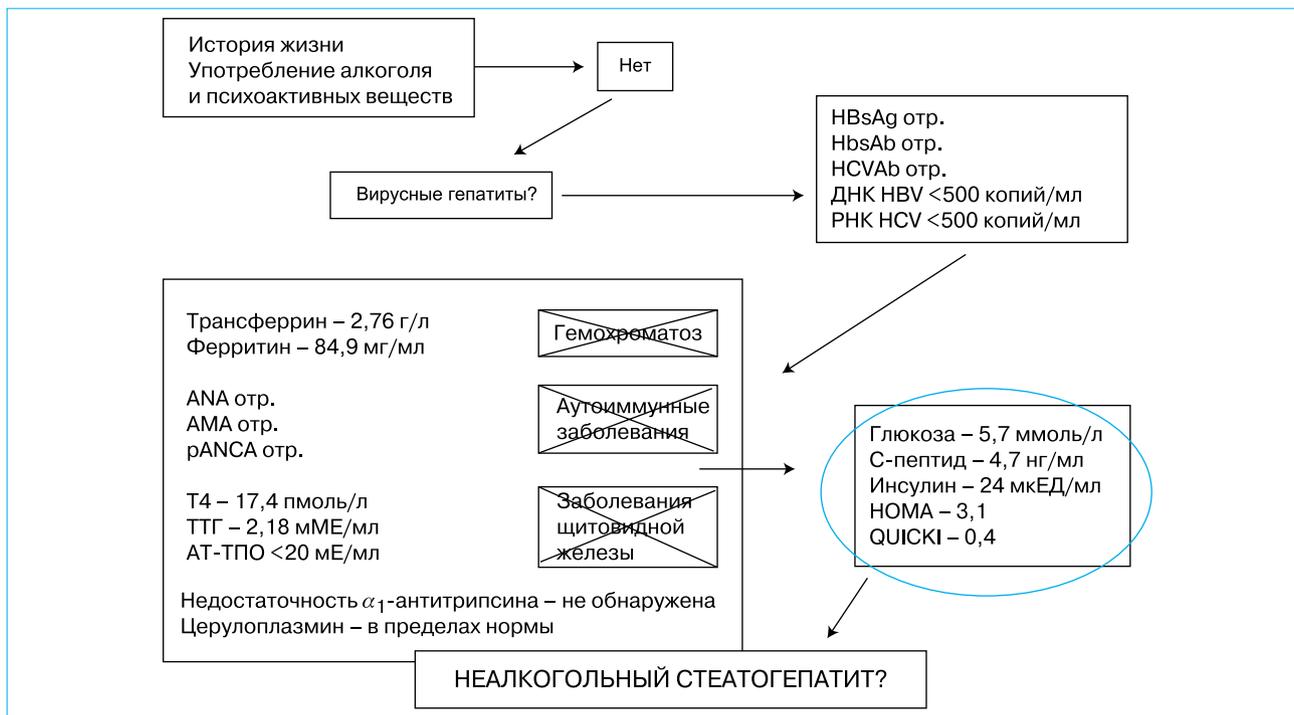


Рис. 2. Данные обследования пациента Д. согласно алгоритму ведения больных при выявлении повышенной активности сывороточных аминотрансфераз

меди и суточной экскреции меди с мочой. Уровень α_1 -антитрипсина также не выходил за пределы нормы. Данных за аутоиммунный гепатит не получено в связи с отсутствием в крови таких аутоантител, как антиядерный фактор, антитела к гладкой мускулатуре, антитела к печеночно-почечным микросомам 1-го типа.

Следует помнить о возможности повышения активности сывороточных аминотрансфераз у пациентов с нарушением функции щитовидной железы, в частности с гипотиреозом. *Тиреотропные гормоны* (ТТГ) оказывают разнообразное влияние на печень, включая стимуляцию ферментов, регулирующих липогенез и липолиз, а также окисление. В длительных проспективных исследованиях показано, что гипотиреоз ассоциируется с гиперхолестеринемией в сыворотке крови и повышением концентрации *липопротеинов низкой плотности* (ЛПНП). Главный механизм этого феномена – пониженный клиренс холестерина как результат уменьшения количества рецепторов ЛПНП [1]. Однако у наблюдавшегося больного уровень ТТГ также находился в пределах нормы. Данные, полученные в ходе проведенного обследования, представлены на рис. 2.

