

Синдром цитолиза в практике врача первичного звена

Цель. Изучение основных причин повышения уровня аминотрансфераз в практике врача первичного звена.

Материал и методы. Проведен анализ научной литературы при помощи поисковой системы PubMed и научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU с использованием ключевых слов: "синдром цитолиза", "аминотрансферазы", "гипертранфераземия", "повышение аланинаминотрансферазы", "повышение аспартатаминотрансферазы". На основе поиска литературы проанализированы и систематизированы данные о наиболее часто встречающихся причинах синдрома цитолиза в клинической практике и представлен пошаговый алгоритм диагностического поиска.

Результаты. В клинической практике синдром цитолиза можно обнаружить как среди пациентов с имеющимися на момент обследования жалобами со стороны органов пищеварения, так и у бессимптомных пациентов (случайная диагностическая находка при профилактическом медицинском осмотре).

Заключение. Для определения тактики ведения пациента с синдромом цитолиза необходимо проведение четкой и точной верификации этиологического фактора, порой требующего длительного времени, рутинных дорогостоящих лабораторных и инструментальных методов исследования.

Ключевые слова: синдром цитолиза, аминотрансферазы, гипертранфераземия, повышение аланинаминотрансферазы, повышение аспартатаминотрансферазы.

Отношения и деятельность: нет.

Для цитирования: Ливзан М. А., Гаус О. В., Лисовский М. А. Синдром цитолиза в практике врача первичного звена. *Первичная медико-санитарная помощь.* 2025;2(1):41-52. doi: 10.15829/3034-4123-2025-41. EDN UBVBOQ

Ливзан М. А.,
Гаус О. В.*,
Лисовский М. А.

ФГБОУ ВО "Омский
государственный медицинский
университет" Минздрава России,
Омск, Российская Федерация

*Corresponding author
(Автор, ответственный
за переписку):
gaus_olga@bk.ru

Поступила: 24.02.2025
Рецензия получена: 19.03.2025
Принята: 28.03.2025



Analysis of modern data

Review

Cytolysis in the practice of a primary care physician

Aim. To study the main causes of increased aminotransferase levels in the practice of a primary care physician.

Material and methods. The scientific literature was analyzed using the PubMed and eLIBRARY.RU databases by following keywords: cytolysis syndrome, aminotransferases, hypertransferasemia, increased alanine aminotransferase, increased aspartate aminotransferase. Based on the literature search, data on the most common cytolysis causes in clinical practice were analyzed and systematized, and a step-by-step algorithm for diagnostic search was presented.

Results. In clinical practice, cytolysis syndrome can be detected both among patients with existing complaints from the digestive system at the time of examination, and in asymptomatic patients (random diagnostic finding during a preventive medical examination).

Conclusion. To determine the strategy of managing a patient with cytolysis, the etiological factor should be clearly and accurately verified, which sometimes requires a long time and routine expensive research methods.

Keywords: cytolysis syndrome, aminotransferases, increased alanine aminotransferase, increased aspartate aminotransferase.

Relationships and Activities: none.

For citation: Livzan M. A., Gaus O. V., Lisovsky M. A. Cytolysis in the practice of a primary care physician. *Primary Health Care (Russian Federation)*. 2025;2(1):41-52. doi: 10.15829/3034-4123-2025-41. EDN UBVBOQ

Livzan M. A.,
Gaus O. V.*,
Lisovsky M. A.

Omsk State Medical University,
Omsk, Russian Federation

*Corresponding author:
gaus_olga@bk.ru

Received: 24.02.2025

Revision received: 19.03.2025

Accepted: 28.03.2025



АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, ГГТП — гаммаглутамил-транспептидаза, СБП — стеатозная болезнь печени, СД — сахарный диабет, СЦ — синдром цитолиза, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Синдром цитолиза — частая диагностическая находка в клинической практике врача. Основными задачами для врача являются определение происхождения повышения уровня трансаминаз, установление объема дополнительного обследования пациента и назначение адекватного лечения.

Что добавляют результаты исследования?

- Проанализированы наиболее распространенные причины синдрома цитолиза, в т.ч. внепеченочного происхождения.
- Определен диагностический минимум для дифференциальной диагностики заболеваний печени, сопровождающийся повышением уровня аминотрансфераз в периферической крови.

Key messages

What is already known about the subject?

- Cytolysis is a common diagnostic finding in the clinical practice of a physician. The main task for a doctor is to determine the origin of increase transaminase levels, establish the scope of additional examination and prescribe adequate treatment.

What might this study add?

- The most common causes of cytolysis, including those of non-hepatic origin, are analyzed.
- The diagnostic minimum for differential diagnosis of liver diseases accompanied by an aminotransferase increase in the peripheral blood has been determined.

