

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

А. В. Давыдова

**БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ
В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

Учебное пособие для врачей

Иркутск

ИГМУ

2013

УДК 616.36-079.4:616.15-071(075.8)

ББК 54.135.1-48я73

Д13

Рекомендовано к использованию ЦКМС ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России в качестве учебного пособия для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования (протокол №5 от 13.06.2013)

Автор:

А. В. Давыдова – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России

Рецензенты:

В. А. Дульский – канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ГБОУ ИГМУ Минздрава России
Ю. В. Зобнин – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом профессиональной патологии и военно-полевой терапии ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России.

Давыдова, А. В.

Д71 Биохимический анализ крови в дифференциальной диагностике заболеваний печени : учебное пособие для врачей / А. В. Давыдова ; ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России. – Иркутск : ИГМУ, 2013.– 64 с.

В пособии систематизированы различные показатели, использующиеся при биохимической диагностике заболеваний печени, принципы дифференциальной диагностики различных заболеваний с использованием биохимических тестов.

Учебное пособие предназначено для интернов, ординаторов и врачей, обучающихся в системе дополнительного профессионального образования по специальностям «Терапия», «Гастроэнтерология».

УДК 616.36-079.4:616.15-071(075.8)

ББК 54.135.1-48я73

©Давыдова А. В., 2013

©ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, 2013

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
Синдром цитолиза	7
Синдром холестаза	14
Синдром печеночно-клеточной недостаточности	19
Мезенхимально-воспалительный синдром	24
Нарушения обмена билирубина	26
Диагностический алгоритм при обнаружении отклонений в биохимическом анализе крови	30
Гепатоцеллюлярное поражение	34
Холестатическое поражение	42
Тестовые задания	45
Клинические задачи	57
Эталоны ответов к тестовым заданиям	59
Ответы к клиническим задачам	59
Рекомендуемая литература	61

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 5-НТ – 5-нуклеотидаза
- HBV-DNA – ДНК вируса гепатита В
- HCV-RNA – РНК вируса гепатита С
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- ВЭБ – вирус Эпштейна-Барра
- ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ГлДГ – глутамат-дегидрогеназа
- КТ – компьютерная томография
- ЛАП – лейцинаминопептидаза
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
- НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
- НЖСС – ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки
- ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки
- ОКТ – орнитинкарбамоилтрансфераза
- ОАГ – острый алкогольный гепатит
- ПБЦ – первичный билиарный цирроз
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- СДГ – сорбитдегидрогеназа
- СН – сердечная недостаточность
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХЭ – холинэстераза
- ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция
- ЩФ – щелочная фосфатаза
- ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

ВВЕДЕНИЕ

Печень является уникальным органом человеческого организма. Её называют центральной биохимической лабораторией человека. Печень выполняет множество важнейших функций в организме: участвует во всех видах обмена (белковом, жировом, углеводном), синтезирует факторы свертывания крови, синтезирует и выводит желчь, активирует и разрушает ряд гормонов (альдостерон, ГКС, эстрогены, тиреоидные и др.), обезвреживает ксенобиотики (цитохром P450) и аммиак, является депо железа и витаминов (В₁₂, жирорастворимых А, D, Е, К) и др.

В связи с этим при тяжелых, декомпенсированных заболеваниях печени клиническая картина очень разнообразна. В человеческом организме практически не остаётся интактных органов и систем. Причём на первый план могут выходить симптомы поражения других органов, что затрудняет клиническую диагностику и повышает диагностическую ценность лабораторных методов исследования.

С другой стороны, печень обладает колоссальным компенсаторным потенциалом и «страдает молча». На начальных этапах заболевания печени могут не иметь никакой симптоматики. Клинические проявления печеночной недостаточности появляются тогда, когда 4/5 печени уже не работает. Таким образом, и на ранних этапах заболевания печени лабораторные методы исследования оказывают неоценимую помощь в правильной постановке диагноза.

Большая часть хронических болезней печени может быть отнесена в группу гепатитов – диффузных заболеваний печени различной этиологии, характеризующихся печеночно-клеточным некрозом, воспалением и фиброзом портальных трактов, протекающих в течение 6 месяцев и более. 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).

Причиной гепатитов и циррозов могут являться вирусные инфекции (В, С, D), злоупотребление алкоголем, длительный прием гепатотоксичных лекарственных средств, аутоиммунные процессы, тезауризмозы (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова), врожденный дефицит α_1 -антитрипсина, первичный и вторичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, метаболический синдром с развитием неалкогольного стеатогепатита и др. Иногда, несмотря на полноценное современное обследование, причину развития гепатита всё же не удаётся выяснить. Такой гепатит называется криптогенным.

Биохимическую активность гепатита определяют по степени повышения aminотрансфераз (до 3 норм – минимальная, от 3 до 10 – умеренная, более 10 – высокая), цирроза – по уровню γ -глобулинов и тимоловой пробы.

Гистологическая активность и стадия гепатита (степень выраженности фиброза) определяется морфологом при биопсии печени.

Диагностика заболеваний печени является в настоящее время одной из наиболее сложных проблем. Рост числа больных с тяжелыми поражениями печени требует получения надёжной диагностической информации. Многообразие функций печени и разнообразный характер их нарушений при большом спектре болезней исключает возможность использования какого-либо единичного теста для адекватной характеристики функционального состояния органа. В каждой клинической ситуации необходимо выбрать оптимальный набор диагностических тестов и адекватно интерпретировать результаты в соответствии с клинической картиной заболевания.

В повседневной практике используются общепринятые клинические и биохимические тесты первой необходимости, такие как содержание билирубина, активность aminотрансфераз, щелочной фосфатазы и др. Традиционно эти тесты объединяются в так называемые клинико-

биохимические синдромы (цитолиза, холестаза, печёчно-клеточной недостаточности, мезенхимального воспаления).

СИНДРОМ ЦИТОЛИЗА

Синдром цитолиза или синдром нарушения целостности гепатоцитов, обусловлен нарушением проницаемости клеточных мембран, распадом мембранных структур или некрозом гепатоцитов с выходом в плазму ферментов. При этом в плазме крови определяются повышенные уровни билирубина (за счет обеих фракций), АЛТ, АСТ, ЛДГ₅, 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 определяется активность аминотрансфераз, однако специфичность и чувствительность данных показателей не особенно высока.

Аланин-аминотрансфераза (АЛТ) – цитоплазматический фермент, катализирует перенос аминокетильной группы от аланина на α -кетоглутарат с образованием пировиноградной кислоты и глутаминовой кислоты (в присутствии пиридоксальфосфата). Её активность наиболее высока в печени, меньшая – в сердце, скелетной мускулатуре, поджелудочной железе, селезенке, легких, эритроцитах. Активность в сыворотке крови у женщин несколько ниже, чем у мужчин. Учитывая тот факт, что данный фермент содержится в цитоплазме различных типов клеток, его уровень в крови возрастает при самых разных процессах, сопровождающихся повреждением или гибелью клеток.

При заболеваниях печени АЛТ является более специфичным маркером, чем АСТ. В острых случаях активность фермента в сыворотке может превышать нормальные значения в 50-100 и более раз. При остром вирусном гепатите повышение АЛТ происходит ещё до развития клинической картины в

продромальный период (за 5 дней до желтухи – у 50% больных, за 2 дня – у 90%). При безжелтушной форме АЛТ также повышается. При хронических гепатитах (особенно вирусном гепатите С) не всегда прослеживается корреляции между уровнем АЛТ (АСТ) и выраженностью морфологических изменений в печени (при высокой гистологической активности уровни аминотрансфераз остаются в пределах нормальных значений). По уровню АЛТ (и, в меньшей степени, АСТ) судят о биохимической активности заболевания печени. Повышение показателя в 1,5-3 раза от верхней границы нормы свидетельствует о минимальной активности процесса, в 4-10 раз – об умеренной, более 10 раз – о высокой биохимической активности.

В связи с тем, что активность АЛТ в кардиомиоцитах значительно ниже активности АСТ, при инфаркте миокарда уровень АЛТ увеличивается в значительно меньшей степени, чем АСТ. При неосложненных инфарктах миокарда уровни АЛТ могут быть лишь слабо увеличены или в пределах нормы. Увеличение содержания АЛТ в сыворотке при инфаркте миокарда может указывать на развитие застойных явлений в печени.

Причины повышения АЛТ:

- повреждение или некроз печеночных клеток любой этиологии (вирусный гепатит, токсическое поражение печени и др.);
- лечение гепатотоксическими препаратами (психотропные средства, анаболические стероиды, контрацептивы, салицилаты, сульфаниламиды, антибиотики, иммунодепрессанты, противоопухолевые препараты, средства для наркоза);
- цирроз печени;
- рак печени (первичный и метастатический);
- НАЖБП и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ);
- механическая желтуха (вторичный холестатический гепатит);
- хронический алкоголизм, алкогольная болезнь печени;
- тяжёлый панкреатит;
- обширный инфаркт миокарда;

- миокардит;
- правожелудочковая сердечная недостаточность;
- обширная травма с повреждением мышечной ткани;
- миозит;
- мышечная дистрофия;
- шок, гипоксия (например, астматический статус);
- тяжелые ожоги;
- гемолитические заболевания (при внутрисосудистом гемолизе).

Аспартат-аминотрансфераза (АСТ) – цитоплазматический фермент, катализирует 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, меньшая – в поджелудочной железе, селезенке, легких. В клетках представлена митохондриальной (2/3) и цитоплазматической (1/3) фракциями. В миокарде у здоровых людей активность АСТ примерно в 10 000 раз выше, чем в сыворотке крови.

Так как АЛТ локализуется в цитоплазме, а АСТ – преимущественно в митохондриях, то при заболеваниях печени АСТ повышается в меньшей степени, чем АЛТ. Значительное повышение АСТ свидетельствует о более тяжелом повреждении гепатоцита.

При инфаркте миокарда АСТ – один из ранних маркеров повреждения сердечной мышцы (повышается у 93-98% больных в пределах 2-20 норм), однако специфичность его не высока. Уровень АСТ в сыворотке крови возрастает через 6-8 часов после начала болевого приступа, пик приходится на 18-24 часа, активность снижается до нормальных значений 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.

Значения АСТ (и иногда АЛТ) при прогрессивной мышечной дистрофии и дерматомиозитах достигают 8-кратного превышения верхней границы референтных значений (при других видах мышечных заболеваний, особенно с нейрогенным источником активность ферментов обычно находится в пределах нормы).

Легочная эмболия может приводить к повышению уровня АСТ в 2-3 раза.

Умеренное увеличение активности (в 2-5 раз от верхней границы нормы) отмечается при острых панкреатитах, повреждении мышц при ушибах, а также при гангрене и гемолитических заболеваниях (активность АСТ в эритроцитах примерно в 15 раз выше, чем в сыворотке крови, поэтому внутрисосудистый гемолиз эритроцитов вызывает повышение активности АСТ).

Следует отметить, что интенсивные мышечные упражнения с чрезмерной нагрузкой также могут вызвать преходящее увеличение активности АСТ в сыворотке крови.

Существуют определенные половые различия в уровне активности АСТ, активность фермента в сыворотке крови у женщин несколько ниже, чем у мужчин.

Причины повышения АСТ:

- инфаркт миокарда;
- острый ревмокардит;
- тромбоз легочной артерии;
- кардиохирургические вмешательства, ангиокардиография;
- тяжелый приступ стенокардии;
- гепатиты различной этиологии (вирусные, токсические, алкогольные);
- холестаза;
- рак печени (первичный и метастатический);
- травмы скелетных мышц;
- миопатии;
- острый панкреатит.

Нередко в клинической практике для дифференциальной диагностики заболеваний печени и миокарда используется *коэффициент де Ритиса* (соотношение АСТ к АЛТ), который в норме равен 0,8-1,33. Так как при болезнях печени преимущественно повышается АЛТ, этот коэффициент снижается до 0,2-0,5. При патологии сердца, напротив, повышение АСТ преобладает и коэффициент де Ритиса повышается.

