



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ЦИТОЛИЗА

Виктор Маврутенков, Светлана Алифанова

Достаточно часто в практике врача выявление у пациента синдрома цитолиза наблюдается при обследовании по поводу различных заболеваний, проведении скрининга, регулярных медосмотров, а в некоторых случаях является случайной находкой. Пациенты могут не предъявлять каких-либо специфических жалоб в связи с заболеванием печени, и обнаружение цитолиза представляет для врача проблему с точки зрения трактовки результатов лабораторных исследований, дифдиагностики и проведения лечения до момента постановки окончательного диагноза [3]

Синдром цитолиза представляет собой клинико-лабораторный синдром, характеризующийся повышением уровней внутриклеточных ферментов трансаминаз (прежде всего АсАТ и АлАТ) в крови как неспецифической реакции клеток на действие повреждающих факторов, и проявляется на клеточном уровне их повреждением и гибелью.

С биохимической точки зрения АсАТ и АлАТ являются жизненно необходимыми ферментами для обеспечения углеводно-белкового обмена во всех активно функционирующих тканях организма, при этом наиболее высокая активность АлАТ и АсАТ

характерна для клеток печени. В норме постоянство концентрации трансаминаз в плазме крови отражает равновесие между их высвобождением вследствие физиологического апоптоза состарившихся клеток и элиминацией. Сущность процесса цитолиза заключается в разрушении мембраны клетки, внутриклеточные ферменты выходят из цитоплазмы клетки в межклеточную жидкость и затем проникают в кровь, при этом в крови становится возможным определение трансаминаз АсАТ и АлАТ.

Наиболее часто в клинической практике синдром цитолиза сигнализирует о поражении печени. Печень

является уникальным органом, недаром ее образно называют «центральной биохимической лабораторией». Ее основными функциями являются участие во всех видах обмена (белкового, жирового, углеводного), синтез факторов свертывания крови, синтез и экскреция желчи, участие в активации и разрушении гормонов (альдостерона, кортикостероидов, эстрогенов, тиреоидных гормонов и др.), ксенобиотическая активность (в отношении цитохрома Р450), обезвреживание аммиака, депонирование железа, витаминов (В₁₂, жирорастворимых А, D, E, K) и др.

Поэтому при тяжелых поражениях печени клинические проявления разнообразны и, зачастую, носят системный характер, т. к. не остается интактных органов и систем.

При этом на первый план могут выходить симптомы поражения других органов, что затрудняет клиническую диагностику и повышает диагностическую ценность лабораторных методов исследования. В связи с этим следует расширять диагностические возможности клинических лабораторий, т. к. в 70% случаев диагноз зависит от результатов лабораторных исследований, а нагрузка на них в современных условиях возрастает в среднем на 10% [1].

Следует помнить, что печень обладает колоссальным компенсаторным потенциалом и длительное время заболевание может клинически не проявляться, а печень «страдает молча». Клинические проявления печеночной недостаточности появляются тогда, когда до 4/5 объема печени уже не участвует в обеспечении ее основных функций. Таким образом, на ранних этапах заболевания печени лабораторные методы исследования оказывают неоценимую помощь в правильной постановке диагноза.

Поражение печени с развитием гепатита – диффузное заболевание печени различной этиологии, которое характеризуется печеночно-клеточным некрозом, воспалением и фиброзом портальных трактов. Одним из исходов хронических гепатитов является цирроз печени. Современная классификация хронических гепатитов предусматривает указание этиологии процесса, степени биохимической и гистологической активности и стадии процесса (степени выраженности фиброза в печени).

Причины развития гепатита и цирроза следующие:

- разрушающее действие гепатотропных вирусов при вирусных гепатитах различной этиологии;
- токсическое действие алкоголя;
- прием гепатотоксичных лекарств (психотропные средства, анаболические стероиды, контрацептивы, салицилаты, сульфаниламиды, антибиотики, иммунодепрессанты, противоопухолевые препараты, средства для наркоза);
- липотоксичность при неалкогольной болезни печени;
- нарушение секреции и транспорта желчных пигментов при холестатических заболеваниях;
- аутоиммунные процессы;
- болезни накопления – тизауризмозы (гемохроматоз, дефицит α 1-антитрипсина, болезнь Вильсона-Коновалова);
- наследственные и генетические нарушения;
- паразитарные заболевания;
- криптогенный гепатит и др.