Введение

Термин "функциональные печеночные пробы", обычно используемый в отношении определения в крови уровня аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), билирубина и альбумина, не вполне корректен с точки зрения нормальной физиологии, поскольку только билирубин и альбумин отображают функциональное состояние — синтетическую функцию печени [1]. В то же время повышение содержания аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) отражает именно нарушение гепатоцеллюлярной целостности, а высокий уровень ЩФ и ГГТП — наличие холестаза. Кроме того, функциональное состояние печени определяется ее способностью продуцировать факторы свертывания крови (I, II, V, VII, IX, X, XI и XIII, протеин С, протеин S и антитромбин) [2], однако оценка их синтеза не включена в понятие "функциональные печеночные пробы". В наиболее широко распространенных шкалах для прогнозирования риска смерти у пациентов с циррозом печени, таких как шкала Child-Pugh и шкала MELD (Model For End-Stage Liver Disease — модель терминальной стадии заболевания печени), вовсе не включена оценка маркеров цитолиза и холестаза (АСТ, АЛТ, ЩФ и ГГТП) для прогнозирования летального исхода, а используются именно маркеры, отражающие синтетическую функцию, такие как билирубин, альбумин, а также международное нормализованное отношение и протромбино-

вое время, напрямую зависящие от кроветворной функции печени.

Цель исследования — изучить наиболее значимые причины возникновения повышенного уровня аминотрансфераз в периферической крови для создания краткого практического руководства, ориентированного на врачей первичного звена.

Методология исследования

Проведен анализ научной литературы при помощи поисковой системы PubMed и научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU с использованием ключевых слов: "синдром цитолиза", "аминотрансферазы", "гипертрансфераземия", "повышение аланинаминотрансферазы", "повышение аспартатаминотрансферазы". На основе поиска литературы проанализированы и систематизированы данные о наиболее часто встречающихся причинах синдрома цитолиза (СЦ) в клинической практике и представлен пошаговый алгоритм диагностического поиска.

Результаты и обсуждение

СЦ — лабораторный синдром, который характеризуется повышением активности АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы (изоферменты лактатдегидрогеназы 4 и лактатдегидрогеназы 5), специфических печеночных ферментов (сорбитдегидрогеназы, альдолазы, орнитин-карбамилтрансферазы), митохондриальных ферментов (глутаматдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы), а также билиру-

бина (главным образом за счет повышения прямой фракции) [3, 4]. Безусловно, в практике врачей первичного звена при оценке СЦ ключевая роль отводится АЛТ и АСТ. При этом в случае выявления повышенных показателей аминотрансфераз с целью выбора последующего диагностического алгоритма в спектр лабораторного обследования пациента в обязательном порядке необходимо включить и определение маркеров холестаза (ЩФ, ГГТП, уровень холестерина). По данным систематического обзора, распространенность СЦ среди взрослого населения планеты достигает 10-20% [5].

Уровень аминотрансфераз в периферической крови измеряют количественно, интерпретируя результаты в изменениях кратности полученных результатов к референсным значениям. В среднем верхняя граница нормы (ВГН) в сыворотке крови у взрослых здоровых пациентов для АЛТ и АСТ (в зависимости от используемых лабораторией тест-систем) составляет до 40 ед/л. Увеличение показателей аминотрансфераз до 5 ВГН интерпретируется как умеренный СЦ (клинико-биохимическая активность-1), увеличение от 5 до 10 ВГН — выраженный цитолиз (клинико-биохимическая активность-2), превышение 10 ВГН следует трактовать как высокий цитолиз (клинико-биохимическая активность-3) [3, 6, 7]. Данная классификация СЦ имеет клиническую значимость для определения тактики ведения пациента, динамической оценки состояния и эффективности терапии.

АЛТ и АСТ являются ферментами, участвующими в углеводно-белковом обмене, и локализованы исключительно внутри клеток. АЛТ — это фермент, основная доля которого сосредоточена именно в гепатоцитах, где он вовлечен в образовании глутамата и пирувата, участвующих в процессе выработки энергии. Более низкие концентрации АЛТ наблюдаются в сердечной мышце, почках и мышечной ткани. Таким образом, его повышение больше специфично для гепатоцеллюлярного повреждения [8]. АСТ — фермент, участвующий в метаболизме аминокислот и, подобно АЛТ, содержащийся в печени. Однако, в отличие от АЛТ, АСТ в большей концентрации присутствует в скелетных мышцах, сердечной мышце, почках и головном мозге [9].

Важно также ориентироваться и во внутриклеточной локализации ферментов. АЛТ локализуется исключительно в цитоплазме клеток, и появление его в сыворотке крови свидетельствует о повреждении клеточной стенки, в то время как большая часть АСТ находится в митохондриях и в меньшей степени в цитоплазме, а ее избыточное выявление в сыворотке крови говорит о разрушении клеточных органелл, в первую очередь, митохондрий [10].