Однако для точной дифференциальной диагностики этот простой показатель не пригоден, так как нередко при алкогольном поражении печени (алкогольный гепатит, цирроз печени) и неалкогольной жировой болезни печени также преобладает повышение АСТ 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 АЛТ и АСТ и повышение уровня билирубина.

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 обнаруживают все пять

изоферментов ЛДГ. Имеется закономерность в отношении активности изоферментов ЛДГ: активность $ЛДГ_2 > ЛДГ_1 > ЛДГ_3 > ЛДГ_4 > ЛДГ_5$. При патологии клиническое значение имеет определение *именно изоферментов* ЛДГ

У детей сывороточная активность фермента выше, чем у взрослых; с возрастом активность ЛДГ плавно снижается. Повышенная активность ЛДГ в физиологических условиях наблюдается после интенсивных физических нагрузок, у новорожденных детей, беременных женщин.

При патологии повышение ЛДГ может наблюдаться при инфаркте миокарда, умеренное увеличение – при миокардитах и сердечной недостаточности с застойными явлениями в печени. При стенокардии и перикардитах содержание ЛДГ, как правило, в пределах нормы.

Практически все случаи достаточно выраженного гемолиза вызывают повышение ЛДГ.

Умеренное повышение ЛДГ наблюдается при заболеваниях печени (менее выраженное, 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 фермента 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, особенно на ранней и промежуточной стадиях заболевания. 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. К сожалению, в клиническую практику определение альдолазы и ее изоферментов до настоящего времени не вошло.

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. Так, у больных хроническим вирусным гепатитом С в стадии активной репликации с нормальным уровнем аминотрансфераз (а это почти треть всех больных) α -глутатион-S-трансфераза была повышена, имелась корреляционная связь с выраженностью морфологических изменений в печени (в отличие от АЛТ, АСТ).

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

СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗА

Синдром холестаза обусловлен как нарушением желчевыделительной функции гепатоцитов и поражением желчных канальцев (внутрипеченочный холестаз), так и нарушением оттока желчи по печеночным и общему желчному протокам вследствие их обтурации (внепеченочный холестаз). Для обеих форм холестаза характерны следующие биохимические изменения:

- повышение активности щелочной фосфатазы, γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) и некоторых других экскреторных ферментов (лейцинаминопептидазы, 5-нуклеотидазы и др.);
- гиперхолестеринемия, нередко в сочетании с повышением содержания фосфолипидов, β -липопротеидов, желчных кислот;
- гипербилирубинемия (преимущественно за счет повышения концентрации прямого билирубина).

Щелочная фосфатаза (ЩФ) катализирует отщепление фосфорной кислоты от ее органических соединений. Расположена на клеточной мембране и принимает участие в транспорте фосфора. Изоферменты ЩФ обнаружены в стенках желчных протоков (внутри- и внепеченочных); в остеобластах; в слизистой оболочке кишечника; в плаценте и лактирующей молочной железе.

Так как в клинической практике определяется суммарная активность ЩФ, а не изоферментов, её повышение далеко не всегда свидетельствует о повреждении печени. Для подтверждения печеночного происхождения ЩФ она должна быть повышена одновременно с другими маркерами холестаза (ГГТ, лейцинаминопептидазой и др.).

Причинами повышения «печеночной» ЩФ являются холестаз любой этиологии и локализации (внутрипечёночный – гепатит, цирроз; внепечёночный – механическая желтуха), алкогольная болезнь печени, холестатические лекарственные повреждения печени (тетрациклин, парацетамол, фенацетин, 6-меркаптопурин, салицилаты и др.). Резкое

повышение ЩФ иногда можно расценивать как онкомаркер (наблюдается у 90% больных первичной ГЦК и при метастазах в печень). При нормальном уровне ЩФ наличие холестаза сомнительно.

«Костная» ЩФ продуцируется остеобластами в местах интенсивного формирования кости (у детей щелочная фосфатаза повышена до периода полового созревания) или резорбции (у женщин в постменопаузе). Увеличение активности костной фракции ЩФ сопровождается заживлением переломов, рахит любой этиологии, болезнь Педжета, болезнь Гоше, костные изменения, связанные с гиперпаратиреозом, остеогенную саркому, метастазы рака в кости, миеломную болезнь, лимфогранулематоз с поражением костей.

Причиной повышения ЩФ за счёт *кишечной фракции* могут являться язвенный колит, регионарный илеит (болезнь Крона), кишечные бактериальные инфекции, опухоли кишечника.

Плацентарная фракция ЩФ повышена при нормально протекающей беременности (умеренное повышение, нормализация – через несколько недель или месяцев после родов). При преэклампсии (вследствие повреждения плаценты) отмечается очень выраженное повышение ЩФ. Низкая активность ЩФ у беременных – признак недостаточности развития плаценты. У женщин, принимающих противозачаточные препараты, содержащие эстрогены и прогестерон, может развиваться холестатическое повреждение печени и, как следствие, повышается активность ЩФ (за счёт печеночной фракции).

Другие причины повышения активности ЩФ:

- тиреотоксикоз
- внепечёночный сепсис
- цитомегаловирусная инфекция у детей
- инфаркт легкого
- инфаркт почки
- инфекционный мононуклеоз (на первой неделе заболевания повышается у половины больных)
- нарушение питания (недостаток кальция и фосфатов в пище)

Низкий уровень ЩФ отмечается при гипотиреозе, цинге, выраженной анемии, квашиоркоре, врожденной гипофосфатаземии.

Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) – микросомальный фермент, участвующий в обмене аминокислот. Наибольшая активность отмечается в почках (в 7000 раз выше, чем в сыворотке), печени (в 200-500 раз выше, чем в сыворотке) и поджелудочной железе.

Незначительная активность ГГТ зарегистрирована в кишечнике, мозге, сердце, селезенке, простате. У новорожденных и детей до 6 месяцев, в связи с особенностями метаболизма, уровни ГГТ выше «взрослых» в 2-4 раза. Начиная с подросткового возраста, референтные значения активности ГГТ для женщин на 20-25% ниже, чем для мужчин.

Несмотря на то, что активность фермента наиболее высока в почках, источник сывороточной активности ГГТ – преимущественно гепатобилиарная система, и увеличение значений ГГТ в сыворотке – наиболее чувствительный лабораторный показатель при заболеваниях гепатобилиарной системы (маркер холестаза в совокупности с другими маркерами).

Активность ГГТ сыворотки возрастает при всех формах заболеваний печени. Она наиболее высока в случаях обструктивных поражений печени (внутри- или подпеченочной закупорке желчевыводящих путей), достигая повышения в 5-30 раз от нормальных значений.

В связи с тем, что ГГТ содержится в микросомах гепатоцитов, лекарственные препараты из группы индукторов микросомального окисления могут стимулировать ее активность. К индукторам микросомальных ферментов печени относятся снотворные средства (барбитураты, хлоралгидрат), транквилизаторы (диазепам, хлордиазепоксид, мепробамат), нейролептики (хлорпромазин, трифлуоперазин), противосудорожные (фенитоин), противовоспалительные (фенилбутазон), некоторые антибиотики (рифампицин), диуретики (спиронолактон) и др. лекарственные средства.

Кроме того, индукция микросомальных ферментов печени может наблюдаться у курильщиков, при воздействии хлорсодержащих инсектицидов типа ДДТ и при постоянном употреблении низких доз алкоголя (даже без развития алкогольного повреждения печени).

При алкогольной болезни печени (особенно остром алкогольном гепатите, развивающемся на фоне многодневного запоя) ГГТ повышается в бóльшей степени, чем другие показатели повреждения печени.

При острых и хронических панкреатитах, а также в случаях злокачественных заболеваний поджелудочной железы активность ГГТ может превышать норму в 5-15 раз.

ГГТ не повышается при заболеваниях костей, при беременности, у детей старше 1 года (т.е. когда повышена ЩФ), поэтому для диагностики холестаза необходимо обязательно параллельно определять ЩФ и ГГТ.

Изолированное повышение ГГТ (без ЩФ) может наблюдаться:

- на начальных этапах токсического повреждения печени (алкоголь, наркотики, лекарственные вещества, яды и т.д.);
- при гипоксическом повреждении печени (оксидативный стресс, например при диабетическом кетоацидозе);
- при опухолевом поражении печени (первичный и метастатический рак) – изменения активности ГГТ наблюдаются ранее и более выражены, чем активности других ферментов;
- при злокачественных заболеваниях предстательной железы (в простате высока активность ГГТ).

5-нуклеотидаза (5-НТ) – фермент, содержащийся во многих тканях (печень, мышцы, легкие, почки, щитовидная железа). В печени 5-НТ наиболее активна в желчных канальцах, синусоидах и купферовских клетках. Повышение активности обычно обусловлено холестазом. В клинической практике определяется редко.

Лейцинаминопептидаза (ЛАП) в самых высоких концентрациях содержится в печени, почках и тонкой кишке. Её активность в сыворотке крови повышается, главным образом, при болезнях поджелудочной железы и всех формах внутри- и внепеченочного холестаза.

Холестерин может рассматриваться как маркер холестаза только при его одновременном повышении с другими маркерами (билирубин, ЩФ, ГГТ и др.). При выраженном холестазе его уровень может повышаться до 18-25 и даже выше ммоль/л, превышая верхний порог определения. Изолированное повышение холестерина имеет другие причины и не свидетельствует о холестазе.

В то же время, холестерин синтезируется в печени и в случае тяжелой печеночно-клеточной недостаточности даже выраженный холестаз не сопровождается повышением холестерина (а чаще отмечается даже его снижение в рамках гепатодепрессивного синдрома).

Желчные кислоты являются надежным маркером холестаза любой этиологии, особенно длительного (билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, лекарственный гепатит, длительная подпеченочная механическая желтуха, поражение печени при алкоголизме, первичная гепатоцеллюлярная карцинома, вирусный гепатит, острый холецистит с холангитом и др.). Другой причиной повышения концентрации желчных кислот в крови может являться употребление их извне в виде лекарственных препаратов (например, с литолитической целью при желчнокаменной болезни).

С накоплением в тканях желчных кислот в настоящее время связывают развитие кожного зуда при синдроме холестаза. Выраженность его может быть различной – от эпизодического, не замечаемого пациентом, до тяжелого, инвалидизирующего, даже приводящего к суициду (например, при первичном билиарном циррозе печени). К сожалению, в клинической практике в настоящее время практически не используются.

СИНДРОМ ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Синдром печеночно-клеточной недостаточности (синдром малой печеночной недостаточности, гепатодепрессивный синдром, гепатопривный синдром) – группа биохимических признаков, свидетельствующих о значительном снижении различных функций печени, в первую очередь синтетической. Для этого синдрома характерны следующие биохимические изменения:

- гипоальбуминемия и (реже) гипопроteinемия, увеличение процентного содержания щелочной фракции альбумина;
- понижение активности холинэстеразы в плазме крови;
- уменьшение концентрации холестерина;
- уменьшение содержания в сыворотке крови протромбина, фибриногена;
- гипербилирубинемия (преимущественно за счет увеличения свободного билирубина).
- уменьшение содержания V и VII факторов свертывания крови;

Альбумин - основной белок плазмы крови, составляет 40-60% от общего количества белка плазмы. Синтезируется в печени, относительная молекулярная масса составляет около 65 кДа. Несмотря на небольшую молекулярную массу, отрицательно заряженные молекулы альбумина в норме практически не фильтруются в клубочках почек и не попадают в мочу. Период их полураспада в крови составляет 18-20 дней.