Многообразии функций печени и разнообразный характер их нарушений при значительном спектре заболеваний исключает возможность ис-

пользования какого-либо одного надежного теста для адекватной характеристики функционального состояния органа. В каждой конкретной клинической ситуации необходимо использовать несколько диагностических тестов с последующей их правильной интерпретацией в соответствии с клинической картиной заболевания. В повседневной практике используются общепринятые клинические и биохимические тесты, такие как содержание билирубина, активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и др.

Традиционно по результатам клиничко-лабораторных исследований можно выделить так называемые клиничко-биохимические синдромы – цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности, мезенхимального воспаления.

В результате развития синдрома цитолиза или синдрома нарушения целостности гепатоцитов в плазме крови определяются повышенные уровни не только АлАТ и АсАТ, но и билирубина (за счет обеих фракций), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), альдолазы, α -глутатион-S-трансферазы, железа, витамина В12, глутамат-дегидрогеназы (ГлДГ), сорбит-дегидрогеназы (СДГ), орнитин-карбамоилтрансферазы (ОКТ). Последние три показателя, являясь печено-специфическими ферментами, тем не менее, в рутинную клиническую практику не внедрены. Наиболее часто в клинической практике в качестве маркеров синдрома цитолиза используется определение активности аминотрансфераз [3].

Аланин-аминотрансфераза (АлАТ) – цитоплазматический фермент, катализирует перенос аминогруппы от аланина на α -кетоглутарат с образованием пировиноградной кислоты и глутаминовой кислоты (в присутствии пиридоксальфосфата). Ее активность наиболее высока в печени, менее выражена – в сердце, скелетной мускулатуре, поджелудочной железе, селезенке, легких, эритроцитах. Учитывая тот факт, что данный фермент содержится в цитоплазме различных клеток, его уровень в крови возрастает при самых разных процессах, сопровождающихся гибелью клеток. При заболеваниях печени АлАТ является более специфичным маркером, чем АсАТ. Повышение показателя до 5 нормальных значений свидетельствует о минимальной активности процесса, в 5–10 раз –

об умеренной, более 10 раз – о высокой биохимической активности. При остром вирусном гепатите повышение АлАТ происходит еще до развития клинической картины в продромальный период. При безжелтушной форме уровень АлАТ в крови также повышается. При хронических гепатитах (особенно вирусном гепатите С) не всегда прослеживается корреляция между уровнями АлАТ/АсАТ и выраженностью морфологических изменений в печени (при высокой гистологической активности уровни аминотрансфераз могут оставаться в пределах нормальных значений) [3].

При подозрении на инфекционный генез синдрома цитолиза показано исследование маркеров гепатита. Подтверждение вирусной этиологии гепатитов возможно только по наличию специфических антител или антигенов. Инфицирование вирусом гепатита А (ВГА) подтверждается определением антител IgM к ВГА. Вирусный гепатит В подтверждается наличием HBsAg, при вирусном гепатите С (HCV) определяются антитела IgM и/или IgG к HCV, при вирусном гепатите Е (ВЕ) – антитела IgM к ВЕ. Показано также исследование антител VCA-IgM (желательно EBNA-IgG), анти-CMV-IgM (новорожденные, дети, реципиенты), анти-ВИЧ при подозрении на наличие соответствующих инфекций.

Диагностический поиск других причин поражения печени включает в себя дополнительное исследование таких параметров как: антинуклеарные антитела, антигладкомышечные антитела, уровни ферритина, меди, церулоплазмина, α 1-антитрипсина, глюкозы.