Очевидно, что при выявлении СЦ у пациента с жалобами со стороны органов гепатобилиарной зоны, врачу-клиницисту необходимо проводить дифференциальную диагностику среди заболеваний, сопровождающихся нарушением целостности гепатоцитов. В ситуациях, когда обнаружение СЦ является случайной находкой, перед врачом ставится более глобальная задача проведения дифференциального поиска причины гипертрансфераземии с применением пошагового алгоритма диагностики.

На первом этапе важно исключить внепеченочные причины. При опросе пациента важен подробный сбор жалоб с их детализацией. В ситуациях, когда патологический процесс может быть локализован вне паренхимы печени, сбор жалоб должен быть систематизирован по органам и системам с учетом физиологического расположения ферментов в организме. Необходимо уточнение жалоб со стороны скелетной мускулатуры (боль, судороги, локальное повышение температуры/гиперемия кожи над мышечной тканью), мочевыводящих путей (коликоподобные боли в поясничной области, примесь крови в моче, нарушение функции мочеиспускания, включая олигурию/анурию), боли в области сердца, в т.ч. эквиваленты ангинозного приступа (одышка, ощущение тяжести/жжения за грудиной) и т.д. При необходимости пациент направляется на консультацию к узким специалистам.

Для исключения транзиторного эпизода повышения аминотрансфераз необходимо также уточнить информацию о предшествующих физических нагрузках накануне сдачи крови. В исследовании Pettersson J, et al. изучено влияние физической нагрузки на повышение уровня аминотрансфераз у здоровых мужчин. Исследование показало, что умеренные и интенсивные упражнения, в т.ч. занятия тяжелой атлетикой, могут приводить к повышению уровня АЛТ до 50-200 ед/л и АСТ до 100-1000 ед/л как минимум на 7 дней, а у части лиц с СЦ повышенные уровни сохранялись и через 10-12 дней при контрольном взятии крови [11, 12]. В случае подозрения на транзиторную гипертрансфераземию, связанную с физической активностью, следует либо проводить комплексную оценку уровня креатинфосфокиназы и миоглобина, либо оценку АЛТ и АСТ в динамике как минимум через 14 дней после прекращения занятий спортом, что позволит избежать ошибочной интерпретации биохимического анализа крови.

При сборе анамнеза жизни уточняется наследственный анамнез, сведения о приеме лекарственных препаратов в прошлом и на период обследования, в т.ч. биологически активных добавок и спортивного питания, а также употребление ал-

Таблица 1

Клинические признаки и диагностика заболеваний печени (адаптировано по Cuperus FJC, et al., 2017) [3]

Этиология	Клинические признаки	Первичная диагностика
Метаболически ассоциированная болезнь печени	Признаки метаболического синдрома (увеличенная окружность талии, повышенное артериальное давление, липидный профиль с высоким уровнем в сыворотке крови триглицеридов и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности, повышенный уровень глюкозы или признаки инсулинорезистентности)	Уровень липидов, уровень глюкозы; рассмотреть возможность проведения ультразвукового исследования и оценку фиброза
Алкогольная жировая болезнь печени	Избыточное потребление алкоголя	Соотношение аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы >2, средний корпускулярный объем (увеличен), алкогольная болезнь печени/NAFLD индекс
Лекарственное поражение печени	Полифармация, некоторые растительные добавки, спортивное питание	Анамнез
Гепатит В	Иммигранты из эндемичных стран, заражение ВИЧ, употребление инъекционных наркотиков, мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами, бытовые контакты или половые партнеры с заболеванием	Тесты на наличие антигенов гепатита В
Гепатит С	Инъекционное или интраназальное употребление наркотиков, переливание крови, пребывание в местах лишения свободы, гемодиализ, рождение от матери с заболеванием, татуировки	Тесты на наличие антигенов гепатита С
Гемохроматоз	Семейный анамнез	Оценка сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки крови, ферритина, коэффициента насыщения трансферрина железом
Недостаточность α1-антитрипсина	Эмфизема, семейный анамнез	Оценка уровня α1-антитрипсина в сыворотке крови
Аутоиммунный гепатит	Молодые женщины с аутоиммунными заболеваниями, семейный анамнез	Протеинограмма, антинуклеарные антитела, антитела к гладким мышцам и антитела к микросоме печени/почечной микросоме 1 типа
Болезнь Вильсона-Коновалова	Преимущественно, жители Восточной Европы <35 лет, психоневрологические симптомы, кольца Кайзера-Флейшера	Церрулоплазмин сыворотки

коголя и его суррогатов, наркотических веществ или иных веществ, потенциально обладающих гепатотоксичностью. Немаловажными являются сведения о ранее диагностированных заболеваниях печени и сопутствующей аутоиммунной патологии.

