

СИНДРОМ ЦИТОЛИЗА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ИНТЕРНИСТА

Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в УО «БГМУ»¹
ГУ «432 ГВКМЦ ВС РБ»²

Одним из основных синдромов поражения печени является – синдром цитолиза. Он представляет собой клинико-лабораторный синдром, характеризующийся повышением аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, как неспецифической реакцией клеток печени на действие повреждающих факторов и проявляется на клеточном уровне разрушением гепатоцитов. Биохимические проявления цитолиза по своему диагностическому значению выше клинических. Несмотря на значительные успехи в диагностике болезней печени, на практике в ряде случаев сложно установить конкретный нозологический диагноз. В статье представлены клинические случаи синдрома цитолиза из собственной практической деятельности. Актуальность данного синдрома возрастает в связи с частым и случайным его выявлением при бессимптомном течении болезней печени.

Ключевые слова: синдром цитолиза, трансаминазы, гепатит, пациент.

A. N. Yanul, I. V. Zagashvili, S. I. Rimarchik

SYNDROME OF A TSITOLIZ IN PRACTICE OF THE DOCTOR-INTERNISTA

One of the major syndromes of liver damage is – a syndrome of cytolysis. It is a clinical and laboratory syndrome characterized by an increase in alanine transaminase and aspartate as a nonspecific reaction of the liver cells to the action of damaging factors and manifests itself at the cellular level, the destruction of hepatocytes. Biochemical manifestations cytolysis in its clinical diagnostic value above. Despite significant advances in the diagnosis of liver diseases, in practice, in some cases difficult to establish a specific nosological diagnosis. The article presents the clinical cases of the syndrome of cytolysis own practice. The relevance of this syndrome increases due to frequent and random identification of its asymptomatic liver disease.

Key words: cytolysis syndrome, transaminase, hepatitis, patients.

В практической деятельности врач часто встречается с увеличенным уровнем аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АлАТ, АсАТ) в биохимическом анализе крови (БАК). Уточнение причины синдрома цитолиза приводит к рутинному поиску этиологического фактора. В нашей практической деятельности мы встречаемся с лицами молодого трудоспособного возраста, в т. ч. военнотрудовыми по призыву и контракту. В большинстве анализируемых случаев, отклонение трансаминаз от нормы в сторону увеличения устанавливается случайно, при «протокольном» назначении БАК. Клинический интерес вызывает то, что в этих ситуациях синдром цитолиза протекает без специфических жалоб. Такое состояние может проявляться манифестацией или дебютом различных патологических процессов, как первичных, так и вторичных, связанных с повреждением паренхимы печени. Все это требует проведения четкой и точной верификации этиологического фактора, порой требующего длительного времени, рутинных дорогостоящих лабораторных и инструментальных методов исследования. Такая работа может проводиться с пациентом не только в стационарных условиях, но и на амбулаторном этапе. Очень часто при первичном контакте с пациентом и наличии у него повышения АлАТ и АсАТ, необосно-

ванно выставляется диагноз «хронический гепатит», что не всегда верно. Согласно определению – хронический гепатит не единое заболевание, а клинический и патологический синдром, который имеет многие причины и характеризуется различной степенью гепатоцеллюлярного некроза и воспаления с персистированием хронического воспаления без улучшения более 6 месяцев.

Причины поражения гепатоцитов многообразны, к ним относятся: повреждения вирусами (А, В, С, D, E, G и др.), алиментарно-токсическое воздействие (алкоголь, наркотические вещества, лекарственные препараты), аутоиммунные заболевания (аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), наследственные и генетические нарушения (первичный гемохроматоз, дефицит α -1-антитрипсина, болезнь Вильсона-Коновалова), болезни накопления (гистиоцитоз X, болезнь Гоше, Ниманна-Пика), липотоксичность при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), паразитарные заболевания (эхинококкоз, цистицеркоз), онкологические процессы первичные или вторичные (гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), метастазы из первичного очага), реактивные проявления при общем воспалительном ответе (полисерозиты).

Предлагаем собственные клинические наблюдения пациентов, в т. ч. находившихся в 2013–2014 годах на обследовании и лечении в гастроэнтерологическом отделении (ГЭО) 432 ГВКМЦ с целью верификации синдрома цитолиза. Предлагается обсуждение алгоритма дифференциально-диагностического поиска причины повышения уровней АлАТ и АсАТ.