Так, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит сопровождаются повышением нуклеарного фактора (NF) и специфических антител – антинуклеарных (ANA), антимитохондриальных (AMA), антител к гладкомышечным клеткам (ASMA). Болезнь Вильсона-Коновалова, наследственное нарушение обмена меди, сопровождается рядом клинических и лабораторных изменений, а именно: снижением уровня церулоплазмина в крови и содержания меди в моче. Такое наследственное заболевание как снижение активности α 1-антитрипсина сопровождается низкими значениями этого фермента в сы-

воротке крови. Ряд паразитарных заболеваний можно заподозрить по увеличению эозинофилов в общем анализе крови, увеличению содержания иммуноглобулинов Е, определению специфических антител к паразитам в крови.

Аспартат-аминотрансфераза (АсАТ) – цитоплазматический фермент, катализирующий перенос аминогруппы от аспарагиновой кислоты на α - кетоглутарат с образованием щавелевоуксусной и глутаминовой кислот (в присутствии пиридоксальфосфата). Наиболее высокая активность выявляется в сердце, печени, скелетной мускулатуре, нервной ткани и почках, менее выражена в поджелудочной железе, селезенке, легких. В клетках АсАТ представлена митохондриальной (2/3) и цитоплазматической (1/3) фракциями. В миокарде у здоровых людей активность АсАТ примерно в 10 000 раз выше, чем в сыворотке крови. Так как АлАТ локализуется в цитоплазме, а АсАТ – преимущественно в митохондриях, то при заболеваниях печени АсАТ повышается в меньшей степени, чем АлАТ. В клинической практике наиболее часто показатель АсАТ используется при диагностике инфаркта миокарда у взрослых, как одного из ранних маркеров повреждения сердечной мышцы, однако специфичность его невысока. Уровень АсАТ в сыворотке крови возрастает через 6–8 ч. после начала болевого приступа, пик приходится на 18–24 ч., активность снижается на 4–5 день. Нарастание активности фермента в динамике может свидетельствовать о расширении очага некроза, вовлечении в патологический процесс других органов и тканей, например, печени.

Основные причины повышения АсАТ: инфаркт миокарда, острый ревмокардит, тромбоз легочной артерии, кардиохирургические вмешательства, ангиокардиография, тяжелый приступ стенокардии, травмы скелетных мышц, миопатии, острый панкреатит.

Причины «изолированного» повышения содержания АсАТ в плазме крови: до 5 норм – физиологическое повышение у новорожденных, иные гепатиты, панкреатит, макроэнзимемия; от 5 до 10 норм – инфаркт миокарда, травма, операция, миозиты, холестаза, хронический гепатит; более 10 – острый гепатит, печеночная недо-

статочность, краш (*crush*)-синдром, желтая тканевая гипоксия (возможно превышение в 100 раз!).

У детей диагностическая ценность уровня АсАТ прежде всего важна при дерматомиозитах. Легочная эмболия может приводить к повышению уровня АсАТ в 2–3 раза. Умеренное увеличение активности (в 2–5 раз от верхней границы нормы) отмечается при острых панкреатитах, повреждении мышц при значительных ушибах, а также при гангрене и гемолитических заболеваниях (активность АсАТ в эритроцитах примерно в 15 раз выше, чем в сыворотке крови, поэтому внутрисосудистый гемолиз эритроцитов вызывает повышение активности АсАТ). Следует отметить, что интенсивные мышечные упражнения с чрезмерной нагрузкой также могут вызвать переходящее увеличение активности АсАТ в сыворотке крови. Существуют определенные половые различия в уровне активности АсАТ, активность фермента в сыворотке крови у женщин несколько ниже, чем у мужчин.

В клинической практике для дифференциальной диагностики заболеваний печени и миокарда (мышечной ткани) используется коэффициент де Ритиса (соотношение АсАТ к АлАТ), который в норме равен 0,91–1,75. При болезнях печени преимущественно повышается АлАТ, этот коэффициент снижается до 0,2–0,5. При патологии сердца, напротив, повышение АсАТ преобладает и коэффициент де Ритиса повышается. Однако для точной дифференциальной диагностики этот простой показатель непригоден, так как нередко при алкогольном поражении печени (алкогольный гепатит, цирроз печени) и неалкогольной жировой болезни печени также преобладает повышение АсАТ и коэффициент де Ритиса составляет 2,0–4,0 и более.