На втором этапе при отсутствии внепеченочных причин СЦ необходимо проведение дифференциальной диагностики среди наиболее часто встречаемых заболеваний печени (таблица 1). Для пациента с патологией гепатобилиарного тракта может быть характерно наличие болевого синдрома в правом подреберье, изменение окраски кожного покрова (при развитии желтухи), увеличение печени в размерах при перкуссии и пальпации ее нижнего края. В случае синдрома холестаза возможно появление кожного зуда со следами расчесов на коже; на стадии цирроза печени — увели-

чение живота в объеме за счет асцитической жидкости, эпизоды рвоты с примесью крови, наличие крови на туалетной бумаге после дефекации как признак кровотечения из расширенных венозных сетей порто-кавальных и кава-кавальных анастомозов.

На данном этапе до получения результатов диагностического минимума с обязательным исследованием маркеров вирусных гепатитов, абдоминального ультразвукового исследования и альтернативных этиологических факторов [13] врачу оправданно установить предварительный диагноз по международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)¹ с помощью кода "K76.9 — Болезнь печени неуточненная", что соответствует коду "DB9Z — Болезни печени, неуточненные"

¹ Международная классификация болезней 10 пересмотра (МКБ-10). <https://icd.who.int/ru> (28.03.2025).

в новой классификации (МКБ-11)² с указанием на наличие СЦ и степени клиничко-биохимической активности.

Вирусные гепатиты В и С, как правило, вызывают хронические инфекции, приводя к незначительному повышению уровня аминотрансфераз [14]. Для исключения вирусного поражения печени всем пациентам с СЦ рекомендуется назначение скрининговых маркеров вирусного поражения печени (*HBsAg*, *anti-HCV*), при этом следует учитывать вероятность ложноотрицательных результатов, что обуславливает целесообразность определение маркеров репликации (*HBeAg*, *HCVcAg*), а при необходимости проведение полимеразной цепной реакции для определения дезоксирибонуклеиновой кислоты и рибонуклеиновой кислоты вирусов в крови. Важно помнить, что на стадии гепатита активность АЛТ, как правило, выше активности АСТ, при прогрессировании заболевания до цирроза печени это соотношение может меняться, а в ряде случаев сопровождаться нормализацией уровня аминотрансфераз, что объясняется уже состоявшимся разрушением гепатоцитов и выходом аминотрансфераз в кровеносное русло ранее [15]. Помимо прочего, о формировании цирроза печени могут свидетельствовать уменьшение числа тромбоцитов, снижение концентрации сывороточного альбумина, повышение уровня γ -глобулинов, удлинение протромбинового времени или увеличение международного нормализованного отношения [16].

Среди женщин молодого возраста, особенно при наличии сопутствующих аутоиммунных заболеваний, необходимо исключение аутоиммунного гепатита, при котором выраженность СЦ зависит от степени вовлеченности в воспаление паренхимы печени. Острое повышение уровня аминотрансфераз может быть умеренным или тяжелым, и, как правило, имеет тенденцию к постепенному снижению по мере хронизации патологического процесса и/или формирования цирроза печени [14]. Опубликованы данные, свидетельствующие, что пациенты с выраженным СЦ имеют более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами с умеренным повышением уровня аминотрансфераз [17]. Скрининг аутоиммунного поражения печени включает определения титра антинуклеарных антител (*ANA*), антител к гладкой мускулатуре (*ASMA*), антител к митохондриям печени и почек (*anti-LKM*), антимитохондриальных антител (*AMA*), в т.ч. 2 типа, уровня γ -глобулинов, что позволяет исключить аутоиммунный гепатит, а при повышении уровня маркеров холестаза в периферической крови — первичный билиарный холангит [18].

При хроническом употреблении алкоголя следует исключить алкогольную болезнь печени. Как правило, у данной когорты пациентов отмечается преобладание повышения уровня АСТ над АЛТ. Это объясняется тем, что алкоголь является митохондриальным токсином, приводящим к повреждению мембран этих органелл, и, как следствие, утрате способности метаболизировать триглицериды. Кроме того, этанол растворяет мембраны гепатоцитов [19-23]. Эти патологические изменения приводят к запуску каскада морфологических изменений в паренхиме печени (стеатоз, алкогольный стеатогепатит, фиброз и цирроз печени с риском формирования гепатоцеллюлярной карциномы) [19, 24]. В качестве дополнительных маркеров, указывающих на хроническое употребление алкоголя, можно отнести увеличение среднего корпускулярного объема эритроцитов (*MCV*), изолированное повышение ГГТП, уровня углеводдефицитного (десахарированного) трансферрина, мочевого кислоты и выявление этилглюкуронида в моче. Важным диагностическим инструментом при курации пациентов с подозрением на алкогольное поражение печени являются валидированные опросники CAGE (C — cut down (сократить), A — annoyed (раздраженный), G — guilty (виноватый), E — eye-opener (глоток спиртного)) и AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test, тест на выявление расстройств, связанных с употреблением алкоголя) [19].