Наблюдение первое. Пациент Б., 21-летний мужчина, военнослужащий по призыву, в мае 2013 года находился на обследовании и лечении в ГЭО для определения этиологического фактора гипертрансаминаземии. Жалоб на состояние здоровья не предъявлял. Лихорадки не было. Гемотрансфузии, нанесение на тело татуировок, употребление алкоголя и наркотических веществ отрицает. Из анамнеза заболевания: впервые синдром цитолиза установлен в феврале 2013 года при прохождении стационарного лечения в отделении пульмонологии 432 ГВКМЦ по причине внебольничной пневмонии. В период призыва на срочную военную службу повышения уровней АлАТ и АсАТ не было. Кожные покровы тела чистые (татуировок нет). Со стороны органов и систем без патологических изменений.

Пациенту выполнены лабораторные методы исследования: общий анализ крови и мочи (ОАК и ОАМ) в пределах нормы. В БАК гипертрансаминаземия. Липидограмма в норме. Экспресс-реакция с кардиолипидным антигеном отрицательная. Антитела к ВИЧ не обнаружены. Анализ крови на маркеры вирусных гепатитов «В» и «С», методом иммуноферментного анализа (ИФА): **HBsAg, anti-HBcor-total, anti-HCV отрицательные. Анализы крови на АМА-M₂-антитела класса IgG, АНА отрицательные.** Анализ крови на содержание α -1-антитрипсина, трансферрина и сывороточного ферритина в норме. Уровень церулоплазмина сыворотки крови – 11,68 мг/дл (норма 22–61 мг/дл) снижен. Показатель суточной экскреции меди с мочой увеличен до 2,73 мкмоль/л (норма 0,03–1,26 мкмоль/л). Проведены инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), фиброколоноскопия – патологии не выявлено. Выполнялась пункционная биопсия печени: гистологическая картина очаговых дистрофических изменений.

Установлен клинико-функциональный диагноз «Хронический гепатит минимальной степени активности, обусловленный нарушением обмена меди». Пациент был представлен на военно-врачебную комиссию (ВВК) по причине изменения категории годности к военной службе.

Комментарии. С учетом результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, возникновение синдрома цитолиза произошло под влиянием избытка меди.

Наблюдение второе. Пациент М., 25-летний мужчина, военнослужащий срочной службы, в сентябре 2014 года находился на обследовании в ГЭО для установления этиологического фактора синдрома цитолиза. Жалоб на состояние здоровья не предъявлял. Лихорадки не было. Масса тела не снижалась. Из анамнеза жизни: гемотрансфузий, случайного незащищенного полового акта, нанесение на тело татуировок, контакта с биологическими жидкостями, употребления алкоголя и наркотических веществ не было. Из анамнеза заболевания: впервые повышение уровня трансаминаз установлено с августа 2014 года при нахождении на стационарном лечении в инфекционном отделении 432 ГВКМЦ с острым тонзиллитом. До направления в ГЭО отмечался стойкий синдром цитолиза (АлАТ = 145,0 Е/л и АсАТ = 61,0 Е/л). Уточнено, что в течение 6 лет зафиксировано увеличение уровня общего холестерина (ХС), до 8,7 ммоль/л с коэффициентом атерогенности – 7,2. В связи с чем пациент амбулаторно периодически принимал гиполипидемические препараты из группы статинов. В период призыва в Вооруженные Силы данных за изменения в БАК не было. Объективно: кожные покровы тела чистые (татуировок нет), избыточного питания (ИМТ = 26,6 кг/м²). Со стороны органов и систем без патологических изменений.

Пациенту выполнены лабораторные методы исследования: ОАК и ОАМ в пределах нормы. В БАК синдром цитолиза и холестаза. В липидограмме увеличение количества общего ХС, три-

глицеридов, ХС-ЛПНП, коэффициента атерогенности. Анализы крови для определения уровня общего железа, трансферрина, сывороточного ферритина, меди, церулоплазмина, α -1-антитрипсина: все показатели в пределах нормы. Выполнен анализ крови на маркеры вирусных гепатитов «В» и «С»: **HBsAg, anti-HCV методом ИФА отрицательные, anti-HBcor-total – положительный.** Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК вирусного гепатита «В» не обнаружена. Проведены инструментальные методы исследования: УЗИ ОБП – гепатомегалия. Пункционная биопсия печени: гистологическая картина хронического, вероятнее всего вирусного гепатита, слабо выраженная активность воспаления, фиброз 1 степени.

В связи с выявленным заболеванием, изменяющим категорию годности к военной службе, данного пациента представили на ВВК.