Учитывая, что у пациента Д. ИМТ составляет 31 кг/м², а объем талии – 104 см, принято решение о включении в дифференциально-диагностический поиск *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП) с изучением критериев инсулинорезистентности и расчетом НОМА (норма <2,77) [2] и QUICKI (норма +/- 0,07) [1, 2, 10]: значения этих тестов оказались повышенными (см. рис. 2). Высокие показатели сывороточных ами-

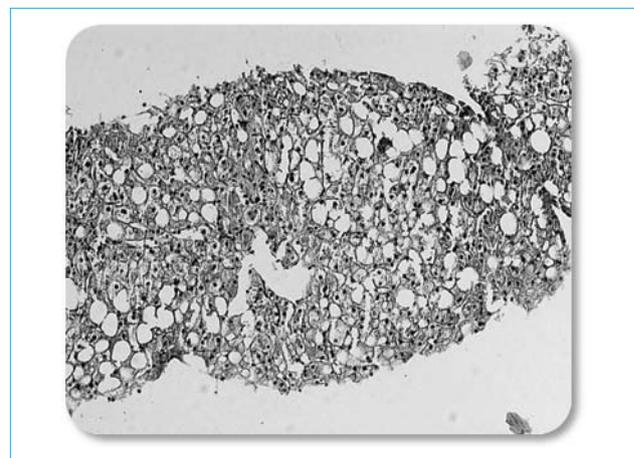


Рис. 3. Морфологическая картина ткани печени пациента Д.

Диффузная крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Печеночная клетка заполнена крупными каплями жира (66% клеток). Портальные тракты склерозированы, несколько утолщены, отмечаются скопления гистиоцитарных и лимфоидных элементов

нотрансфераз у пациента Д. послужили основанием для предполагаемого диагноза *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ). С целью его верификации была выполнена биопсия печени (рис. 3). При гистологическом исследовании ($\times 200$) выявлена диффузная крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (66% клеток). Оценка морфологической картины проводилась по гистологической классификации E. Brunt.

Исходя из результатов обследования поставлен диагноз: неалкогольный стеатогепатит на фоне

Таблица 1

Критерии оценки гистологической активности неалкогольного стеатогепатита по E. Brunt

Степень активности	Стеатоз	Баллонная дистрофия	Воспаление
1-я (мягкий НАСГ)	<33–66% крупнокапельный	Минимальная, в 3-й зоне ацинуса	Лобулярное – рассеянная или минимальная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами Портальное – отсутствует или минимальное
2-я (умеренный НАСГ)	>33–66% крупно- и мелкокапельный	Умеренная, в 3-й зоне ацинуса	Лобулярное – умеренная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами Портальное – мягкое, умеренное
3-я (тяжелый НАСГ)	>66% крупно- и мелкокапельный	Доминирует в 3-й зоне ацинуса	Лобулярное – выраженная рассеянная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами Портальное – мягкое, умеренное, не активнее лобулярного

ПЯЛ – палочкоядерные лимфоциты.