Лекарственно-индуцированное поражение печени может быть вызвано широким спектром лекарственных препаратов (таблица 2), в т.ч. растительные добавки и спортивное питание. Тщательный сбор лекарственного анамнеза имеет решающее значение у пациентов с СЦ, особенно при изолированном повышении АЛТ. Среди факторов риска лекарственного поражения печени выделяют женский пол, пожилой возраст и повышенный индекс массы тела, беременность, сахарный диабет (СД), заболевание печени и почек, курение, употребление алкоголя в период приема лекарственных препаратов и полипрагмазию [25-29]. Следует отметить, что на амбулаторном приеме врачи часто наблюдают СЦ на фоне гиплипидемической терапии. Согласно действующим клиническим рекомендациям по нарушению липидного обмена [30], повышение уровня АЛТ ≥ 3 ВГН на фоне терапии статинами требует прекращения их приема на 4-6 нед. с последующим повторным контролем показателей липидного профиля.

Наследственный гемохроматоз — это аутосомно-рецессивное заболевание, приводящее к перегрузке организма железом, что клинически проявляется немотивированной слабостью, повышенной утомляемостью, сонливостью и повышением

² Международная классификация болезней 11 пересмотра (МКБ-11). <https://mkb11.online/> (28.03.2025).

Таблица 2

Варианты лекарственных поражений печени [25]

Патология	Препараты
Острые поражения	
Острый гепатит	Дапсон, дисульфирам, изониазид, индометацин, фенитоин, сульфаниламиды
Фульминантная печеночная недостаточность (субмассивный и массивный некроз)	Парацетамол, фиазуридин, кетоконазол, флуконазол, галотан, изониазид, метилдофа, никотиновая кислота, нитрофурантоин, пропилтиоурацил, вальпроевая кислота, флутамид
Внутрипеченочный холестаз	Амитриптилин, ампициллин, карбамазепин, аминазин, циметидин, ранитидин, каптоприл, эстрогены, триметоприм-сульфаметоксазол, тиабендазол, толбутамид
Смешанные (воспалительно-холестатические) поражения	Карбимазол, хлорпропамид, диклоксациллин, метимазол, диклофенак, напроксен, фенилбутазон, сулиндак, фенитоин, тиоридазин
Гранулематозный гепатит	Аллопуринол, дапсон, диазепам, дилтиазем, гидралазин, пенициллин, фенилбутазон, фенитоин, хинидин, прокаинамид, сульфаниламиды
Макровезикулярный стеатоз	Глюкокортикоиды, L-аспарагиназа, метотрексат, миноциклин, нифедипин, полное парентеральное питание
Микровезикулярный стеатоз	Амиодарон, ацетилсалициловая кислота, азидотимидин, диданозин, фиазуридин, пироксикам, тетрациклины, толметин, вальпроевая кислота
Синдром Бадда-Киари	Эстрогены
Ишемический гепатит	Никотиновая кислота, метилendiоксиамфетамин
Хронические поражения	
Хронический гепатит	Метилдофа, изониазид, нитрофурантоин
Стеатогепатит	Амиодарон, диэтилстилбэстрол, полное парентеральное питание
Фиброз/цирроз	Метилдофа, изониазид, метотрексат
Пелиоз	Анаболические и андрогенные стероиды, азатиоприн, гидроксимочевина, оральные контрацептивы, тамоксифен
Деструктивный холангит	Аминазин, галоперидол, прохлорперазин
Склерозирующий холангит	Флоксуридин
Веноокклюзионная болезнь	Азатиоприн, бисульфат, циклофосфамид, даунорубин, тиогуанин, алкалоиды, пирролизидин

уровня аминотрансфераз (АЛТ > АСТ) [31]. При общем осмотре отмечают участки пигментации кожного покрова бурого цвета, обусловленные отложением гемосидерина в коже. При лабораторном исследовании выявляют повышение концентрации сывороточного железа и ферритина, а в некоторых случаях — глюкозы плазмы крови как маркера нарушения углеводного обмена. Диагноз должен обязательно дополняться генетическим тестированием. Наиболее распространенными мутациями являются C282Y и H63D в гене *HFE*, кодирующем белок гепсидин [32].