В тяжелых случаях поражения печени, обычно в терминальной стадии печеночной недостаточности, активность ферментов плазмы крови может оказаться нормальной или даже сниженной вследствие резкого нарушения синтеза ферментов гепатоцитами. При этом нередко наблюдается так называемая билирубин-ферментативная диссоциация: нормальный или сниженный уровень активности АлАТ и АсАТ и повышение уровня билирубина.

Помимо обнаружения высоких уровней АлАТ и АсАТ для дифференциальной диагностики основных синдромов поражения печени в ряде случаев показано определение активности других ферментов.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) катализирует обратимую реакцию окисления L-лактата в пируват. ЛДГ – цитоплазматический цинксодержащий фермент, обнаруживающийся практически во всех органах и тканях человека, концентрация его внутри клеток намного выше, чем в сыворотке крови. Наибольшая активность отмечается в почках, печени, сердце, скелетных мышцах, поджелудочной железе, клетках крови (разные ткани различаются по изоферментному составу ЛДГ). В тканях с преимущественно аэробным обменом веществ (сердце, мозг, почки) наибольшей ЛДГ-активностью обладают изоферменты ЛДГ1 и ЛДГ2. В легочной ткани – ЛДГ3. В тканях с выраженным анаэробным обменом веществ (печень, скелетные мышцы) преобладают изоферменты ЛДГ4 и ЛДГ5. В сыворотке крови здорового человека постоянно обнаруживаются все пять изоферментов ЛДГ. Имеется закономерность в отношении активности изоферментов ЛДГ: активность ЛДГ2 > ЛДГ1 > ЛДГ3 > ЛДГ4 > ЛДГ5.

При патологии клиническое значение имеет определение именно изоферментов ЛДГ. У детей сывороточная активность фермента выше, чем у взрослых, а с возрастом активность ЛДГ снижается. Повышенная активность ЛДГ в физиологических условиях наблюдается после интенсивных физических нагрузках, у новорожденных детей, у беременных женщин. При патологии повышение ЛДГ может наблюдаться при инфаркте миокарда, умеренное увеличение отмечается при миокардитах и сердечной недостаточности с застойными явлениями в печени. Практически все случаи выраженного гемолиза вызывают повышение ЛДГ. Умеренное повышение ЛДГ наблюдается при заболеваниях печени (менее выражено, чем повышение аминотрансфераз), а также примерно у трети пациентов с заболеваниями почек, особенно при наличии тубулярного некроза или пиелонефрита. Повышение уровня ЛДГ в сыворотке крови обнаруживается у большинства пациентов со злокачественными заболеваниями. Особенно высокие величины активности фер-

мента связаны с болезнью Ходжкина и злокачественными заболеваниями брюшной полости и легких. Умеренное повышение ЛДГ наблюдается при лейкемии. Увеличенные концентрации фермента находят у пациентов с прогрессивной мышечной дистрофией. Повышенные уровни ЛДГ отмечают при легочной эмболии.

Альдолаза. Активность альдолазы (фруктозо-1,6-дифосфат-альдолазы) повышается при многих патологических состояниях, сопровождающихся повреждением и разрушением клеток. Наибольшей специфичностью при повреждении гепатоцитов обладает изофермент альдолазы типа В, поскольку в организме он содержится только в печени и в норме в крови не определяется. Однако в рутинную клиническую практику определение альдолазы и ее изоферментов до настоящего времени не включено.

Альфа-глутатион-S-трансфераза – фермент системы глутатиона. В клиническую практику определение его активности до настоящего времени также практически не внедрено, несмотря на то, что диагностическая ценность этого маркера цитолиза существенно выше, чем у аминотрансфераз.

Уровень сывороточного железа может быть повышен при синдроме цитолиза, так как железо депонируется в гепатоците. Если его уровень повышен одновременно с повышением аминотрансфераз, то это может свидетельствовать о развитии цитолитического синдрома. Если же отмечается повышение сывороточного железа при нормальном уровне аминотрансфераз, то необходимо искать другую причину – первичный гемохроматоз, перегрузка железом и др. В этой ситуации необходимо дополнительно исследовать феррокинетику (показатели трансферрина, ферритина, ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки крови), рассчитать коэффициент насыщения трансферрина железом, при необходимости показано морфологическое исследование печени.