Комментарии. Анализируя вышеизложенное наблюдение, возможным этиологическим фактором была вирусная инфекция, т. к. существуют другие вирусы гепатита, например D, E, G и др., которые могут сочетаться (коинфекция) с HBV. Возможно коморбидный фон индуцирован приемом лекарственных препаратов (цефалоспорины и статины). Проведение диагностического поиска в полном объеме зависит от возможностей каждого конкретного лечебного учреждения. В данной ситуации выполнен весь возможный диагностический поиск.

Наблюдение третье. Пациентка К., 35-летняя женщина, обратилась в амбулаторном порядке в связи с 15-ти кратным превышением верхней границы нормы трансаминаз в БАК, который выполнила с целью скрининга состояния своего здоровья. При этом никаких жалоб не предъявляла. Несмотря на неоднократную акцентуацию на возможный прием каких-либо гепатотоксических средств, в т. ч. лекарственных препаратов и биодобавок, отрицала это воздействие. Проведенные исследования не выявили и других причин синдрома цитолиза. При динамическом наблюдении за пациенткой в течение трех недель установлено уменьшение измененных лабораторных показателей в 5 раз, а затем вновь их резкое повышение. Тщательный опрос пациентки установил следующее: проживает в коттедже в загородной зоне, содержит породистых собак. С целью профилактики паразитарной инвазии у собак и у себя лично периодически использует немозол (албендазол) в дозе 400 мг внутрь однократно. Повышение уровня трансаминаз было хронологически связано с приемом указанного препарата накануне лабораторных исследований крови. Полный отказ пациентки от такой практики профилактической дегельминтизации, привел к нормализации уровня измененных ферментов печени.

Комментарии. Приведен пример лекарственного гепатотоксического воздействия. Тщательный и «неформальный» распрос пациента с уточнением социально-бытовых условий его жизни нередко позволяет выяснить причину и условия, способствующие патологическому процессу. При этом следует учитывать, что некоторые пациенты не сразу решаются сообщать врачу или даже скрывают какие-либо факты, вредные привычки и заболевания.

Обсуждение. Алгоритм дифференциального диагностического поиска (табл. 1) [1, 4] причины синдрома цитолиза необходимо начинать со сбора жалоб, анамнеза жизни и заболевания, стараясь создать у пациента доверие к врачу, с целью уточнить наличие вредных привычек (употребление алкоголя, наркотиков и их количество, прием медикаментов по поводу всех заболеваний у пациента), случайных половых связей, гемотрансфузий. Необходим осмотр кожных покровов на наличие татуировок и следов инъекций.

К исследованиям, позволяющим проводить дифференциальную диагностику увеличения АлАТ и АсАТ, относятся биохимические исследования сыворотки крови (спектр печеночных ферментов – иногда они увеличиваются при системных заболеваниях и не отражают основное состояние печени; ферменты должны оцениваться индивидуально с учетом истории болезни и общим состоянием пациента). Необходимо «обязательно!» мониторинг результатов биохимического исследования для

□ Случай из практики

Таблица 1. Алгоритм диагностики заболеваний печени

| Скрининговые исследования | Шаг 1: Неспецифические (рутинные) лабораторные исследования | Шаг 2: Специфические лабораторные исследования | Шаг 3: Молекулярные и инвазивные методы |
|--|--|--|---|
| Анамнез | АлАТ, АсАТ, γ -ГГТ, ЩФ, билирубин | Серологические маркеры гепатита (HBsAg, anti-HCV) | Церулоплазмин, медь в 24-часовой порции мочи, генетический тест для диагностики болезни Вильсона-Коновалова |
| Данные медицинского осмотра | Общий анализ крови, анализ количества тромбоцитов, коагулограмма | Анализ аутоантител (S-ANA, SMA, LKM, SLA, p-ANCA, AMA) | HFE-мутация |
| Уровень АлАТ и γ -ГГТ в сыворотке крови | Общий белок, альбумин, электрофорез сыворотки крови | Количественная оценка иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) | Генотип α -1-антитрипсина (PIZZ) |
| Ультрасонография | Холестерол, триглицериды, глюкоза | Ферритин, трансферрин, железо | Биопсия печени, MRCP, ERC (для диагностики PSC) |

Примечание: γ -ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В; anti-HCV – антитела к антигенам вируса гепатита С; S-ANA – антинуклеарные антитела; SMA – антитела к гладкой мускулатуре; LKM – антитела к микросомальному антигену печени; SLA – антитела к растворимому антигену печени; p-ANCA – перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела; AMA – антимитохондриальные антитела; HFE – ген высокого содержания железа ответственный за наследственный гемохроматоз; MRCP – магнитно-резонансная холангиопанкреатография; ERC – эндоскопическая ретроградная холангиография; PSC – первичный склерозирующий холангит.