Основная роль альбумина – участие в поддержании коллоидно-осмотического (онкотического) давления плазмы и объема циркулирующей крови, а также транспорт и депонирование различных веществ. Он связывает неполярные вещества, такие как билирубин, жирные кислоты, холестерин, является переносчиком ряда гормонов – тироксина, трийодтиронина, кортизола, альдостерона. Около 40% кальция плазмы обратимо связывается с

альбумином, находясь в подвижном равновесии с физиологически активным ионизированным кальцием плазмы.

В состояниях, сопровождающихся значительным снижением содержания альбумина в плазме, общее содержание веществ, которые связываются с альбумином, уменьшается, хотя концентрация физиологически активных фракций веществ может быть в пределах нормы, и клинические изменения не возникают.

Многие лекарственные вещества, поступающие в организм, связываются с альбумином, например, антибиотики, салицилаты, варфарин, клофибрат и др. Действие таких препаратов на фоне снижения содержания альбумина в крови усиливается при тех же дозировках. Альбумин крови является эндогенным резервом аминокислот и при длительном голодании расходуется в первую очередь.

Гиперальбуминемия (повышение уровня альбумина) не имеет существенного диагностического значения, исключая состояния, связанные с дегидратацией.

Гипоальбуминемия – распространенный признак многих патологических состояний. Ее причинами могут быть:

- *Понижение синтеза альбумина в печени:* острые и хронические заболевания печени, амилоидоз, нарушения питания, злокачественные новообразования, застойная сердечная недостаточность, генетические дефекты образования альбумина.
- *Увеличение потери альбумина:* нефротический синдром; термические ожоги, травмы с повреждением тканей; транссудация или экссудация из полых органов или эпителиальных поверхностей; после кровотечения и введения кровезамещающих растворов; энтеропатии с массивной диареей, в том числе, связанные с повышенной чувствительностью к пищевым продуктам.
- *Алиментарная недостаточность белка* в рационе.

- *Острое и хроническое воспаление:* ревматические болезни; гранулематозные процессы; васкулиты; серозиты; инфекционный эндокардит; большинство бактериальных инфекций, сопровождающихся разрушением ткани; некроз ткани (в частности при злокачественных процессах); язвенные поражения кишечника; термические ожоги; некоторые паразитарные поражения.
- *Повышение катаболизма:* повышенная температура тела; состояния гиперметаболизма гормонального происхождения – болезнь Кушинга, тиреотоксикоз, некоторые злокачественные новообразования, преэклампсия.
- *Повышение объема крови (гиперволемия):* беременность, введение экзогенных эстрогенов, застойная СН.
- *Приём некоторых лекарственных препаратов:* аллопуринол, изониазид, декстран, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, преднизон (высокие дозы), ибупрофен, нитрофурантоин, вальпроевая кислота, аспарагиназа, азатиоприн, хлорпропамид, цисплатин.
- *Физиологическое снижение* уровня альбумина наблюдается у детей раннего возраста, вследствие незрелости печеночных клеток, у женщин во время беременности, особенно в третьем триместре (вследствие гемодилюции), и во время лактации.

Исследование содержания *щелочной фракции альбумина* относится к тестам высокой чувствительности при печёночно-клеточной недостаточности. В норме щелочная фракция составляет около 3% от всего альбумина. Период полувыведения щелочной фракции более длительный, чем у других фракций альбумина, в связи с чем при нарушении его синтеза в печени процентное содержание щелочной фракции возрастает (при терминальном циррозе печени – до 50%), а при потерях альбумина с мочой, калом и др. удельный вес щелочной фракции не изменяется.

Исследование уровня альбумина производится натощак. Накануне исключается физическая нагрузка. Необходимо учесть, что длительное пережатие сосудов во время взятия крови и "работа рукой" могут несколько повысить концентрацию альбумина в сыворотке крови. Длительное нахождение в вертикальном положении может увеличивать уровень альбумина на 7-12%.

Холинэстераза. В тканях человека обнаружены два различных фермента этого типа: ацетилхолинэстераза («истинная» холинэстераза), которая преимущественно находится в нервной ткани, скелетных мышцах и в низкой концентрации в эритроцитах; и сывороточная, или псевдохолинэстераза, которая широко распространена, присутствует в печени, поджелудочной железе, секретируется печенью в кровь. Сывороточная ХЭ является ферментом, катализирующим реакцию гидролиза ацетилхолина.

Повышение значений:

- гиперлиппротеинемия IV типа;
- ожирение, в том числе при сахарном диабете;
- маниакально-депрессивный психоз; депрессивные неврозы, тревога;
- рак молочной железы.

Снижение значений:

- генетические дефекты синтеза холинэстеразы;
- печеночная патология: цирроз, гепатит, метастатический рак печени, застойная печень при сердечной недостаточности (низкая активность указывает на тяжелое течение болезни и является плохим прогностическим признаком);
- острая или хроническая интоксикация фосфорорганическими инсектицидами (хлорофос, дихлофос);
- инфаркт миокарда;
- легочная эмболия;
- онкологические заболевания (раковая кахексия);

- плазмаферез;
- поздний срок беременности;
- синдром мальабсорбции;
- состояние после хирургического вмешательства с применением миорелаксантов;
- применение некоторых лекарственных препаратов (например, оральные контрацептивы, анаболические стероиды, глюкокортикоиды, циметидин, циклофосфамид, др.);
- дерматомиозит;
- мышечная дистрофия;
- эксфолиативный дерматит.

Холестерин, протромбин, фибриноген, факторы свертывания V и VII – вещества, синтезирующиеся в печени, концентрация которых определяется в реальной клинической практике. Снижение их уровня может свидетельствовать о нарушении синтетической функции печени, наличии печеночно-клеточной недостаточности. Однако эти показатели должны оцениваться в комплексе с другими маркерами данного синдрома.

Так, на начальных этапах печеночно-клеточной недостаточности у больного с заболеванием печени и выраженным синдромом холестаза уровень холестерина не только не снижен, но, напротив, может быть даже повышен.

Фибриноген относится к белкам острой фазы и при выраженном воспалительном синдроме у больного с начальной печеночно-клеточной недостаточностью его уровень также может не снижаться, а повышаться.

Синтез протромбина осуществляется в печени при участии жирорастворимого витамина К. Поэтому причиной гипопротромбинемии могут быть не только поражение паренхимы печени, но и все патологические процессы, ведущие к нарушению всасывания витамина К в кровь (механическая желтуха, заболевания кишечника и т. п.).

Более чувствительным методом является прямое определение концентрации факторов свертывания в крови, однако и их уровень может быть снижен вследствие других причин (например, генетического дефекта синтеза).

МЕЗЕНХИМАЛЬНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Мезенхимально-воспалительный (иммунно-воспалительный) синдром обусловлен развитием в печени иммунного воспаления: сенсibilизацией иммунокомпетентной ткани, активацией ретикулогистиоцитарной системы, инфильтрацией портальных протоков и внутريدольковой стромы.

Для диагностики этого синдрома используют следующие критерии:

- повышение уровня γ -глобулинов сыворотки, нередко в сочетании с гипопроотеинемией;
- изменение белково-осадочных проб (тимоловой, сулемовой);
- появление неспецифических маркеров воспаления (повышение СОЭ, увеличение серомукоида, увеличение С-реактивного белка и др.);
- повышение уровня IgG, IgM, IgA;
- повышение в крови неспецифических антител (к ДНК, гладкомышечным волокнам, митохондриям, микросомам);
- изменение реакции бластной трансформации лимфоцитов.

Определение этих биохимических показателей может быть использовано для диагностики активности патологического процесса в печени.

Печень является единственным местом синтеза альбуминов, фибриногена, протромбина и некоторых других факторов свертывания крови. Кроме того, печени принадлежит ведущая роль в образовании α -глобулинов, значительной части β -глобулинов, гепарина и ферментов. Неудивительно поэтому, что любое поражение паренхимы печени сопровождается в большей или меньшей степени выраженной диспротеинемией. Её отражают так называемые белково-осадочные пробы (тимоловая, сулемовая).

Тимоловая проба является надежным и чувствительным показателем активности воспалительного процесса в печени. Проба становится положительной прежде всего при повышении содержания γ - и β -глобулинов, а также ингибирующей способности β -липопротеидов сыворотки крови. Проба дает возможность количественно оценивать динамику патологического воспалительного процесса в печени. Она повышается, например, в первые дни желтушного периода острого гепатита, а также при затяжном и хроническом течении заболевания. При механической желтухе проба в большинстве случаев отрицательна.

На стадии терминального цирроза печени, когда бóльшая часть паренхимы уже замещена соединительной тканью, повышения уровней aminotransferases, как правило, не наблюдается (нечему разрушаться). Следовательно, для определения степени биохимической активности цирроза АЛТ и АСТ уже не могут быть использованы. В данной ситуации поможет тимоловая проба наряду с уровнем γ -глобулинов. Повышение тимоловой пробы до 8 ед. свидетельствует об умеренной биохимической активности цирроза, более 8 ед. – о высокой.

Следует, однако, помнить, что тимоловая проба (так же как, впрочем, и изменения содержания γ -глобулинов) не является строго специфичной для поражения печени: проба может повышаться при нефротическом синдроме, системных заболеваниях соединительной ткани и других заболеваниях. Кроме того, на результаты тимоловой пробы существенно влияет алиментарная гиперлипидемия.

Сулемовая проба менее чувствительна, чем тимоловая, к нарушениям белкового обмена, вызванным различными заболеваниями печени и прямо не коррелирует с тяжестью поражения гепатоцитов. Положительная сулемовая проба (т.е. снижение её значений) выявляется при затяжном течении процесса, переходе его в хроническую форму, особенно при развитии цирроза печени.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА БИЛИРУБИНА

Отдельно хотелось бы остановиться на нарушениях пигментного обмена, так как их интерпретация лежит в основе дифференциальной диагностики одного из самых частых проявлений заболеваний печени – желтухи.

Оценка характера нарушений пигментного обмена проводится по результатам исследования билирубина сыворотки крови и билирубина и его метаболитов в моче и кале.

Процесс превращения свободного (непрямого) билирубина, образующегося при разрушении эритроцитов и распаде гемоглобина в органах ретикулоэндотелиальной системы, в билирубин-диглюкуронид (связанный, или прямой билирубин) в печеночной клетке осуществляется в три этапа:

- I этап – захват непрямого (водонерастворимого) билирубина печеночной клеткой после отщепления альбумина;
- II этап – образование прямого (конъюгированного, связанного) билирубина (связывание непрямого билирубина в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцита с двумя молекулами глюкуроновой кислоты, что делает его водорастворимым);
- III этап – выделение образовавшегося прямого билирубина из печеночной клетки в желчные каналы.

Дальнейший метаболизм билирубина связан с поступлением его в желчные пути и кишечник. В нижних отделах желчевыводящих путей и кишечнике под воздействием микробной флоры происходит постепенное восстановление связанного билирубина до уробилиногена.

Часть уробилиногена (мезобилиноген) всасывается в кишечнике и по системе воротной вены вновь попадает в печень, где в норме происходит практически полное его разрушение.

Другая часть уробилиногена (стеркобилиноген) продвигается дальше по кишечнику. В нижних отделах прямой кишки при контакте с кислородом

воздуха стеркобилиноген окисляется до стеркобилина и выделяется с калом, обуславливая его характерную темно-коричневую окраску.

Часть образовавшегося стрекобилина всасывается в области нижних геморроидальных вен, попадает в системный кровоток и выделяется почками с мочой в виде уробилина, который обуславливает соломенно-жёлтую окраску мочи

Интерпретация результатов. Оценка нарушений пигментного обмена нередко имеет решающее значение в дифференциальной диагностике желтух (паренхиматозной, механической и гемолитической).

При **паренхиматозной (печеночной) желтухе** у больных с гепатитами, циррозом, раком и другими заболеваниями печени происходит повреждение самих гепатоцитов и нарушение превращения билирубина.

