

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Учебное пособие

Екатеринбург
Издательство УГМУ
2018

УУД К 616.36-004-07
ББК 54.135.1,40-5
Л125

*Печатается по решению Ученого совета ФПК и ПП
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
(протокол № 8 от 28.08.2018)*

*Ответственный редактор
д-р мед. наук, проф. В.В. Базарный*

*Рецензент
д-р мед. наук, член-корр. РАН А.М. Иванов*

Л125 **Лабораторная диагностика цирроза печени [Текст] :**
*Уч. пособие / В. В. Базарный, Е. Н. Бессонова, Л. И. Савельев, Н. Ф.
Климушева [и др.]; ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России... —
Екатеринбург : Изд-во УГМУ, 2018. — ? с.*

ISBN 978-5-89895-863-3

Данное пособие посвящено проблеме, которая в последние годы в связи с успехами клинической лабораторной диагностики, гепатологии и трансплантологии становится все более актуальной. Сегодня появились современные технологии, позволяющие увеличить продолжительность, качество жизни пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями печени и в ряде случаев радикально излечить от смертельного заболевания. В их реализации принципиальное значение приобретает использование широкого спектра лабораторных тестов, различных прогностических шкал, оценка динамики данных показателей, что позволяет выбрать правильную тактику ведения больного. Поскольку большинство прогностических шкал до последнего времени крайне редко применялось в клинической практике российскими специалистами, мы считали актуальным ознакомить широкий круг врачей лабораторной диагностики с данной проблемой.

Пособие рассчитано на врачей клинической лабораторной диагностики и гепатологов, гастроэнтерологов, трансплантологов для использования в процессе последипломного образования.

УДК 616.36-004-07
ББК 54.135.1,40-5

ISBN 978-5-89895-863-3

©Авторы, 2018
©ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 2018

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

БАЗАРНЫЙ

Владимир Викторович

Доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной
диагностики и бактериологии
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

БЕССОНОВА

Елена Николаевна

доктор медицинских наук, заведующая терапевтическим отделением
ГУЗ СО Свердловская областная клиническая больница № 1,
главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения
Свердловской области

САВЕЛЬЕВ

Леонид Иосифович

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной
диагностики и бактериологии
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

КЛИМУШЕВА

Наталья Федоровна

доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача
ГУЗ СО «СОКБ № 1», главный внештатный трансплантолог УрФО

ГАРЕНСКИХ

Наталья Владимировна

кандидат медицинских наук, заведующая станцией переливания крови
ГУЗ СО «СОКБ № 1»

ЦВИРЕНКО

Сергей Васильевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
клинической лабораторной диагностики и бактериологии
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист
по клинической лабораторной диагностике УрФО

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ.....	9
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК	19
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ШКАЛЫ ОЦЕНКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ И ОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	27
АЛГОРИТМ ХИМИКО-МИКРОСКОПИЧЕСКОГО АНАЛИЗА АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ.....	33
ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ.....	36
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	37
СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ЧТЕНИЯ	38
КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ	39
ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ	39
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	41

ВВЕДЕНИЕ

Болезни печени остаются серьезной проблемой здравоохранения в России и за рубежом. В настоящее время они занимают одно из основных мест среди причин нетрудоспособности населения и входят в десятку наиболее частых причин смерти. При этом в возрастной группе 20—40 лет летальность от цирроза печени превосходит таковую от ишемической болезни сердца. Несмотря на современные достижения интенсивной терапии и трансплантологии уровень смертности при развитии печеночной недостаточности остается высоким, и ВОЗ прогнозирует, что в течение последующих 10—20 лет смертность от заболеваний печени возрастет в 2 раза. В настоящее время в мире насчитывается примерно 200 миллионов больных хроническими заболеваниями печени, около 30% из них составляет цирроз печени.

Цирроз печени (ЦП) как особая форма поражения органа впервые был описан R. Laenек еще в 1819 г. По современным представлениям ЦП — это **диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов** (рис. 1). Он представляет собой финальную стадию ряда хронических заболеваний печени.