определения сохранившихся изменений, чтобы уточнять тактику ведения [3].

Определение вирусных гепатитов возможно только по специфическим антителам или антигенам. Используют ИФА (маркеры вирусных гепатитов) и ПЦР (определение ДНК и РНК вирусов). Инфицирование HAV сопровождается определением anti-HAV Ig, причем при постинфекционном или поствакцинационном иммунитете данные антитела также определяются. Наличие острого процесса характеризуется определением anti-HAV IgM. Этиология HBV подтверждается наличием HBsAg, при HCV определяются anti-HCV IgM и/или IgG. При выявлении HBV обязательно определение коинфекции или суперинфекции HDV.

Анализ крови на поиск наследственных заболеваний приводящих к поражению паренхимы печени, при: первичных и вторичных гемохроматозах (синдром перегрузки железом); болезнь Вильсона-Коновалова, наследственном нарушении обмена меди; дефиците фермента α -1-антитрипсина. Для подтверждения или исключения наследственных заболеваний печени используют молекулярно-генетическое исследование крови (рис. 1) [2, 3].

Определение аутоиммунных поражений печени по определению в анализе крови специфических маркеров заболеваний (АИГ, ПБЦ, ПСХ), сопровождающихся повышением нуклеарного фактора (NF) и специфических антител – антинуклеарных (S-ANA), антимитохондриальных (AMA), антител к гладким мышечным клеткам (ASMA).

Используют ИФА для нахождения маркеров опухолевого процесса, например α -фетопротеин.

Наличие паразитарных заболеваний можно заподозрить по увеличению эозинофилов в ОАК, по увеличению содержания IgE, определению специфических антител к паразитам



Рис. 1. Заболевания формирующие хронический гепатит

в крови. Не следует забывать и о правильном рутинном исследовании кала на яйца глистов.

Важными исследованиями являются инструментальные методы: УЗИ (обязательное «стандартное» обследование печени), компьютерная томография (КТ), лапароскопия с биопсией печени, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), непрямая эластография. «Золотым стандартом» диагностики поражений печени считается ее биопсия. При отказе пациента от выполнения биопсии печени необходимо использовать аддитивные методики: лабораторные (как вариант – фибротест или фибромакс), неинвазивные визуализирующие (как вариант – фиброскан) и др.

Шифруется синдром цитолиза по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) кодом K75.9, что соответствует воспалительной болезни печени неуточненной, или K73.9 – хроническому гепатиту неуточненному [1, 2].

На начальном этапе диагностики или в случае безуспешного диагностического поиска этиологического фактора у пациента с увеличенным уровнем АлАТ и АсАТ, при отсутствии клинической картины данного состояния, согласно МКБ-10 (рубрика R19.8) правомочно выставить синдромальный диагноз: гипертрансфераземия.

Представленные клинические случаи подтверждают актуальность проблемы верификации синдрома цитолиза и необходимость четкого алгоритма диагностики причины данного клинико-лабораторного состояния, что существенно может повлиять на дальнейшую тактику лечения и ведения таких пациентов практикующими врачами.

Таким образом, бессимптомное течение заболеваний печени с впервые выявленным симптомом цитолиза в качестве случайной находки – одна из современных проблем в медицинской практике. Поэтому значимым фактором является постоянное информирование врачей различных медицинских специальностей о таких состояниях и тактике диагностического поиска.

Литература

1. Явлов, С. С. Синдром цитолиза в гастроэнтерологии: тактика ведения пациентов в общей практике // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2013;1: 18–24.
2. Полунина, Т. Е., Маев И. В., Полунина Е. В. Алгоритм диагностики и тактика ведения гепатитов // Гастроэнтерология. 2009; 2: 21–26.
3. Силивончик, Н. Н. Болезни печени в таблицах: справочник врача. – Минск: Ковчег, 2009. – 234 с.
4. Wiegand, J., Th. Berg: eReferences The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis. Part 1 of a series on liver cirrhosis deutsches / Ärzteblatt International 2013; 110(6): 85–91.

Поступила 18.03.2015 г.