Отдельное место занимает макроэнзимемия – редкое и крайне сложное для дифференциальной диагностики состояние, при котором происходит комплексообразование молекул того или иного фермента с иммуноглобулинами или небелковыми веществами. Описаны клинические наблюдения макро-КФК-емии, макро-ЛДГ-емии,

макро-АсАТ-емии, макро-ГТТ-емии, макроамилаземии [2]. Крайне редко в крови циркулирует макрощелочная фосфатаза. Реже диагностируют другие макроэнзимемии.

Макроэнзимемии сложны для диагностики и дифференциальной диагностики, но при установлении правильного диагноза исключают необходимость сложных, часто инвазивных методов диагностики и обоснованного лечения. Так, макроамилаземия может стать причиной необоснованной диагностики патологии поджелудочной железы. Некоторые другие макроэнзимемии создают иллюзию патологии печени, что вынуждает врача и пациента проводить ненужные лечебно-диагностические мероприятия [1].

NB! В любом случае выявления синдрома цитолиза недопустима постановка диагноза без исключения всех вероятных причин

Наиболее часто макро-АсАТ-емии выявляются случайно у здоровых детей и взрослых, однако она может быть ассоциирована с аутоиммунными заболеваниями (ревматоидным артритом, моноклональной гамма-патией), с целиакией, специфической иммунотерапией, сепсисом и др. [9]. Выделяют макроэнзимемии двух типов. При I типе конъюгатом фермента являются иммуноглобулины. В случае макро-АсАТ-емии чаще происходит комплексообразование IgG с цитоплазматической фракцией АсАТ, а IgM с митохондриальной его фракцией. В этих случаях АсАТ играет роль «мишени» для иммуноглобулинов при сходстве АсАТ с каким-либо антигеном (молекулярная мимикрия). При II типе ферменты ассоциируются с различными плазменными факторами (липопротеины, лекарства, обрывки клеточных стенок и др.) или образуются в результате самополимеризации [8].

Макро-АсАТ-емия – доброкачественное состояние, при котором уровни АсАТ могут быть высокими и варьировать в различных пределах, иногда спонтанно нормализуясь, иногда носят семейный характер [7].

В настоящее время существует несколько методов выявления макроэнзимов в крови. В основе всех методов лежит выявление отличий молекулы макрофермента от молекулы обычного фермента. Некоторые из этих методов являются прямыми, т. е. такими,

которые позволяют непосредственно определить присутствие в крови ферментного комплекса, имеющего гораздо более высокий молекулярный вес, чем молекула нормального фермента. В основу прямого метода положено разделение белков сыворотки по молекулярному весу. Другие же методы являются непрямыми, так как выявление макроэнзима в крови проводится не путем выявления самого ферментного комплекса, а основываются на выявлении какого-либо из свойств макроэнзима. Прямые тесты имеют большее диагностическое значение и влекут за собой меньше технических и диагностических ошибок [1].

Следует, однако, отметить, что в рутинной клинической практике использование методов выделения макро-

энзимов в настоящее время не используется из-за крайне сложных в техническом плане методик. Кроме того, для некоторых вариантов макроэнзимемии, например для макро-АсАТ-емии, методы разделения макро-АсАТ-комплексов в настоящее время неизвестны [10].

Таким образом, при диагностированном синдроме гипер АлАТ/АсАТ алгоритм дальнейшей дифференциальной диагностики должен включать следующие действия:

- определение уровня ЛДГ и КФК для дифференциальной диагностики повреждений печеночных клеток и клеток мышечных тканей;
- определение уровней ГТТ и ЩФ для дифференциальной диагностики синдромов цитолиза и холестаза;
- определение уровня билирубина и его фракций;
- определение протромбинового времени (индекса)/фибриногена для диагностики нарушений синтетической функции печени, прежде всего, влияющих на систему гемостаза.

В любом случае выявления синдрома цитолиза необходимо проведение качественной дифференциальной диагностики, недопустима постановка диагноза без исключения всех вероятных причин цитолиза.

Перечень литературы находится в редакции.