Рис. 1. Макроскопическая картина печени при циррозе

Прогноз при ЦП зависит от развития осложнений, важнейшими из которых являются:

- печеночная энцефалопатия;
- кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка;
- асцит;
- гепаторенальный синдром;
- гипонатриемия разведения;
- инфекционные осложнения.

Основные этиологические формы ЦП — исход хронической вирусной инфекции (вирусы гепатитов В, С, D и других), цирроз криптогенный, алкогольный цирроз печени, цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита, цирроз печени как исход лекарственного поражения печени, ЦП вследствие нарушения венозного оттока из печени (синдром Бадда-Киари, веноокклюзионная болезнь, констриктивный перикардит, кардиальный фиброз/цирроз), исход неалкогольного стеатогепатита, холестатический ЦП (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, вторичный билиарный цирроз), метаболический ЦП (болезнь Вильсона-Коновалова, наследственный гемохроматоз, дефицит α_1 -антитрипсина).

Среди перечисленных наиболее частыми причинами признаются хроническая интоксикация алкоголем и вирусные гепатиты. По данным ВОЗ, каждый год более 50 миллионов человек заражаются вирусами гепатитов. Из них более чем у 10% формируется хронический вирусный гепатит (ХВГ). В 20% случаев исходом ХВГ является цирроз, из которых у 5% развивается гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). К тому же вирусные гепатиты В, С, D относят к числу «медленных» инфекций, так как от момента заражения до формирования ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы проходит 10—15 лет. Рост распространенности ЦП в исходе хронического гепатита С в немалой степени обусловлен наркотической и сексуальной революцией 60—80-х гг. минувшего века. Напротив, в Юго-Восточной Азии главной причиной ЦП является хронический гепатит В. Среди азиатского населения большинство пациентов заражаются гепатитом В либо при рождении, либо в ранние годы жизни, с чем связана высокая частота хронической инфекции. Данные мировых трансплантационных центров также подтверждают тенденцию к увеличению доли пациентов в листе ожидания трансплантации печени с ЦП вирусного генеза.

Алкоголь, наряду с вирусными гепатитами, также играет значимую роль в развитии ЦП. В последние десятилетия наметился явный рост злоупотребления алкоголем как в развитых и экономически благополучных странах, так и в регионах с низким уровнем жизни. Так, в США до 40% летальных исходов при ЦП обусловлены алкогольной этиологией заболевания. В России количество смертей от ЦП составляет 47,5 тысячи человек в год.

Понятие «холестатический ЦП» включает в себя все циррозы, развившиеся в исходе ряда заболеваний печени, в патогенезе и в клинической картине которых ведущую роль играет холестаз. Чаще всего это первичный билиарный цирроз (ПБЦ), 90% больных которым составляют женщины. Распространенность его в развитых странах колеблется в широких пределах — от 0,7 случая на 100 тыс. населения в штате Виктория (Австралия) до 392 случаев на 100 тыс. населения в Дании. Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) встречается реже — 2–7 случаев на 100 тыс. населения. Сюда же относятся перекрестные синдромы (ПБЦ + ПСХ), а также вторичные билиарные циррозы, когда внутриклеточный холестаз развивается вследствие длительно сохраняющейся билиарной гипертензии. Еще одной этиологической группой ЦП являются криптогенные циррозы, когда причина развития болезни в результате обследования и наблюдения за пациентом не была установлена. При этом нельзя исключить вероятность того, что часть таких циррозов имеет алкогольную этиологию, скрываемую пациентом.