Нарушение захвата свободного билирубина печеночной клеткой и связывания его с глюкуроновой кислотой ведет к увеличению в крови свободного (непрямого) билирубина. Нарушение выделения билирубин-глюкуронида (прямого билирубина) из печеночной клетки в желчные капилляры, обусловленное воспалением, деструкцией, некрозами и снижением проницаемости мембран гепатоцитов, приводит к регургитации желчи обратно в синусоиды и в общий кровоток и, соответственно, к увеличению содержания в крови связанного (прямого) билирубина.

Наконец, нарушение функции гепатоцитов сопровождается также утратой способности печеночной клетки захватывать и метаболизировать всосавшийся в кишечнике уробилиноген (мезобилиноген), который в больших количествах попадает в общий кровоток и выделяется с мочой.

Таким образом, при паренхиматозной желтухе в крови увеличено содержание как свободного (непрямого), так и связанного (прямого) билирубина. Последний, являясь хорошо растворимым в воде соединением, легко проходит почечный фильтр и появляется в моче, обуславливая ее тёмно-коричневую окраску («цвет крепко заваренного чая»). В моче также в больших

количества присутствует уробилиноген (мезобилиноген) или его окисленная форма уробилин. В кале содержание стеркобилина может быть несколько уменьшено в связи с нарушением выделения гепатоцитами желчи.

Механическая (обтурационная) желтуха развивается при обтурации внепеченочных желчевыводящих путей (камнем, гельминтом и др.) или сдавлении общего желчного протока извне (рак головки поджелудочной железы, терминального отдела холедоха, метастазы рака в лимфатические узлы ворот печени и др.). В результате этого блокируется выделение желчи в кишечник и, соответственно, не образуется уробилиноген (мезобилиноген и стеркобилиноген). В связи с этим уробилин в моче и стеркобилин в кале полностью отсутствуют (ахоличный кал). В крови значительно нарастает уровень связанного (прямого) билирубина, поскольку его образование печеночной клеткой длительное время не нарушено. Соответственно, в моче появляется большое количество водорастворимого связанного билирубина, за счёт чего моча приобретает темно-коричневый цвет («цвет крепко заваренного чая»).

При гемолитической желтухе происходит образование в РЭС большого количества свободного (непрямого) билирубина, который полностью не успевает метаболизироваться в печени, хотя функция гепатоцитов не нарушена и они работают с повышенной нагрузкой. В результате в крови увеличивается содержание свободного (непрямого) билирубина, который не растворим в воде, в связи с чем не проходит почечный барьер и не попадает в мочу.

Поскольку количество связанного (прямого) билирубина, выделяемого печенью в кишечник (и, соответственно, стеркобилиногена) существенно увеличивается, в моче значительно повышен уровень уробилина, попадающего в общий кровоток через геморроидальные вены.

Причиной повышения в крови непрямого билирубина также могут стать «пигментные гепатозы» (синдромы Жильбера и Криглера-Найяра), в основе

которых лежат генетические дефекты нарушения захвата билирубина гепатоцитами, а также снижение активности или отсутствие глюкуронилтрансферазы в гепатоците. В результате вышеописанных дефектов нарушается процесс конъюгации непрямого билирубина, который вследствие своей водонерастворимости не способен проникать в желчь через билиарный полюс гепатоцита, накапливается в клетке и возвращается в кровь.

Изолированное повышение в крови прямого билирубина и, как следствие, тёмно-коричневая окраска мочи и осветление кала, могут наблюдаться при синдромах Дабина–Джонсона и Ротора, наследственных пигментных гепатозах при которых генетический дефект затрагивает механизмы выделения связанного билирубина из гепатоцитов в желчь.

Следует иметь в виду, что иногда в клинической практике характер нарушений пигментного обмена может существенно отличаться от приведенных выше лабораторных критериев различных видов желтух. Так, при тяжелом поражении паренхимы печени, особенно в сочетании с выраженным холестазом, выделение связанного (прямого) билирубина в кишечник и, соответственно, образование метаболитов билирубина (мезобилиногена, стеркобилиногена), резко уменьшено. Это приводит к значительному уменьшению содержания стеркобилина в кале (ахоличный кал) и уробилина в моче. Наряду с резким возрастанием в крови уровня связанного (прямого) билирубина, это может напоминать нарушения пигментного обмена, характерные для механической желтухи (осветленный кал, тёмно-коричневая моча).

Такая ситуация нередко возникает при остром вирусном гепатите (болезни Боткина) и других заболеваниях. Характерно, что по мере восстановления функции печени и купирования холестаза в моче у таких больных появляется уробилин, а в кале – стеркобилин. Соответственно выравниваются показатели связанного и несвязанного билирубина в крови.

Нередко при относительно длительном течении заболеваний, сопровождающихся закупоркой желчного протока и развитием механической

желтухи (желчнокаменная болезнь, рак головки поджелудочной железы), в процесс вторично вовлекается также паренхима печени (развивается вторичный холестатический гепатит). Это приводит к частичному нарушению захватывания и связывания непрямого билирубина и к повышению его содержания в сыворотке крови (наряду со связанным билирубином, что характерно для механической желтухи). Одновременно изменяются и другие лабораторные показатели, свойственные поражению паренхимы печени (АСТ, АЛТ и др.). В этой ситуации приходится дифференцировать первичную паренхиматозную желтуху и вторичный холестатический гепатит, развившийся вследствие длительного подпеченочного холестаза – с помощью других методов исследования, в первую очередь, визуализирующих желчные протоки (эндоскопическое УЗИ, ЭРХПГ и др.)

Наконец, следует иметь в виду, что при частичной закупорке желчных протоков, например вентильным камнем, картина механической желтухи может быть неполной.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИ ОБНАРУЖЕНИИ ОТКЛОНЕНИЙ В БИОХИМИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ КРОВИ

Отклонения от нормы функциональных печеночных проб все чаще встречаются в клинической практике. Среди населения в целом оценить их распространенность достаточно сложно. Связано это с тем, что зачастую подобные отклонения никак не беспокоят пациентов, кроме того, их распространенность может зависеть от того, какую степень отклонения считать значимой, а также от методов оценки.

В то же время периодический анализ «печеночных» биохимических показателей очень важен, так как может помочь выявить пациентов с невыраженными симптомами на ранних стадиях заболеваний. Как уже говорилось выше, «печень страдает молча» и некоторые заболевания печени (например, гепатит С, который называют «ласковым убийцей») могут

протекать с минимальными симптомами и колебаниями уровня аминотрансфераз или вообще без таковых. В связи с этим, если при оценке функции печени у пациента выявлено отклонение от нормы, необходимо следовать определенному диагностическому алгоритму.

1. Оценка клинической картины

Первый этап – оценить клиническую картину, в рамках которой были выявлены отклонения печеночных проб от нормы. В частности, были ли наблюдаемые биохимические отклонения связаны с подозрениями на заболевание печени в анамнезе и/или с наличием его симптомов или с выявлением внепеченочных состояний, при которых может поражаться печень.

Наиболее часто встречающимися синдромами при хронических заболеваниях печени являются *астенический*, достигающий иногда очень значительной выраженности («печеночная лень»), *диспептический* (тошнота, плохая переносимость жирной пищи), болевой (*постоянный* – при быстром увеличении размеров печени и растяжении глиссоновой капсулы, локализован, может ощущаться как дискомфорт; *периодический*, связанный с приёмом пищи – как правило, обусловлен сопутствующей дискинезией желчного пузыря), *желтушный* (выражен не всегда). На более продвинутых стадиях может наблюдаться геморрагический синдром, нарушение половых и детородных функций, появление асцита и печеночной энцефалопатии и др.

При объективном обследовании в большинстве случаев можно обнаружить гепатомегалию, при переходе гепатита в цирроз – спленомегалию, а также «печеночные знаки» (сосудистые звездочки, пальмарную эритему, гинекомастию у мужчин, малиновый лакированный язык, контрактуру Дюпюитрена), признаки портальной гипертензии.

2. Определение типа повреждения

Второй этап – определить, является ли повреждение преимущественно гепатоцеллюлярным (доминирует синдром цитолиза) или холестатическим (доминирует синдром холестаза). Также следует учитывать степень повышения

показателей функциональных печеночных проб и скорость и характеристики повышения или снижения показателей со временем.

В клинической практике отклонения от нормы функциональных печеночных проб могут протекать по смешанному варианту (обычно, выраженное повышение аминотрансфераз при незначительном повышении маркеров холестаза). В таких случаях необходимо проводить полное обследование пациентов. Приведенные выше упрощения помогут наладить процедуру диагностики и сосредоточиться на определенных заболеваниях.

3. Определение заболевания

Третий этап – определить заболевание, которое вызвало отклонения в биохимических показателях. Важно учитывать распространенность определенных заболеваний в данной популяции и обстоятельства, при которых были выявлены данные отклонения.

Основными причинами заболеваний печени в России, как и во всем мире, являются вирусы гепатитов, злоупотребление алкоголем и метаболические причины, прежде всего первичный гемохроматоз и неалкогольный стеатогепатит.

Чтобы определить причину изменения уровня ферментов, часто требуются специфические биохимические, вирусологические, иммунологические, а иногда и генетические анализы.

4. Определение степени повреждения печени

Четвертый этап – определить степень повреждения печени (стадию заболевания – то есть степень выраженности фиброза в печени). Это можно сделать инвазивным методом (биопсия печени) или с помощью неинвазивных биохимических анализов, оценки клинических параметров, а также с помощью эластографии.

В постановке диагноза может помочь выявление следующих *факторов риска*:

1. *Возраст*. Для очень молодых пациентов наиболее вероятны заболевания, которые обычно проявляются в раннем возрасте (например, болезнь Вильсона).
2. *Пол*. Соотношение распространенности аутоиммунных заболеваний печени у женщин и мужчин составляет от 4:1 до 8:1.
3. *Расовая принадлежность*. Наследственный гемохроматоз более распространен у людей североевропейского происхождения и редко встречается у выходцев из Африки.
4. *Данные о путешествиях*. У пациентов, которые посещали страны Юго-восточной Азии и Африки, следует предполагать вирусный гепатит или другие тропические заболевания.
5. *Употребление алкоголя, лекарственных препаратов и фитопрепаратов*. Алкогольная болезнь печени – одна из наиболее частых причин отклонения от нормы функциональных печеночных проб. Однако диагностика злоупотребления алкоголем может представлять трудности, поскольку многие пациенты склонны уменьшать свои объемы потребления алкоголя. Кроме того, не установлены границы безопасного потребления алкоголя для пациентов с другими заболеваниями, при которых поражается печень, например, при неалкогольном стеатогепатите. Необходимо составить список лекарственных препаратов, в том числе отпускаемых без рецепта, и фитопрепаратов, которые принимает пациент. Фитопрепараты часто не учитываются, так как они считаются безвредными. Однако они часто оказывают токсичное действие на печень. После отмены алкоголя и соответствующих лекарственных препаратов необходимо повторить измененные анализы.
6. *Переливание крови и серьезные операции*. Случаи переливания крови указывают на необходимость проведения серологического анализа на вирусные гепатиты В и С.

Как поставить диагноз?

Отклонения от нормы функциональных проб печени могут отражать два (иногда пересекающихся) варианта нарушений:

- **Преимущественно гепатоцеллюлярные нарушения** – повышается в основном уровень аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) с небольшим повышением печеночных маркеров холестаза или без него.
- **Преимущественно холестатические нарушения** – повышаются в основном маркеры холестаза (ЩФ и ГГТ) с небольшим повышением аминотрансфераз или без него.

При некоторых заболеваниях наблюдается смешанный вариант, однако чаще наблюдаются выраженные гепатоцеллюлярные или холестатические нарушения.

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЕ ПОРАЖЕНИЕ

Чтобы сузить круг возможных диагнозов, полезно знать степень отклонения уровня аминотрансфераз от нормы. Это особенно важно при высоком уровне аминотрансфераз, который указывает на необходимость безотлагательного проведения дальнейших анализов.