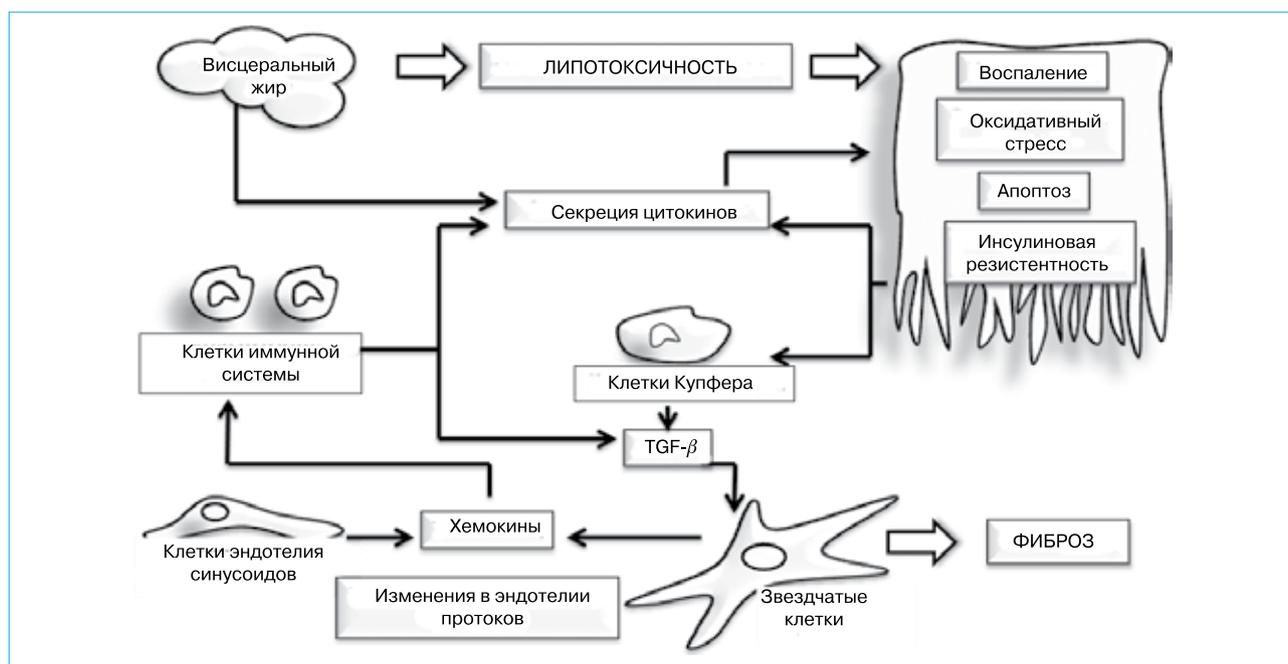


Рис. 4. Патогенетические механизмы развития НАЖБП

При ожирении увеличивается секреция жировой тканью хемокинов, которые способствуют макрофагальной инфильтрации и активации макрофагов. Активированные макрофаги продуцируют цитокины, негативно влияющие на чувствительность к инсулину

избыточной массы тела, 2-я степень гистологической активности по E. Brunt (табл. 1) [5].

Патогенетические механизмы НАЖБП основаны на запуске механизмов липотоксичности в сочетании с увеличенной секрецией провоспалительных цитокинов жировой тканью, что приводит к развитию воспаления, оксидативного стресса и индукции апоптоза гепатоцитов. Эти изменения влекут за собой активацию клеток Купфера, звездчатых клеток, клеток иммунной системы (в частности, макрофагов), что в конечном итоге приводит к активации синтеза коллагена и развитию фиброза, а затем и к формированию цирроза печени (рис. 4) [3, 7].

Для предотвращения этого процесса необходимо своевременное назначение лечения с воздействием на два основных фактора, участвующих в реализации заболевания, — на инсулиновую резистентность и оксидативный стресс. Соответственно лечебные мероприятия можно условно разделить на 2 группы: коррекция метаболических нарушений и непосредственное воздействие на ткань печени. Согласно Методическим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению неалкогольной жировой болезни печени, в качестве оптимальной можно рассматривать комбинацию препарата метформина (класс инсу-

Таблица 2
Урсодезоксихолевая кислота в лечении
неалкогольного стеатогепатита [10]

Активность	УДХК 30 мг/кг массы тела в сутки	Плацебо	p
АлАТ	-28%	-2%	0,001
АсАТ	-8%	+9%	0,001
ГГТП	-51%	+19%	0,001

Примечание. Рандомизированное двойное слепое исследование. Пациенты с гистологически доказанным НАСГ ($n=126$), курс лечения – 12 мес

линовых синсетайзеров) и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Метформин не оказывает воздействия на секрецию инсулина, улучшает тканевую чувствительность к нему и таким образом увеличивает захват глюкозы клетками печени и мышц [1, 2]. Применение УДХК, по данным исследования V. Ratzui и соавт. [10], эффективно в лечении НАСГ в дозе 30 мг/кг массы тела (длительность лечения – 12 мес) и приводит к достоверному снижению уровня aminотрансфераз и ГГТП (табл. 2).