К редким причинам развития ЦП относятся наследственные метаболические заболевания, такие как болезнь Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация), генетически обусловленное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которого лежит нарушение обмена меди с избыточным накоплением ее преимущественно в печени и центральной нервной системе; гемохроматоз, развивающийся вследствие повышенного всасывания железа и накопления его в тканях; дефицит α_1 -антитрипсина, при котором поражение печени обусловлено внутрипеченочным накоплением данного белка

Патогенез ЦП включает несколько факторов, основными из которых являются некроз гепатоцитов и прогрессирующий фиброз. Важную роль в формировании некрозов играют иммунологические нарушения, обусловленные дисфункцией купферовских клеток, синтезирующих провоспалительные цитокины — интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6 и др.). Ключевую роль в синтезе цитокинов имеет эндотоксинемия, которая при ЦП, в первую очередь, связана с развитием избыточного бактериального роста в кишечнике, транслокацией кишечных бактерий и их токсинов в систему воротной вены и лимфу и поступлением в печень. Определенная роль в цитолизе гепатоцитов принадлежит холестазу в результате задержки компонентов желчи в гепатоцитах и билиарной системе.

Фиброзная ткань формируется в результате постоянного действия на паренхиму печени различных повреждающих агентов (вирусных, аутоиммунных, лекарственных, холестатических) и нарушений обмена веществ в самих гепатоцитах. В результате разрастания фиброзной ткани формируется ЦП, который может быть определен как последняя стадия ее фиброза с образованием узелковых структур в паренхиме и нарушением печеночной функции.

Накопление коллагена — важный этап развития фиброза печени. В норме избыточного накопления коллагена не происходит из-за его постоянного протеолиза, осуществляемого специфическими белками, которые регулируют формирование экстрацеллюлярного матрикса. Апоптоз поврежденных гепатоцитов стимулирует фиброгенную активность миофиibroбластов печени. Воспалительные клетки, лимфоциты или полиморфно-ядерные клетки активируют клетки Ито (синонимы — звездчатые клетки, липоциты, перициты), синтезирующие коллаген. Основными стимуляторами клеток Ито являются продукты некроза гепатоцитов; цитокины, продуцируемые клетками Купфера, гепатоцитами, лейкоцитами, тромбоцитами и самими звездчатыми клетками; некоторые продукты метаболизма алкоголя, перекисного окисления липидов и избыточное содержание железа в ткани печени.

Следовательно, патогенез формирования и прогрессирования ЦП включает несколько факторов, основными из которых являются некроз гепатоцитов и прогрессирующий фиброз. В этой связи крайне важно определить пути стабилизации и торможения процесса фиброгенеза.

Своевременное и правильное воздействие на этиологический фактор может остановить развитие ЦП и в ряде случаев сделать его обратимым. Кроме того, при развитии декомпенсации цирроза проведение терапии, направленной на выведение токсинов, накапливающихся при печеночной недостаточности, лечение инфекционных осложнений, портальной гипертензии обеспечивает ликвидацию клинической симптоматики, отражающей функциональную неполноценность печеночной паренхимы и лучшие условия для регенерации гепатоцитов, позволяя рассчитывать на восстановление собственных функций. Наконец, пересадка печени является радикальным методом излечения ЦП. Правильная тактика ведения больных с терминальной стадией ЦП может позволить не только спасти пациента, но и полностью его реабилитировать.

Таким образом, ЦП является значимой проблемой здравоохранения, определяющей высокий уровень смертности в популяции и большие расходы государства. Хотя в мировой практике отсутствует описание обширного опыта успешного консервативного лечения ЦП, в настоящее время имеется целый ряд технологий, позволяющий продлить продолжительность жизни и повысить ее качество у пациентов с данной патологией. Для их реализации важнейшим условием является применение лабораторного мониторинга.

ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Лабораторная диагностика ЦП и мониторингирование пациентов осуществляются на основании национальных и европейских клинических рекомендаций:

— Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов, Е.А. Федосина, Е.Н. Бессонова и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2016. — № 26 (4). — С. 71–102.

— EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis // J Hepatol. — 2018 Apr 10. pii: S0168-8278(18)31966-4.

— EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // J Hepatol. — 2015 Jul. — Vol. 63 (1). — P. 237–264.