Болезнь Вильсона-Коновалова является еще одним наследственным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленным нарушением обмена меди, в результате чего происходит снижение экскреции с желчью меди и избыточным накоплением ее в гепатоцитах. Перегрузка печеночных клеток медью приводит к повреждению их клеточных мембран с формированием острого или хронического гепатита, что способствует выходу меди в кровеносное русло и отложению ее в других органах и тканях [28, 33], в первую очередь, в головном мозге с присоединением соответствующей неврологической симпто-

матики [28]. В качестве диагностических критериев болезни Вильсона-Коновалова используют: низкий уровень церулоплазмина (<20 мг/дл), увеличение 24-часовой экскреции меди с мочой (>80 мкг/сут.), концентрация меди в ткани печени >200 мкг/г сухой массы, наличие роговничного "медного" кольца Кайзера-Флейшера (зеленовато-коричневые пигментные кольца на периферии радужной оболочки глаз при осмотре в щелевой лампе) [34-36].

При недостаточности синтезируемого печенью белка α 1-антитрипсина и снижении его содержания в сыворотке крови <11 мкмоль/л происходит задержка гепатотоксичных полимеризованных молекул фермента в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов [37, 38]. Дефицит α 1-антитрипсина также относится к группе генетически-детерминированных заболеваний, поражающих наряду с печенью, паренхиму легких и сосуды.

Целиакия — аутоиммунное заболевание, характеризующееся непереносимостью белка злаков глютена, которое развивается у генетически предрасположенных лиц, клинически характеризуется синдромом мальабсорбции, гистологически — наличием атрофии ворсинок тонкой кишки и увеличением количества интраэпителиальных

лимфоцитов в слизистой оболочке. В исследовании Bardella MT, et al. среди 158 взрослых пациентов с диагностированной целиакией у 42% обнаружено умеренное повышение уровня аминотрансфераз. При дальнейшем наблюдении в течение года на фоне соблюдения аглютеновой диеты в 95% случаев отмечалась нормализация уровня аминотрансфераз [14, 39]. В другом исследовании в результате проведенного серологического скрининга на целиакию в когорте лиц с хроническим СЦ (n=140) антитела к глиадину IgA и/или эндомизию IgA обнаружены у 13 (n=9,3%) больных, а при последующей оценке биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки диагноз целиакии подтвержден у 12 из 13 серопозитивных пациентов [40]. Полученные результаты позволяют полагать, что скрининг на целиакию может быть важным инструментом в клинической практике среди пациентов с хронической необъяснимой гипертрансфераземией.

В качестве диагноза исключения при СЦ следует также рассмотреть неалкогольную жировую болезнь печени, имеющую сходную с алкогольным поражением гистологическую картину, но возникающую при отсутствии злоупотребления алкоголем или других возможных причин развития патологии печени [41]. Уровни АСТ и АЛТ при стеатозе печени могут быть нормальными, но, как правило, умеренно повышены при неалкогольном стеатогепатите (АЛТ > АСТ), причем активность трансаминаз в сыворотке крови обычно не превышает ВГН более чем в 4-5 раз, а активность АЛТ преобладает над АСТ [22, 23, 41, 42].

Ранее неалкогольная жировая болезнь печени рассматривалась только в качестве диагноза исключения, однако, благодаря исследованиям последних лет, появилось понимание о возможности сочетанного генеза стеатоза и стеатогепатита у одного пациента [43, 44], что побудило международное медицинское сообщество к рассмотрению и принятию новой номенклатуры жировой болезни печени (steatotic liver disease). Для стеатоза печени любой этиологии предложено использовать "зонтичный" термин — стеатозная (жировая) болезнь печени (СБП), которая подразделяется на 5 групп: метаболически-ассоциированную жировую болезнь печени; СБП, ассоциированную с нарушением метаболизма и чрезмерным употреблением алкоголя; алкогольную болезнь печени; СБП другой установленной этиологии; криптогенную СБП [44, 45].

Большое внимание уделяется кардиометаболическим факторам, позволяющим выставить диагноз метаболически-ассоциированной жировой болезни печени [44]:

— индекс массы тела >25 кг/м² (европеоиды) или 23 кг/м² (азиаты), или окружность талии >94 см

(муж.), >80 см (жен.), или другие этнические эквивалентные показатели;

— уровень глюкозы натощак >5,6 ммоль/л, или постприандиальной глюкозы >7,8 ммоль/л, или гликированного гемоглобина >5,7%, или наличие СД 2 типа, или лечение СД 2 типа;

— артериальное давление ≥130/85 мм рт.ст. или гипотензивное лекарственное лечение;

— уровень триглицеридов в плазме ≥1,70 ммоль/л или липидснижающее лечение;

— уровень холестерина липопротеинов высокой плотности в плазме <1,0 ммоль/л (муж.) и <1,3 ммоль/л (жен.) или липидснижающее лечение.