Поскольку минимальные или незначительные отклонения от нормы содержания аминотрансфераз являются наиболее распространенным вариантом, для начала следует повторить анализ, чтобы исключить вероятность лабораторной ошибки. Однако нормальный результат повторного анализа не обязательно исключает вероятность заболевания. Например, у пациентов с гепатитом С обычно наблюдаются колебания уровня аминотрансфераз от нормального до слегка повышенного. У таких пациентов простое повторение анализа без дополнительных исследований не выявит серьезного заболевания. Поэтому следует начать клинический скрининг первой линии для наиболее частых причин хронических заболеваний печени и повторить анализ (см. рис 1.).

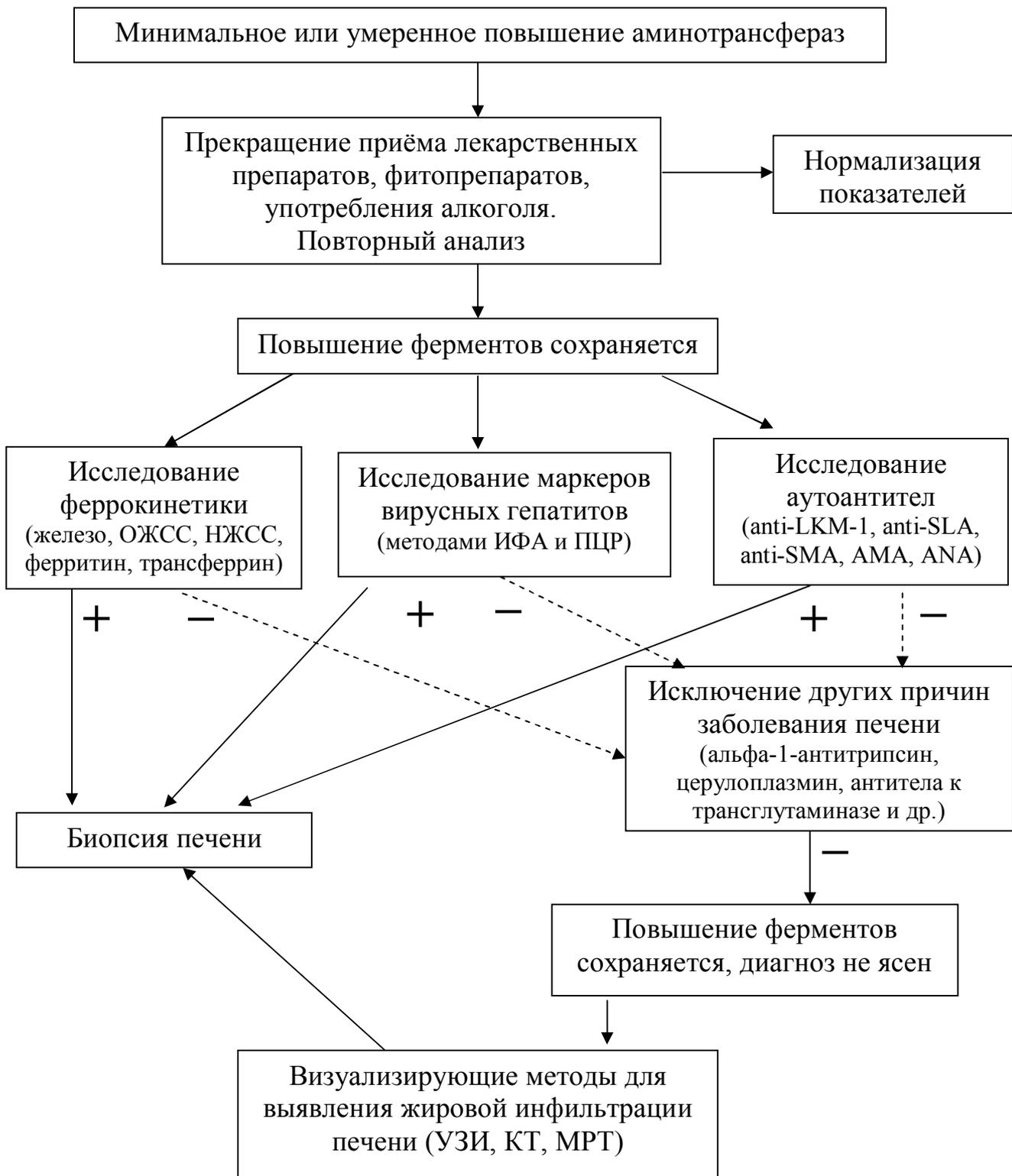


Рис. 1. Диагностический алгоритм при выявлении минимального или умеренного повышения аминотрансфераз.

Таким образом, можно выявить причину болезни у большинства пациентов. Следует исключить внепеченочные причины отклонения от нормы содержания aminotransferases (особенно у пациентов с изолированным повышением АСТ), подробно изучив клиническую картину в рамках которой повышены уровни ферментов.

При проведении диагностики и дифференциальной диагностики на практике принято выделять три степени отклонения ферментов: незначительное (повышение менее чем в три раза выше верхнего контрольного значения, т.е. до 3 норм), умеренное (от 3 до 10 норм) и выраженное (более 10 норм).

Хронические заболевания печени часто, но не всегда, характеризуются незначительным или умеренным отклонением от нормы содержания aminotransferases, в то время как выраженное отклонение обычно наблюдается у пациентов с острыми заболеваниями печени (табл. 1).

Таблица 1.

Причины отклонения от нормы aminotransferases

Незначительное или умеренное отклонение	Выраженное отклонение
<i>Наиболее частые причины</i>	<i>Наиболее частые причины</i>
Алкоголь	Острые вирусные гепатиты А-Е
Хронический вирусный гепатит В и С	Острый алкогольный гепатит
Неалкогольный стеатогепатит	Ишемический гепатит
Гемохроматоз	Лекарственные препараты и токсины
<i>Менее частые причины</i>	<i>Менее частые причины</i>
Аутоиммунный гепатит	Аутоиммунный гепатит
Лекарственные препараты и токсины	Болезнь Вильсона-Коновалова
Болезнь Вильсона-Коновалова	Острая обструкция желчных протоков
Дефицит α 1-антитрипсина	Острый вирусный гепатит (ЦМВ, ВЭБ)

Незначительное отклонение

Алкогольная болезнь печени

Это одна из самых распространенных причин незначительного отклонения аминотрансфераз от нормы. Для постановки диагноза имеет значение количество и продолжительность приема алкоголя. Если анамнез пациента малоинформативен, выраженное повышение ГГТ при минимально повышенном или нормальном уровне ЩФ, коэффициент Де-Ритиса более 2, макроцитоз эритроцитов с большей вероятностью указывает на алкогольную причину заболевания печени.

В некоторых особых ситуациях (например, для судебной экспертизы) для диагностики хронического злоупотребления алкоголем может использоваться анализ на углеводдефицитный трансферрин. Уровень данной изоформы трансферрина повышается, если ежедневная норма потребления алкоголя превышает 60 г. В данном контексте специфичность углеводдефицитного трансферрина для хронического злоупотребления алкоголем составляет 75%, хотя уровень чувствительности может быть разным (от 10% до 85%), в зависимости от используемых анализов и выбранного порогового значения.

Хронический вирусный гепатит

Хронический вирусный гепатит также является одной из наиболее распространенных в мире причин незначительного отклонения аминотрансфераз от нормы. Распространенность вирусов гепатита С и В очень высока, в мире ими заражено 170 и 350 млн. человек, соответственно.

Положительный результат анализа на антитела к гепатиту С у пациента с факторами риска в анамнезе (переливание крови, использование нестерильных игл, внутривенное введение наркотических препаратов) при незначительном отклонении от нормы уровня аминотрансфераз с высокой степенью вероятности указывает на текущее заражение вирусом гепатита С. Однако пациенты могут не указывать или приуменьшать факторы риска. Для подтверждения активного вирусного заражения и репликации вируса следует определить РНК вируса гепатита С (HCV-RNA) в плазме крови посредством

ПЦР. В случае отрицательного результата ПЦР-диагностики у пациента с антителами к вирусу гепатита С, необходимо повторить анализ через три месяца, чтобы избежать ложноотрицательного результата. Если уровень аминотрасфераз остается повышенным, несмотря на повторный отрицательный тест на вирус, необходимо искать другие причины заболевания печени.

Диагностику гепатита В необходимо также проводить методами ИФА и ПЦР. Определяют HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBcor IgM и IgG, HBV-DNA. С помощью этих маркеров можно определить форму и фазу заболевания у пациентов, зараженных вирусом гепатита В.

Поскольку вакцина против вируса гепатита В доступна, следует проверить членов семьи и личные контакты пациентов с гепатитом В с помощью анализов на HBsAg и anti-HBcor. При отрицательном результате им следует порекомендовать иммунопрофилактику.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Жировая инфильтрация печени с воспалением и фиброзом или без них, считается самой распространенной причиной незначительного отклонения аминотрансфераз от нормы среди жителей западных стран. Однако точный уровень распространенности НАЖБП установить довольно сложно, поскольку заболевание не вызывает симптомов, а специфических методов биохимической диагностики для подтверждения диагноза не существует.

Правильной постановке диагноза, безусловно, способствует учёт факторов риска, таких как ожирение, сахарный диабет и гиперлипидемия, однако симптомы болезни абсолютно неспецифичны. Поэтому, предварительное обследование пациента с отклонениями от нормы функциональных печеночных проб и подозрением на НАЖБП должно быть полным для исключения других причин заболевания печени.

Хотя методы визуализации жировой инфильтрации печени, такие как УЗИ, КТ и МРТ помогают в диагностике, единственным надёжным методом диагностики заболевания, а также оценки степени воспаления и фиброза остается биопсия печени.

Наследственный гемохроматоз

Это частое генетическое заболевание, передающееся аутосомно-рецессивно. От 1:200 до 1:300 человек являются гомозиготными по общим мутациям. Следствием генетического дефекта является неконтролируемое всасывание железа в кишечнике и накопление его в паренхиматозных органах, в первую очередь печени, селезенке, поджелудочной железе, сердце с последующим нарушением их функций.

Помогут в постановке правильного диагноза положительный семейный анамнез и наличие сопутствующей сердечной недостаточности и сахарного диабета. Скрининговый тест – уровень железа сыворотки. Учитывая высокую частоту встречаемости гемохроматоза, его необходимо выполнять во всех случаях повышения аминотрансфераз. Подтверждением будет исследование показателей обмена железа (феррокинетики – ферритина, трансферрина, ОЖСС, НЖСС) и расчет коэффициента насыщения трансферрина железом, биопсия печени, генетическое обследование.

Аутоиммунный гепатит

Аутоиммунный гепатит необходимо исключать у женщин молодого или среднего возраста с сопутствующими аутоиммунными расстройствами (ревматологические заболевания, аутоиммунный тиреоидит). До 80% пациентов с аутоиммунным гепатитом могут иметь поликлональную гипергаммаглобулинемию. Диагноз подтверждается обнаружением различных аутоантител (антинуклеарных (ANA), антигладкомышечных (anti-SMA), антител к микросомам печени и почек 1 типа (anti-LKM-1), антител к растворимому печеночному антигену (anti-SLA)), а также ex juvantibus при положительном ответе на иммуносупрессивную терапию.

Выраженное отклонение от нормы

Острый вирусный гепатит

Острый вирусный гепатит – это одно из самых распространенных заболеваний, вызывающих выраженное отклонение от нормы содержания

аминотрансфераз. У таких пациентов также могут наблюдаться неспецифичные симптомы (например, недомогание, субфебрильная температура тела, артралгии) или симптомы, позволяющие предположить заболевание печени (включая желтуху и боль в правом подреберье). Данные симптомы чаще встречаются у пациентов с острым гепатитом А и В, чем С.