Согласно разработанной схеме, пациенту Д. была назначена комбинация двух препаратов – метформин (Сиофор) в дозе 2000 мг/сут (20 мг/кг массы тела) и УДХК (Урсосан) в дозе 2000 мг/сут. При контроле уровня лабораторных показателей (рис. 5) отмечено снижение, а затем и полная нормализация сывороточных aminотрансфераз, что может свидетельствовать об эффективности проводимой терапии.

Заключение

Анализ представленного клинического наблюдения позволяет сделать следующие выводы.

Список литературы

1. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению // Фарматека. – 2003. – Т. 73, № 10. – С. 12–15.
2. Буевров А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // Клин. перспективы гастроэнтерол. – 2009. – № 1. – С. 3–9.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2010. – Т. 20, № 1. – С. 4–13.
4. AGA. Medical position statement: evaluation of liver chemistry tests // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123. – P. 1365.
5. Giboney P.T. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient // Am. Fam. Physician. – 2005. – Vol. 71, N 6. – P. 1105–1111.
6. Katz A., Nambi S.S. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85, N 7. – P. 2402–2410.
7. Loria P., Carulli L. Endocrine and liver interaction: the role of endocrine pathways in NASH // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 6, N 4. – P. 236–247.
8. Mendez-Sanchez N., Motola-Kuba D. Hypertransaminasemia and severe hepatic steatosis without inflammation // Ann. Hepatol. – 2003. – Vol. 2, N 4. – P. 183–185.
9. Pratt D.S., Kaplan M.M. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343, N 9. – P. 662–663.
10. Ratzui V., Zelber-Sagi S. Pharmacologic therapy of non-alcoholic steatohepatitis // Clin. Liver Dis. – 2009. – Vol. 13, N 4. – P. 667–688.

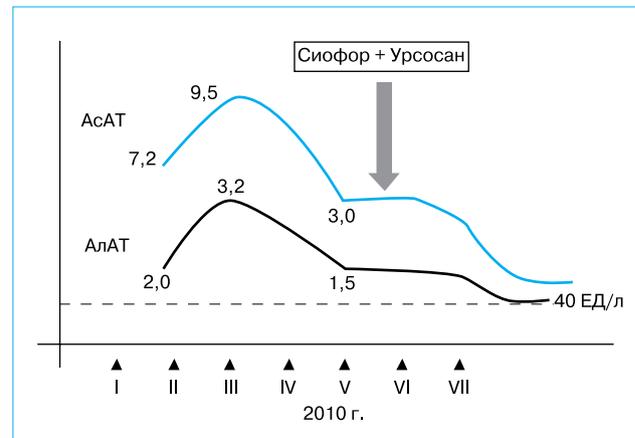


Рис. 5. Динамика лабораторных показателей пациента Д. на фоне лечения комбинацией метформина (Сиофор) и урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан)

Отсутствует строгая ассоциация между отложением жира в подкожно-жировой клетчатке и выраженностью стеатоза печени (ИМТ у пациента Д. 31 кг/м², при этом 66% гепатоцитов содержат включения жира). Следовательно, неалкогольный стеатогепатит всегда нужно включать в дифференциально-диагностический поиск у пациентов с бессимптомным повышением активности сывороточных aminотрансфераз. Необходима тщательная диагностика и коррекция этого состояния для предотвращения прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени [8].

В качестве препаратов выбора для лечения неалкогольного стеатогепатита целесообразно использовать метформин (коррекция инсулинорезистентности) и урсодезоксихолевую кислоту (антиоксидантные свойства). Данная комбинация показала высокую эффективность в лечении пациента Д., у которого диагностирован неалкогольный стеатогепатит, 2-я степень гистологической активности по E. Brunt.