Для верификации диагноза и дальнейшего мониторингирования пациентов наряду с инструментальными методами включены следующие основные виды лабораторных исследований: клинические, биохимические, иммунологические и молекулярно-биологические тесты, а также в ряде случаев — биопсия печени.

Стратегическими направлениями использования лабораторных тестов при ЦП являются:

— **определение функции печени;**

— **определение степени гистологической активности некротически-воспалительного процесса и склероза печени.**

Первое решается с помощью так называемых функциональных печеночных проб, в зарубежной литературе — тесты печеночной функции (термины не вполне точные, но прочно вошли в обиход). Причем перечень используемых, а иногда и рекомендуемых конкретных биохимических показателей сильно варьирует от 5 до нескольких десятков. Определенную информацию о состоянии печени дает определение содержания альбумина, альдостерона, аминокислот, аммиака, апопротеинов, белков плазмы крови и их фракций, общего билирубина и его фракций, гастрина, гистамина, глюкозы, желчных кислот, жирных кислот, иммуноглобулинов, калия, кальция, катехоламинов, липопротеидов, магния, молочной и мочевой кислот, мочевины, натрия, пировиноградной кислоты, протромбинового времени и отдельных факторов свертывания, порфиринов, трансферрина, уробилиновых тел, альфа-фетопротеина, фибронектина, ферментов в сыворотке, ферритина, холестерина, церулоплазмينا и некоторых других аналитов. Ни один из известных и доступных показателей не является специфичным, и его изменения могут быть связаны с другими органами и тканями.

В отечественной литературе лабораторно-диагностические показатели обычно рассматриваются в связи с их способностью отражать основные патогенетические синдромы заболеваний печени (таблица 1).

Таблица 1

Патогенетические синдромы заболеваний печени и их маркеры

Синдром	Лабораторные признаки
Цитолитический	Повышение активности трансаминаз — АЛТ и АСТ, ГГТ, ЛДГ, глутаматдегидрогеназы, сорбитолдегидрогеназы (идитолдегидрогеназы), гистидазы, уроканиназы. Повышение уровня билирубина (преимущественно — конъюгированного), повышение уровня сывороточного железа
Синдром печеночно-клеточной недостаточности	Снижение содержания альбумина, общего белка сыворотки, удлинение протромбинового времени, снижение факторов свертывания — протромбина(II), проконвертина (VII), проакцелерина (V), режа фибриногена (I), снижение активности псевдохолинэстеразы, повышение уровня неконъюгированного билирубина. Снижение мочевины, холестерина, альфа-холестерина, повышение аминокислот, фенолов, пировиноградной кислоты, лактата. Гипогликемия
Холестатический	Повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ), гипербилирубинемия за счет прямой фракции (состоит из конъюгированного и дельта-билирубина)
Мезенхимально-воспалительный	Диспротеинемия (повышение иммуноглобулинов А, М, G и в целом фракции гамма-глобулинов), повышение содержания маркеров воспаления (С-реактивный белок, гапто-глобин, орозомукоид, бета-микроглобулин), уровня аутоантител (антинуклеарных, антимитохондриальных и других), оксипролина, проколлагена III класса
Синдром регенерации и опухолевого роста	Альфа-фетопrotein, фибронектин

Важно, что при патологии некоторые показатели могут определяться в пределах референтного интервала. С другой стороны, некоторые отклонения могут регистрироваться у здоровых — по меньшей мере, один из показателей печеночных тестов повышен более чем у 20% взрослого населения. Одновременно все «нормальные» показатели считаются маловероятными.

В англоязычных руководствах встречается иное деление печеночных функциональных тестов (таблица 2).