Все основные вирусы гепатита (А, В, С, D и E) и малые вирусы (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра, герпес и аденовирус) могут быть причиной повышения содержания аминотрансфераз, которое может быть в 10-15 раз выше верхнего контрольного значения.

Изучение анамнеза пациента может выявить недавнее путешествие в эндемичные зоны для вирусов гепатита, передающихся энтеральным путем (А и E). Парентеральные факторы риска, такие как внутривенное введение наркотических препаратов, татуировки или сексуальная модель поведения высокого риска, повышают вероятность заражения вирусом гепатита В или суперинфицирования гепатитом D пациентов, которые ранее были инфицированы вирусом гепатита В.

Диагноз острого гепатита А и E и суперинфицирование вирусом гепатита D можно поставить на основании специфического анализа на антитела IgM, а острый гепатит В может быть диагностирован при обнаружении HBsAg и антител anti-HBc IgM в сыворотке крови. Диагностика острого гепатита С полностью зависит от молекулярных биологических анализов (определение HCV-RNA в сыворотке крови). Это обусловлено тем, что антитела гепатита С обычно появляются через 4–6 недель после острого начала заболевания. Диагностика инфицирования малыми гепатотропными вирусами может проводиться по наличию специфических антител или определения антигена вируса в сыворотке крови.

Острый алкогольный гепатит

ОАГ, как правило, развивается у лиц, хронически злоупотребляющих алкоголем и имеющих фоновое малосимптомное хроническое заболевание печени (хр. алкогольный гепатит или цирроз) после длительного запоя –

получения гипертоксической дозы этанола. Таким образом, механизм развития ОАГ – «acute on chronic» («острый на хронический»). Прогноз заболевания зависит от фонового процесса – выживаемость пациентов с циррозом печени значительно хуже. Критерии, указывающие на алкогольный генез заболевания, были описаны выше. Пациенты с ОАГ, особенно на фоне алкогольного цирроза печени, требуют более интенсивной и дорогостоящей терапии.

Ишемический и токсический гепатиты

Ишемический и токсический гепатиты могут вызывать выраженное отклонение от нормы содержания aminотрансфераз (до 70 раз выше верхнего контрольного уровня). Поскольку зона 3 печеночного ацинуса более склонна к ишемическим и токсическим нарушениям и содержит много АСТ, обычно концентрация этой aminотрансферазы выше концентрации АЛТ, если причиной повреждения печени стала гипоксия или токсины.

Подозрение на ишемическое или гипоксическое повреждение печени должно возникать в случае провоцирующих событий. Это могут быть следующие состояния:

- артериальная гипотензия
- инфаркт миокарда
- кровоизлияние
- другие гемодинамические состояния с обеднением печеночного кровотока

У таких пациентов высокая концентрация ЛДГ в сыворотке крови может выступать в роли дополнительного маркера ишемического повреждения. Если причину ишемического повреждения печени удастся устранить, уровень aminотрансфераз после резкого скачка обычно быстро снижается.

Лекарственный гепатит

Чтобы диагностировать гепатотоксичность, обусловленную использованием лекарственных препаратов, важно внимательно изучить анамнез. Необходимо получить подробный фармакологический анамнез, включая препараты, которые отпускаются без рецепта, и фитопрепараты. Для

определения данного состояния не существует специфических серологических и морфологических маркеров, необходимо исключение других причин повреждения печени.

Болезнь Вильсона-Коновалова

Уровень аминотрансфераз может значительно повышаться при болезни Вильсона-Коновалова из-за обильного выделения меди, что вызывает фульминантный гепатит, нередко с летальным исходом. Специфическими диагностическими тестами являются низкий уровень церуллоплазмина в крови, повышенное выведение меди с мочой, высокий уровень свободной (нецеруллоплазминовой) меди в крови, а также результаты гистологического исследования со специфической окраской биоптата.

Острая обструкция желчных протоков

Описаны случаи, когда острая внепеченочная обструкция желчных протоков вызывала резкое скачкообразное повышение аминотрансфераз, содержание которых так же быстро падало после устранения обструкции. В подобной ситуации диагноз можно поставить по наличию симптомов печеночной колики (резкая схваткообразная боль в правом подреберье, тошнота, рвота, не приносящая облегчения, желтуха) в сочетании с дилатацией внепеченочных желчных протоков, обнаруживаемой при УЗИ.

ХОЛЕСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ

Холестатический вариант повреждения печени (преимущественное увеличение уровней ЩФ и ГГТ) встречается реже, чем гепатоцеллюлярный.

Уровень этих ферментов может повышаться из-за следующих факторов, не связанных с заболеванием печени:

- внепеченочные причины: беременность, патология костей, тонкой кишки (ЩФ)
- малые дозы алкоголя, прием лекарственных препаратов – индукторов микросомального окисления (ГГТ)

Выраженное и преимущественное сочетанное повышение ЩФ и ГГТ может быть первым признаком первичного билиарного цирроза печени и первичного склерозирующего холангита.

Первичный билиарный цирроз

Нередкое аутоиммунное холестатическое заболевание печени. Преимущественно страдают им женщины среднего и старшего возраста. Дополнительными критериями могут быть выраженный длительный, не реагирующий на антигистаминные средства кожный зуд (холестаз), наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний (синдром Шегрена, аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, системная склеродермия и др.). Особенностью заболевания является позднее, несмотря на холестаз, появление желтухи, которая значительно ухудшает прогноз. У четверти заболевших отмечается постепенное развитие гиперпигментации кожных покровов: они выглядят очень загорелыми людьми, не загорая на солнце. Вследствие холестаза и в силу возрастных особенностей у женщин развивается выраженный остеопороз, вплоть до патологических переломов, симптомы которых могут доминировать в клинической картине. Наличие подобной симптоматики требует обязательного проведения подтверждающих тестов – анализа на антимитохондриальные антитела (положительный результат у 95% пациентов с ПБЦ) и при возможности – биопсии печени.

Первичный склерозирующий холангит

Заболевание, сходное по патогенезу и клинической картине с ПБЦ, но болеют им преимущественно мужчины. Частой сопутствующей патологией являются воспалительные заболевания кишечника (особенно язвенный колит, который встречается приблизительно у 70% пациентов). Диагноз подтверждается с помощью дополнительных методов обследования (ЭРХПГ – четкообразное расширение желчных протоков, биопсия печени – симптом «луковой шелухи»).

Механическая желтуха

Холестаз может доминировать при механической желтухе, вызванной холедохолитиазом (желтухе предшествует болевой приступ с тошнотой, рвотой) или раком головки поджелудочной железы (длительная безболевая механическая желтуха). Степень отклонения от нормы биохимических показателей зависит в основном от наличия полной или частичной обструкции, ее длительности и функционального резерва печени. В постановке правильного диагноза поможет тщательный сбор анамнеза (факторы, провоцирующие развитие печеночной колики), наличие синдрома «малых признаков», отвращение к пище и снижение массы тела при карциноме поджелудочной железы. УЗИ брюшной полости обнаруживает дилатацию желчных путей, в первую очередь ductus choledochus. Для подтверждения диагноза требуются такие методы обследования, как КТ, эндоскопическая или магниторезонансная холангиопанкреатография, эндоскопическое УЗИ.

Холестатические лекарственные поражения печени

Многие широко используемые лекарственные препараты способны вызвать холестатическое повреждение печени. Это оральные контрацептивы, андрогенные и анаболические стероиды, полусинтетические пенициллины, макролиды, ингибиторы АПФ, производные сульфаниламочевины, а также препараты разных групп (амиодарон, диклофенак, сульфаниламиды, бисептол, тиабендазол, толбутамид, хлорпромазин, amitриптилин, карбамазепин, аминазин).

У пациентов с холестазом, вызванным употреблением лекарственных средств, ультразвуковое исследование печени часто не выявляет никаких отклонений. Для постановки диагноза необходимо исключение другой этиологии поражения печени, оценка временной связи употребления лекарственного средства с симптомами поражения печени, оценка реакции на отмену препарата. Биопсия печени существенной помощи в диагностике не оказывает, так патогномичных признаков лекарственного поражения печени не существует. При холестатических (но не цитолитических!) лекарственных гепатитах иногда проводят провокационные тесты.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. КОЖНЫЙ ЗУД ПРИ СИНДРОМЕ ХОЛЕСТАЗА СВЯЗЫВАЮТ С НАКОПЛЕНИЕМ В ТКАНЯХ

- 1) прямого билирубина
- 2) непрямого билирубина
- 3) желчных кислот
- 4) щелочной фосфатазы
- 5) гистамина

2. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ПРИЗНАКОВ О ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОМ ХОЛЕСТАЗЕ СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ

- 1) увеличение уровня гамма-глобулинов
- 2) снижение уровня липопротеидов
- 3) повышение щелочной фосфатазы
- 4) повышение уровня АСТ и АЛТ
- 5) повышение лейцинаминопептидазы

3. КАКИЕ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ХАРАКТЕРНЫ ДЛЯ СИНДРОМА ХОЛЕСТАЗА

- 1) повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы
- 2) гиперхолестеринемия
- 3) повышение уровня 5-нуклеотидазы
- 4) повышение уровня щелочной фосфатазы
- 5) неконъюгированная гипербилирубинемия

4. ЦИТОЛИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ЯВЛЯЕТСЯ ОСНОВНЫМ ПОКАЗАТЕЛЕМ

- 1) активности патологического процесса

- 2) тяжести патологического процесса
- 3) печеночно-клеточной недостаточности
- 4) портопеченочной недостаточности

5. МАРКЁРАМИ ЦИТОЛИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) АЛТ
- 2) билирубин
- 3) сорбитдегидрогеназа
- 4) гамма-глутамилтрансфераза
- 5) холинэстераза

6. НАИБОЛЕЕ ТИПИЧНЫЕ ПРИЗНАКИ ИСТИННОЙ ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЭТО

- 1) повышение уровня трансаминаз
- 2) снижение уровня трансаминаз по сравнению с предыдущими показателями, коррелирующее с уменьшением размеров печени
- 3) уменьшение ПТИ, мочевины, снижение активности холинэстеразы и титра сулемовой пробы, холестерина

7. ПЕЧЕНЬ – ЕДИНСТВЕННОЕ МЕСТО СИНТЕЗА

- 1) альбуминов
- 2) фибриногена
- 3) протромбина
- 4) проконвертина
- 5) проакцелерина

8. СТАДИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ

- 1) индексом гистологической активности
- 2) степенью развития фиброза в печени
- 3) уровнем АЛТ

- 4) размерами печени
- 5) уровнем билирубина

9. ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ТРАНСАМИНАЗ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
УКАЗЫВАЕТ НА

- 1) цирроз печени
- 2) холестаза
- 3) острый вирусный гепатит
- 4) первичный билиарный цирроз
- 5) аминазиновую желтуху

10. ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ГГТ ЯВЛЯЕТСЯ ХАРАКТЕРНЫМ ДЛЯ

- 1) острого алкогольного гепатита
- 2) хронического вирусного гепатита В или С
- 3) гемохроматоза
- 4) сахарного диабета
- 5) хронического панкреатита

11. ДИАГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
АКТИВНОСТИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В РАЗВЕРНУТОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ
СТАДИИ ЭТО

- 1) повышение уровня аминотрансфераз
- 2) повышение показателей тимоловой пробы
- 3) повышение уровня конъюгированного билирубина
- 4) повышение уровня гамма – глобулинов

12. К МАРКЕРАМ НАРУШЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ
ОТНОСИТСЯ

- 1) АЛТ
- 2) АСТ

- 3) ЛДГ
- 4) щелочная фосфатаза
- 5) холинэстераза

13. ПРИ КАКОМ ЗАБОЛЕВАНИИ СИНДРОМ ЦИТОЛИЗА ВЫРАЖЕН В НАИБОЛЬШЕЙ СТЕПЕНИ

- 1) наследственный сфероцитоз
- 2) синдром Жильбера
- 3) хронический гепатит высокой активности
- 4) желчно-каменная болезнь
- 5) цирроз печени

14. ДЛЯ НАДПЕЧЕНОЧНОЙ ЖЕЛТУХИ НАИБОЛЕЕ ХАРАКТЕРНО

- 1) повышение непрямого билирубина и увеличение стеркобилина в кале и моче
- 2) повышение только непрямого билирубина
- 3) повышение только прямого билирубина
- 4) повышение прямого билирубина и увеличение стеркобилина в кале и моче.