Особого внимания заслуживает выявление СЦ в период беременности. В проспективном когортном исследовании (n=5 685) здоровых молодых женщин, у которых выявлен СЦ на сроке 9-13 нед. беременности, в последующем диагностированы гестационная гипертензия (2,8%, n=160) или преэклампсия (4,3%, n=244) [46]. В исследовании Leng J, et al. (n=17 359) повышенный уровень АЛТ в I триместре беременности ассоциировался с высоким риском формирования гестационного СД, особенно среди беременных с избыточной массой тела или ожирением [47]. Таким образом, результаты этих исследований позволяют по-новому взглянуть на роль печени в патогенезе некоторых гестационных осложнений, что диктует необходимость более внимательного наблюдения за беременными с СЦ врачами первичного звена совместно с акушерами-гинекологами. Кроме того, не следует забывать о возможном сочетании СЦ и холестаза, что требует исключения таких состояний, как внутрипеченочный холестаз беременных, острая жировая дистрофия печени и HELLP-синдром (H — hemolysis (гемолиз), EL — elevated liver enzymes (повышение активности ферментов печени), LP — low level platelet (тромбоцитопения)). После выявления причины СЦ пациенту в необходимом объеме должна быть обеспечена помощь на основании действующих клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи согласно той или иной нозологической единицы.

Заключение

СЦ является распространенным лабораторным синдромом в клинической практике. Учитывая, что АСТ и АЛТ не обладают строгой специфичностью в качестве маркеров повреждения печени, врачи первичного звена должны рассматривать все возможные причины повышения аминотрансфераз, применив пошаговый алгоритм с целью исключения ошибки диагностического поиска и своевременного назначения пациенту эффективной фармакотерапии.