Таблица 2

Лабораторные тесты при заболеваниях печени

Группа тестов	Показатели
Общие сывороточные тесты, отражающие химию печени (повреждение гепатоцитов, холестаз, синтетическую функцию)	<u>Основные:</u> АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, общий билирубин, альбумин, желчные кислоты, протромбиновое время и факторы свертывания. <u>Дополнительные:</u> 5-нуклеотидаза, ЛДГ, глутаматдегидрогеназа, углевод-дефицитный трансферрин, маркеры фиброза (изолированные и диагностические панели), триглицериды, холестерин, аполипопротеины, ЛПВП
Тесты точной диагностики заболеваний печени	Молекулярно-генетические и серологические маркеры вирусных гепатитов, аутоантитела различной специфичности
Тесты, отражающие выделительную, очищающую функции печени (транспорт и обезвреживание веществ)	Пробы с бромсульфалеином, галактозой, кофеином, антипирином или амидопирином и другие

Функциональные нагрузочные пробы (последняя группа) плохо поддаются стандартизации и поэтому в последние годы не рекомендуются к использованию в клинической практике.

Неспецифичность лабораторных показателей, высокая вариабельность их проявления, зависимость результатов от многих факторов, в том числе за пределами печени, обуславливают актуальность вопросов выбора оптимального набора тестов, сроков и кратности исследований, а также корректной трактовки получаемых результатов.

Существует мнение, что возможность единого простого алгоритма использования общих лабораторных тестов для диагностики заболеваний печени сомнительна. В зависимости от задач и клинических обстоятельств

панель необходимых и достаточных тестов всегда будет варьировать. В полной мере это можно отнести к оценке состояния печени при развитии цирроза.

Наиболее часто используемым способом определения активности воспалительного и некробиотического процесса в печени (цитолитический синдром) является измерение активности трансаминаз. Более или менее выраженное повышение АЛТ и АСТ наблюдается при всех заболеваниях печени. Характер изменения активности АЛТ и АСТ в сыворотке крови зависит от локализации фермента в определенной функциональной зоне печеночного ацинуса, локализации ферментов в гепатоците, времени циркуляции фермента в крови и, наконец, от интенсивности синтеза в печени и концентрации кофакторов.

Обе аминотрансферазы значительно сконцентрированы в печени. Аспартат-аминотрансфераза встречается в печени, сердце, скелетных мышцах, почках, головном мозге, эритроцитах и легких. Аланин-аминотрансфераза имеет сходное распределение, но активность во внепеченочной ткани значительно ниже — так что увеличение АЛТ в плазме более специфично для заболевания печени (таблицы 3 и 4).

Таблица 3

Активность АСТ и АЛТ в различных органах по отношению к активности в сыворотке

Орган	АСТ	АЛТ
Сердце	7800	450
Печень	7100	2850
Скелетная мускулатура	5000	300
Почки	4500	1200
Поджелудочная железа	1400	130
Селезенка	700	80
Легкие	500	45
Эритроциты	15	7
Сыворотка	1	1

В ранний период острого повреждения в крови больше нарастает активность АСТ, концентрация которой в цитоплазме гепатоцита выше. Но поскольку время циркуляции цАСТ существенно короче, чем АЛТ (таблица 4), то примерно через 24 часа активность АЛТ в плазме выше активности АСТ.

Таблица 4

Некоторые характеристики ферментов, локализованных в гепатоцитах

Характеристика	АСТ	АЛТ	ЩФ	ГГТ
Локализация в гепатоцитах	Цитоплазма (ц) Митохондрии (м)	Цитоплазма	Каникулярная мембрана	Каникулярная мембрана
Время полувыведения из крови, час	17 — цАСТ 87 — мАСТ	47	3 дня (до 10 дней)	7 —10 дней (до 28 дней при отравлении алкоголем)

Однако соотношение АСТ/АЛТ зависит от причины повреждения (таблицы 5 и 6).