15. У БОЛЬНОЙ А. В ТЕЧЕНИЕ 5 ЛЕТ ОТМЕЧАЕТСЯ УПОРНЫЙ КОЖНЫЙ ЗУД, СТОЙКАЯ ЖЕЛТУХА, ПАЛЬМАРНАЯ ЭРИТЕМА, КСАНТОМЫ, ГЕПАТО- И СПЛЕНОМЕГАЛИЯ. ОПРЕДЕЛИТЕ ХАРАКТЕР ЖЕЛТУХИ У БОЛЬНОЙ А.

- 1) микросомальная
- 2) механическая
- 3) гемолитическая
- 4) печеночно-клеточная
- 5) печеночно-холестатическая

16. У БОЛЬНОГО ЖЕЛТУХА С ЛИМОННЫМ ОТТЕНКОМ. ОБЩИЙ БИЛИРУБИН - 42,8 МКМОЛЬ/Л, НЕПРЯМОЙ - 38,4 МКМОЛЬ/Л, ПРЯМОЙ - 4,4 МКМОЛЬ/Л. УКАЖИТЕ ВИД ЖЕЛТУХИ

- 1) надпеченочная
- 2) печеночная
- 3) подпеченочная

17. ДЛЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЖЕЛТУХИ НАИБОЛЕЕ ХАРАКТЕРНО

- 1) повышение уровня только непрямого билирубина
- 2) повышение уровня только прямого билирубина
- 3) повышение уровня обеих фракций

18. ПРИ ДИСТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ ОПУХОЛЬЮ ХАРАКТЕРНО

- 1) желтуха и обесцвеченный кал
- 2) гепатомегалия
- 3) симптом Курвуазье
- 4) кожный зуд
- 5) все верно

19. ЖЕНЩИНА 35 ЛЕТ ПРЕДЪЯВЛЯЕТ ЖАЛОБЫ НА КОЖНЫЙ ЗУД. БОЛЬНА В ТЕЧЕНИЕ 3 ЛЕТ. ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ ВЫЯВЛЕНА ПЛОТНАЯ УВЕЛИЧЕННАЯ ПЕЧЕНЬ, ВЫСТУПАЮЩАЯ ИЗ-ПОД КРАЯ РЕБЕРНОЙ ДУГИ НА 10 СМ. БИЛИРУБИН - 96 МКМОЛЬ/Л, ПРЯМОЙ - 80 МКМОЛЬ/Л, ЩЕЛОЧНАЯ ФОСФАТАЗА - 400 МЕ/Л, АЛТ - 86 МЕ/Л. ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- 1) портальный цирроз печени
- 2) хронический аутоиммунный гепатит
- 3) гемолитическая желтуха
- 4) билиарный цирроз печени

5) острый вирусный гепатит

20.НОРМАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БИЛИРУБИНА КРОВИ

- 1) 0,10-0,68 мкмоль/л
- 2) 8,55-20,52 мкмоль/л
- 3) 2,50-8,33 мкмоль/л
- 4) 3,64-6,76 мкмоль/л
- 5) 7,62-12,88 мкмоль/л

21.ДЛЯ ЖЕЛТУХИ НА ПОЧВЕ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗА ХАРАКТЕРНО

- 1) уробилинурия
- 2) повышение щелочной фосфатазы
- 3) нормальный или пониженный белок в крови
- 4) повышение билирубина крови
- 5) нормальные или умеренно повышенные трансаминазы

22.ДЛЯ ЖЕЛТУХИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗОМ, ХАРАКТЕРНО

- 1) гипертермия
- 2) повышение прямого билирубина крови
- 3) повышение щелочной фосфатазы
- 4) резкое повышение уровня трансаминаз в плазме
- 5) отсутствие стеркобилина в кале

23.ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ЖЕЛТУХА ВЫЗЫВАЕТСЯ

- 1) вклиненным камнем терминального отдела холедоха
- 2) опухолью холедоха
- 3) камнем пузырного протока
- 4) вентиляным камнем холедоха
- 5) стриктурой холедоха

24. ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ

- 1) метастазы в печень опухолей
- 2) холедохолитиаз
- 3) рак головки поджелудочной железы
- 4) рубцовые стриктуры внепеченочных желчных путей
- 5) вирусный гепатит

25. БОЛЬНОЙ 28 ЛЕТ ПОСТУПИЛ В КЛИНИКУ С КАРТИНОЙ ЖЕЛТУХИ, ПОЯВЛЕНИЕ КОТОРОЙ ОТМЕТИЛ 4 ДНЯ НАЗАД. БОЛЕВОЙ СИНДРОМ НЕ ВЫРАЖЕН. ДВАЖДЫ В АНАМНЕЗЕ ОТМЕЧАЛ ЭПИЗОДЫ ЖЕЛТУХИ. ПРИ ЛАБОРАТОРНОМ ИССЛЕДОВАНИИ ОТМЕЧАЕТСЯ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЮ ЗА СЧЕТ НЕПРЯМОЙ ФРАКЦИИ. ПРИ УЛЬТРАЗВУКОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ ПАТОЛОГИИ НЕ ВЫЯВЛЯЕТСЯ. АКТИВНОСТЬ ТРАНСАМИНАЗ И ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ В НОРМЕ. ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ ДИАГНОЗ

- 1) механическая желтуха вследствие холедохолитиаза
- 2) цирроз печени
- 3) инфекционный гепатит
- 4) синдром Жильбера
- 5) гемохроматоз

26. ПРИ КАКОМ ЗАБОЛЕВАНИИ НАБЛЮДАЕТСЯ УВЕЛИЧЕНИЕ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО БИЛИРУБИНА

- 1) наследственный сфероцитоз
- 2) синдром Жильбера
- 3) холедохолитиаз
- 4) хронический гепатит высокой активности
- 5) опухоль pancreas

27. КАКИЕ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ СОСТОЯНИЙ МОГУТ ЯВЛЯТЬСЯ ПРИЧИНОЙ КОНЬЮГИРОВАННОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ

- 1) синдром Дабина-Джонсона
- 2) прием метилтестостерона
- 3) доброкачественная желтуха беременных
- 4) синдром Жильбера
- 5) рак ампулы Фатерова соска

28. СПЛЕНОМЕГАЛИЯ, СНИЖЕНИЕ ЧИСЛА ЭРИТРОЦИТОВ, ВЫСОКОЕ СОДЕРЖАНИЕ СТЕРКОБИЛИНА В КАЛЕ У БОЛЬНОГО С ЖЕЛТУХОЙ ЗАСТАВЛЯЕТ ДУМАТЬ О

- 1) внепеченочном холестазах
- 2) внутрипеченочном холестазах
- 3) сепсисе
- 4) гемолитической желтухе

29. КАКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОГУТ БЫТЬ ПРИЧИНОЙ ОЧЕНЬ ВЫРАЖЕННОГО ПОВЫШЕНИЯ АМИНОТРАНСФЕРАЗ

- 1) ишемический гепатит
- 2) НАСГ
- 3) хронический вирусный гепатит С
- 4) болезнь Вильсона-Коновалова
- 5) хронический алкогольный гепатит

30. УРОВЕНЬ СВЯЗАННОГО (КОНЬЮГИРОВАННОГО) БИЛИРУБИНА В КРОВИ ВОЗРАСТАЕТ ПРИ

- 1) синдроме Ротора
- 2) синдроме Дабина-Джонсона
- 3) гемолитической желтухе
- 4) хроническом гепатите (активном)

5) первичном билиарном циррозе печени

31. СЛЕДУЮЩЕЕ УТВЕРЖДЕНИЕ О ПРИЗНАКАХ ХОЛЕСТАЗА ЯВЛЯЕТСЯ ПРАВИЛЬНЫМ

- 1) повышение содержания ЩФ в сыворотке крови является специфичным для заболеваний печени
- 2) некоторые физиологические состояния могут вызывать отклонения уровня ЩФ в сыворотке крови
- 3) в клинической практике одновременное измерение ЩФ и ГГТ бесполезно

32. ВЫБЕРИТЕ ПРАВИЛЬНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ О СОДЕРЖАНИИ БИЛИРУБИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

- 1) синдром Жильбера считается самым распространенным состоянием, связанным с изолированным повышением уровня билирубина
- 2) гемолиз вызывает повышение уровня связанного билирубина
- 3) у пациентов с обструкцией желчных протоков достаточно выявить только повышение уровня связанного билирубина, чтобы определить наличие препятствия для оттока желчи

33. ХАРАКТЕРНОЙ ПРИЧИНОЙ НЕЗНАЧИТЕЛЬНОГО ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ АМИНОТРАНСФЕРАЗ (МЕНЕЕ ЧЕМ В ПЯТЬ РАЗ ВЫШЕ ВЕРХНЕГО КОНТРОЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ) ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) острый вирусный гепатит
- 2) ишемическое повреждение печени
- 3) передозировка парацетамола
- 4) хронический вирусный гепатит

34. ДЛЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ ПЕЧЕНИ ВЕРНО СЛЕДУЮЩЕЕ УТВЕРЖДЕНИЕ

- 1) для данного заболевания существуют специфические серологические маркеры
- 2) это редкое заболевание
- 3) этот диагноз устанавливают методом исключения
- 4) степень поражения можно точно установить посредством методов визуализации

35. ДЛЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ ПЕЧЕНИ ВЕРНО СЛЕДУЮЩЕЕ УТВЕРЖДЕНИЕ

- 1) обычно, уровень АСТ повышается в большей степени, чем АЛТ
- 2) обычно, уровень АЛТ повышается в большей степени, чем АСТ
- 3) наблюдается повышение уровня ЩФ при нормальном уровне ГГТ
- 4) коэффициент Де-Ритиса обычно менее 1

36. К ВАМ ОБРАТИЛАСЬ 40-ЛЕТНЯЯ ЖЕНЩИНА С ЖАЛОБАМИ НА НЕДАВНО НАЧАВШИЙСЯ ЗУД. В АНАМНЕЗЕ – АУТОИММУННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. В БИОХИМИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ КРОВИ – НОРМАЛЬНЫЕ УРОВНИ АМИНОТРАНСФЕРАЗ И ОТКЛОНЕНИЕ ОТ НОРМЫ УРОВНЕЙ ЩФ И ГГТ (ОБА ПОКАЗАТЕЛЯ В ПЯТЬ РАЗ ВЫШЕ ВЕРХНЕГО КОНТРОЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ). УЗИ ПЕЧЕНИ ПАТОЛОГИИ НЕ ВЫЯВИЛО. КАКИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ АНАЛИЗЫ ВЫ ЕЙ НАЗНАЧИТЕ

- 1) никаких. Отклонение от нормы маркеров холестаза часто встречается у пациентов с заболеваниями щитовидной железы
- 2) анализ на антитела к вирусу гепатита С и поверхностный антиген вируса гепатита В
- 3) анализ на антимитохондриальные антитела
- 4) биопсию печени

37. ПРАВИЛЬНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ О БИОПСИИ ПЕЧЕНИ

- 1) это единственный доступный способ, позволяющий определить причину заболевания печени
- 2) преимущественно используется для определения стадии заболевания печени
- 3) связана с высоким риском серьезных осложнений
- 4) позволяет диагностировать цирроз печени у пациентов с хроническими заболеваниями печени при наличии признаков портальной гипертензии