Литература/References

- Hall P, Cash J. What is the real function of the liver 'function' tests? *Ulster Med J*. 2012;81(1):30-6.
- Thachil J. Relevance of clotting tests in liver disease. *Postgrad Med J*. 2008;84(990):177-81. doi:10.1136/pgmj.2007.066415.
- Cuperus FJC, Drenth JPH, Tjwa ET. Mistakes in liver function test abnormalities and how to avoid them. *UEG Education*. 2017;17:1-5.
- Livzan MA, Gaus OV, Lisovskij MA. Differential Diagnosis of Liver Pathology in Cytolysis Syndrome: Clinical Case Analysis. Effective pharmacotherapy. 2023;19(35):22-9. (In Russ.) Ливзан М.А., Гаус О.В., Лисовский М.А. Дифференциальный диагноз патологии печени при синдроме цитолиза: разбор клинического случая. Эффективная фармакотерапия. 2023;19(35):22-9. doi:10.33978/2307-3586-2023-19-35-22-29.
- Radcke S, Dillon JF, Murray AL. A systematic review of the prevalence of mildly abnormal liver function tests and associated health outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(1):1-7. doi:10.1097/MEG.0000000000000233.
- Kamiike W, Fujikawa M, Koseki M, et al. Different patterns of leakage of cytosolic and mitochondrial enzymes. *Clin Chim Acta*. 1989;185(3):265-70. doi:10.1016/0009-8981(89)90216-7.
- Ioannou GN, Boyko EJ, Lee SP. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(1):76-82. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.00341.x.
- Aulbach AD, Amuzie CJ. Chapter 17 — Biomarkers in Nonclinical Drug Development. In: Faqi AS. *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development* (Second Edition). Cambridge (MA): Academic Press. 2017; 447-71.
- Sparling DW. Chapter 3 — Bioindicators of Contaminant Exposure. In: Sparling DW. *Ecotoxicology Essentials*. San Diego: Academic Press. 2016;45-66.
- Reichling JJ, Kaplan MM. Clinical use of serum enzymes in liver disease. *Dig Dis Sci*. 1988;33(12):1601-14. doi:10.1007/BF01535953.
- Chuang CC, Chen WC, Lee SY, et al. Kaohsiung J Med Sci. 1996;12(9):544-8.
- Pettersson J, Hindorf U, Persson P, et al. Muscular exercise can cause highly pathological liver function tests in healthy men. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(2):253-9. doi:10.1111/j.1365-2125.2007.03001.x.
- Newsome PN, Cramb R, Davison SM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018;67(1):6-19. doi:10.1136/gutjnl-2017-314924.
- Kalas MA, Chavez L, Leon M, et al. Abnormal liver enzymes: A review for clinicians. *World J Hepatol*. 2021;13(11):1688-98. doi:10.4254/wjh.v13.i11.1688.
- Sullivan MK, Daher HB, Rockey DC. Normal or near normal aminotransferase levels in patients with alcoholic cirrhosis. *Am J Med Sci*. 2022;363(6):484-9. doi:10.1016/j.amjms.2021.09.012.
- Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2021;31(6):56-102. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(6):56-102. doi:10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102.
- Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, et al. Effects of serum aspartate aminotransferase levels in patients with autoimmune hepatitis influence disease course and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(12):1389-95. doi:10.1016/j.cgh.2008.08.018.
- Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*. 2005;172(3):367-79. doi:10.1503/cmaj.1040752.
- Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2017;27(6):20-40. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(6):20-40. doi:10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40.
- Setshedi M, Wands JR, Monte SM. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3(3):178-85. doi:10.4161/oxim.3.3.12288.
- Dunn W, Shah VH. Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20(3):445-56. doi:10.1016/j.cld.2016.02.004.
- Haber MM, West AB, Haber AD, et al. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(8):1250-7.
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994;107(4):1103-9. doi:10.1016/0016-5085(94)90235-6.
- Dunn W, Zeng Z, O'Neil M, et al. The interaction of rs738409, obesity, and alcohol: a population-based autopsy study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1668-74. doi:10.1038/ajg.2012.285.
- Bueverov AO. Drug-induced liver damage. *RMJ*. 2012;3:107. (In Russ.) Быверов А.О. Лекарственные поражения печени. *ПМЖ*. 2012;3:107.
- Real M, Barnhill MS, Higley C, et al. Drug-Induced Liver Injury: Highlights of the Recent Literature. *Drug Saf*. 2019;42(3):365-87. doi:10.1007/s40264-018-0743-2.
- Njoku DB. Drug-induced hepatotoxicity: metabolic, genetic and immunological basis. *Int J Mol Sci*. 2014;15(4):6990-7003. doi:10.3390/ijms15046990.
- Bueverov AO. Basics of hepatology. M.: Publishing house "ABV-press". 2022; 408 p. (In Russ.) Быверов А.О. Основы гепатологии. М.: Издательский дом "АБВ-пресс". 2022; 408 с. ISBN: 978-5-6046462-5-0.
- Tujios SR, Lee WM. Acute liver failure induced by idiosyncratic reaction to drugs: Challenges in diagnosis and therapy. *Liver Int*. 2018;38(1):6-14. doi:10.1111/liv.13535.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Lin E, Adams PC. Biochemical liver profile in hemochromatosis. A survey of 100 patients. *J Clin Gastroenterol*. 1991;13(3):316-20. doi:10.1097/00004836-199106000-00013.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis*. *J Hepatol*. 2023;79(5):1341. doi:10.1016/j.jhep.2023.09.002.
- Brewer GJ. Practical recommendations and new therapies for Wilson's disease. *Drugs*. 1995;50(2):240-9. doi:10.2165/00003495-199550020-00004.
- Ryan A, Nevitt SJ, Tuohy O, et al. Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019(11):CD012267. doi:10.1002/14651858.CD012267.pub2.
- Salman HM, Amin M, Syed J, et al. Biochemical testing for the diagnosis of Wilson's disease: A systematic review. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(2):e24191. doi:10.1002/jcla.24191.
- Xu R, Jiang YF, Zhang YH, et al. The optimal threshold of serum ceruloplasmin in the diagnosis of Wilson's disease: A large hospital-based study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190887. doi:10.1371/journal.pone.0190887.
- Ranes J, Stoller JK. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26(2):154-66. doi:10.1055/s-2005-869536.
- Lomas DA, Evans DL, Finch JT, et al. The mechanism of Z alpha 1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature*. 1992;357(6379):605-7. doi:10.1038/357605a0.
- Bardella MT, Fraquelli M, Quattrini M, et al. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology*. 1995;22(3):833-6.
- Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology*. 1999;29(3):654-7. doi:10.1002/hep.510290318.
- Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2022;32(4):104-40. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):104-40. doi:10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57. doi:10.1002/hep.29367.
- Islam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-9. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966-86. doi:10.1097/HEP.0000000000000520.
- Drapkina OM, Martynov AI, Arutyunov GP, et al. Resolution of the Expert Forum "New therapeutic horizons for NAFLD". *Ther. Arch*. 2024;96(2):186-93. (In Russ.)

- Драпкина О.М., Мартынов А.И., Арутюнов Г.П. и др. Резолюция Форума экспертов "Новые терапевтические горизонты НАЖБП". Терапевтический архив. 2024;96(2):186-93. doi:10.26442/00403660.2024.02.202648.
46. Zhang Y, Sheng C, Wang D, et al. High-normal liver enzyme levels in early pregnancy predispose the risk of gestational hypertension and preeclampsia: A prospective cohort study. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:963957. doi:10.3389/fcvm.2022.963957.
47. Leng J, Zhang C, Wang P, et al. Plasma Levels of Alanine Aminotransferase in the First Trimester Identify High Risk Chinese Women for Gestational Diabetes. *Sci Rep.* 2016;6:27291. doi:10.1038/srep27291.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Ливзан М.А. (Livzan M.A.) — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-6581-7017;

Гаус О.В. (Gaus O.V.) — д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0001-9370-4768;

Лисовский М.А. (Lisovskiy M.A.) — ассистент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0001-9674-0545.