38. ХАРАКТЕРНОЙ ПРИЧИНОЙ ВЫРАЖЕННОГО ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ АМИНОТРАНСФЕРАЗ (БОЛЕЕ ЧЕМ В 10–15 РАЗ ВЫШЕ ВЕРХНЕГО КОНТРОЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ) ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) наследственный гемохроматоз
- 2) хронический гепатит С
- 3) ишемический гепатит
- 4) неалкогольная жировая инфильтрация печени

39. К ВАМ НАПРАВИЛИ 55-ЛЕТНЕГО МУЖЧИНУ ИЗ-ЗА ОТКЛОНЕНИЯ УРОВНЯ АМИНОТРАНСФЕРАЗ ОТ НОРМЫ (АЛТ ВЫШЕ, ЧЕМ АСТ, И ОБА ПОКАЗАТЕЛЯ В ДВА-ТРИ РАЗА ВЫШЕ ВЕРХНЕГО КОНТРОЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ). ЕГО СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАЛ СЛЕДУЮЩЕЕ: HBsAg – ОБНАРУЖЕН; anti-HBs – НЕ ОБНАРУЖЕН; HBeAg – НЕ ОБНАРУЖЕН; anti-HBe – ОБНАРУЖЕН; anti-HBcor – ОБНАРУЖЕН. БИЛИРУБИН, ЩФ И ГГТ – В НОРМЕ. УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕЧЕНИ ВЫЯВИЛО ДИФфуЗНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕЧЕНИ БЕЗ ПРИЗНАКОВ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. ВАШИ ДЕЙСТВИЯ

- 1) необходимо искать другие причины заболевания печени, поскольку такие серологические показатели сопоставимы с вылеченным гепатитом В

- 2) требуется немедленно начать лечение, поскольку серологические тесты указывают на острый гепатит В
- 3) необходимо оценить уровень IgM anti-HBcor и ДНК вируса гепатита В
- 4) необходимо провести биопсию печени

40. К ВАМ НАПРАВИЛИ 35-ЛЕТНЮЮ ЖЕНЩИНУ С ЖАЛОБАМИ НА УТОМЛЯЕМОСТЬ И ЖЕЛТУХУ, ТЕМНУЮ МОЧУ И СВЕТЛЫЙ КАЛ. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ АНАЛИЗОВ ПОКАЗЫВАЮТ ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ АМИНОТРАНСФЕРАЗ (АЛТ ВЫШЕ, ЧЕМ АСТ, ОБА ПОКАЗАТЕЛЯ В 10 РАЗ ВЫШЕ ВЕРХНЕГО КОНТРОЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ), БИЛИРУБИН 102 МКМОЛЬ/Л, И ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ГАММА-ГЛОБУЛИНОВ. АНАЛИЗ НА HBsAg И АНТИТЕЛА К ВИРУСУ ГЕПАТИТА С ПОКАЗАЛ ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ. ВАШИ ДЕЙСТВИЯ

- 1) провести повторный анализ на HBsAg и антитела к вирусу гепатита С через месяц
- 2) назначить анализ на аутоантитела
- 3) ничего не делать
- 4) выполнить биопсию печени

КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

ЗАДАЧА 1.

У мужчины 23 лет во время обследования по поводу предстоящей операции грыжесечения выявлен HBsAg, что послужило поводом для его направления к гепатологу. При определении маркеров вируса гепатита В было подтверждено наличие HBsAg и выявлены антитела к HBeAg (HBeAg не обнаружен), а также суммарные антитела к HBcAg и HBV-ДНК. Анти-HCV не обнаружены. В биохимическом анализе крови АЛТ – 240 МЕ/л, АСТ – 185 МЕ/л, билирубин общий – 42,6 мкмоль/л, прямой – 20,4 мкмоль/л, ЩФ – 65 МЕ/л, ГГТ – 24 МЕ/л.

1. Какой биохимический синдром выявлен у пациента? Ответ обоснуйте.
2. Какова биохимическая активность выявленного гепатита? Ответ обоснуйте.
3. Назначьте план дальнейшего обследования.

ЗАДАЧА 2.

Больная С., 47 лет. На протяжении 5 лет отмечает зуд кожи, нарушение менструального цикла. Лечилась у дерматолога с диагнозом «Нейродермит» и у гинеколога с диагнозом «Климактерическая дисфункция яичников». Отмечает постепенное снижение веса, иктеричность склер. При обследовании выявлена субиктеричность склер, пигментные пятна и множественные следы расчесов на коже туловища. Печень выступает из-под края реберной дуги на 7 см, уплотненная, безболезненная. Селезенка не пальпируется. Билирубин – 78,5 мкмоль/л, прямой – 49,2 мкмоль/л, холестерин – 18 ммоль/л, СОЭ – 53 мм/ч.

1. Назовите наиболее вероятный диагноз
2. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальную диагностику?
3. Какие методы помогут верифицировать поставленный вами диагноз?

ЗАДАЧА 3.

Больной К., 55 лет, разнорабочий, предъявляет жалобы на тупые боли в правой половине живота, слабость, повышенную утомляемость, плохой

аппетит, вздутие живота, кожный зуд. Злоупотребляет алкоголем. Больным себя считает 3 года. Состояние постепенно ухудшается. При осмотре: астеничен, желтушность кожных покровов и видимых слизистых оболочек. На коже – следы расчесов, сосудистые звездочки, пальмарная эритема. Живот увеличен в размерах, вздут, пальпаторно определяется болезненность в правом подреберье, печень на 7-8 см. выходит из-под края реберной дуги, край острый, плотный. Пальпируется нижний полюс селезенки. Отмечается притупление в отлогих местах живота. На передней брюшной стенке – выраженная венозная сеть. При исследовании крови выявлено: АСТ – 118 МЕ/л, АЛТ – 140 МЕ/л, общий билирубин – 88 мкмоль/л., прямой – 66 мкмоль/л, ГГТ – 468 МЕ/л, ЩФ – 210 МЕ/л.

1. Какие лабораторные синдромы выявлены у пациента? Ответ обоснуйте.
2. Предварительный диагноз.
3. Какие дополнительные исследования необходимы для подтверждения диагноза?

ЗАДАЧА 4.

Больная Н, 18 лет, обратилась с жалобами на желтушность кожных покровов и склер, не сопровождающуюся кожным зудом, быструю утомляемость, слабость, головокружение, потливость, плохой сон, тошноту, дискомфорт в правом подреберье. Кал и моча обычного цвета. Из анамнеза выяснено, что пожелтела несколько дней назад, сама ни с чем это состояние связать не может. Простудных заболеваний не было, в течение полугода до заболевания не было контактов с больными желтухой, к стоматологу не обращалась. В течение последней недели с целью коррекции веса соблюдала диету с низким суточным калоражем (600 ккал/сут). При обследовании отклонений от нормы в ОАК не выявлено, в биохимическом анализе – повышен уровень билирубина до 80 мкмоль/л (прямой 5 мкмоль/л).

1. Ваш предварительный диагноз? С чем связано развитие желтухи?
2. С чем необходимо проводить дифференциальную диагностику?
3. Как подтвердить диагноз?

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

1 – 3	11 – 2, 4	21 – 2, 3, 4, 5	31 – 2
2 – 3, 5	12 – 5	22 – 1, 2, 3, 5	32 – 1
3 – 1, 2, 3, 4	13 – 3	23 – 4	33 – 4
4 – 1	14 – 1	24 – 2, 3, 4	34 – 3
5 – 1, 2, 3	15 – 5	25 – 4	35 – 1
6 – 2, 3	16 – 1	26 – 4	36 – 3
7 – 1, 2, 3, 4, 5	17 – 3	27 – 1, 2, 3, 5	37 – 2
8 – 2	18 – 5	28 – 4	38 – 3
9 – 3	19 – 4	29 – 1, 4	39 – 3
10 – 1	20 – 2	30 – 1, 2, 4, 5	40 – 2

ОТВЕТЫ К ЗАДАЧАМ

Задача 1.

1. Синдром цитолиза (повышение АЛТ, АСТ, билирубина за счёт обеих фракций при нормальных показателях холестаза – ЩФ и ГГТ)
2. Биохимическая активность выявленного гепатита В умеренная, так как АЛТ, АСТ повышены в пределах 3-10 норм.
3. ОАК, биохимический анализ крови и коагулограмма (синдромы мезенхимального воспаления, печеночно-клеточной недостаточности), ФГДС, УЗИ брюшной полости, при необходимости – биопсия печени.

Задача 2.

1. Первичный билиарный цирроз печени
2. Первичный склерозирующий холангит, хронический лекарственный гепатит с синдромом холестаза, механическая желтуха с неполной обтурацией холедоха.
3. Биохимический анализ крови (резкое повышение маркеров холестаза, особенно щелочной фосфатазы), выявление антимитохондриальных аутоантител класса M₂, биопсия печени.

Задача 3.

1. Синдром цитолиза (повышение АЛТ, АСТ) и холестаза (повышение ГГТ, ЩФ, билирубина преимущественно за счет прямой фракции, желтуха, сопровождающаяся кожным зудом)
2. Алкогольный цирроз печени, декомпенсированный, активная фаза, умеренной степени биохимической активности, синдром портальной гипертензии.
3. ОАК, биохимический анализ крови (показатели печеночно-клеточной недостаточности – ХЭ, альбумин, холестерин), коагулограмма, маркеры вирусных гепатитов В и С, УЗИ органов брюшной полости, ФЭГДС, при необходимости – биопсия печени.

Задача 4.

1. Синдром Жильбера. Развитие желтухи связано с соблюдением пациенткой низкокалорийной диеты, на фоне которой снизилась активность глюкуронилтрансферазы, фермента, конъюгирующего непрямой билирубин в гепатоците.
2. Учитывая, что у больной имеется гипербилирубинемия за счет непрямой фракции, необходимо исключить гемолитические желтухи (врожденные и приобретенные). Для этого необходимо провести пробу Кумбса, исследовать уровень ретикулоцитов. Для исключения печеночного генеза желтухи показано исследование биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, альбумин, ХЭ), а также коагулограммы.
3. Для подтверждения низкой активности глюкуронилтрансферазы проводится проба с фенобарбиталом.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. Кишкун А. А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие / А. А. Кишкун. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 976 с.
2. Ройтберг Г. Е. Внутренние болезни. Лабораторная и инструментальная диагностика : учеб. пособие / Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтынский. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : МЕДпресс-информ, 2011. – 800 с.

Дополнительная:

1. Гастроэнтерология. Справочник практического врача / А. В. Калинин, И. В. Маев, С. И. Рапопорт; под общ. ред. проф. С. И. Рапопорта. – Москва : МЕДпресс-информ, 2009. – 320 с.
2. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / под ред. В. Т. Ивашкина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 208 с.
3. Лейтес, Ю. Г. Современные технологии в диагностике гастроэнтерологических заболеваний / Ю. Г. Лейтес, Е. В. Марченко. – Режим доступа: <http://www.gastroscan.ru> (дата обращения : 10.06.2013).
4. Максимов, В. А. Диагностические тесты при заболеваниях органов пищеварения : монография / В. А. Максимов, К. К. Далидович, А. Л. Чернышов, В. Л. Мельников. – Пенза : Информационно-издательский центр ПГУ, 2005. – 228 с.
5. Общая врачебная практика: диагностическое значение лабораторных исследований : учеб. пособие / под ред. С. С. Вялова, С. А. Чорбинской. – 3-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2009. – 176 с.
6. Giannini E. G., Testa R., Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians // Canadian Medical Association Journal (CMAJ). – 2005. – Vol. 172. – P. 367-379.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Учебное издание

Давыдова Анна Владиленовна

**Биохимический анализ крови
в дифференциальной диагностике
заболеваний печени**

Учебное пособие для врачей