Таблица 5

Характер изменения биохимических показателей при поражении печени различной этиологии

Причина	Аминотрансферазы, превышение над верхним пределом референтного интервала	Билирубин, превышение над верхним пределом референтного интервала	Примечание
Ишемия	> 10 до 50	< 5 (чаще < 2—3)	АСТ > АЛТ, быстрое снижение после достижения пика, Высокая активность ЛДГ
Токсическое поражение	> 10	< 5	АСТ > АЛТ, высокая активность ЛДГ
Острый вирусный гепатит	5—10 до > 10	5—10	АСТ < АЛТ, медленное снижение активности ферментов
Острая обструкция желчевыводящих путей	5—10	5—10 до > 10	Повышение трансаминаз предшествует холестазу
Алкогольный гепатит	5—10	5—10 до > 10	АСТ/АЛТ > 2, может проявляться как острое повреждение, так и при остром воздействии на фоне хронического поражения

Отношение выше 1,0 характерно для токсического, алкогольного и ишемического поражения гепатоцитов. Во многом это объясняется большей концентрацией АСТ в 3-й функциональной зоне печеночного ацинуса — наиболее чувствительной к токсическому и ишемическому воздействию. Кроме того, значительно повышается активность митохондриальной АСТ, поскольку около 80% АСТ в печени связано с митохондриальными мембранами и освобождение фермента увеличивается при глубокой деструкции клеток. Кроме того, алкоголь стимулирует синтез митохондриальной АСТ. При циррозе отношение АСТ/АЛТ чаще больше 1,0 и нарастает по мере его развития. В основном это связано с относительным снижением активности АЛТ. Кроме печеночных факторов, следует учитывать, что фермент АЛТ более чувствителен к дефициту кофермента пиридоксаль-5'-фосфата (П-5-Ф), который характерен для хронических заболеваний, и в связи с этим находящаяся в плазме (сыворотке) АЛТ не реализует свою активность в отличие от АСТ. Считается, что динамика активности ферментов отражает характер воспалительного процесса, но нельзя говорить о прямой линейной зависимости. При циррозах повышение активности трансаминаз может быть незначительным или совсем отсутствовать, что связано с угнетением процессов биосинтеза белка в печени, в том числе и печеночных ферментов, а также сокращением числа гепатоцитов.

Таблица 6

**Отношение активностей АЛТ и АСТ в сыворотке крови
при повреждении различных органов**

Пораженный орган	Обычно АСТ > АЛТ	Обычно АЛТ > АСТ
Печень	Алкогольная болезнь печени Цирроз (любой этиологии) Ишемический гепатит Застойная гепатопатия Острый синдром Бадд-Киари Повреждение / тромбоз / окклюзия печеночной артерии	Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) Неалкогольный стеатогепатит Хронический вирусный гепатит Острый вирусный гепатит Воздействие БАД Токсический гепатит Гемохроматоз Аутоиммунный гепатит Болезнь Вильсона Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность Целиакия Острая обструкция желчных протоков Вено-окклюзионная болезнь HELLP-синдром
Локализация вне печени	Повреждение скелетных мышц / рабдомиолиз Повреждение сердечной мышцы Заболевание щитовидной железы Макро-АСТ Физическая нагрузка Тепловой удар Гемолиз Недостаточность надпочечников	

Примечание. HELLP-синдром: гемолиз + повышение активности ферментов печени + тромбоцитопении.

Дополнительную проблему в интерпретацию активности АЛТ вносит большой разброс референтных пределов. Анализ литературы показывает, что верхний предел референтного интервала варьирует от 35–40 МЕ/л до 65–70 МЕ/л, а по результатам популяционных исследований риска развития патологии печени верхняя граница АЛТ находится на уровне 29–33 МЕ/л у мужчин и 19–25 МЕ/л — для женщин. Эти отличия не могут быть объяснены только аналитическими проблемами измерения активности фермента. Основные причины таких расхождений — особенности референтной популяции: возраст, пол, индекс массы тела, этническая принадлежность, наличие асимптомных пациентов с уже имеющимся поражением печени. Конечно, на все это накладываются и аналитические проблемы. В первую очередь, различия в результатах измерения активности АЛТ связаны с использованием методов с добавкой пиридоксаль-5'-фосфата (П-5-Ф), как и рекомендовано Международной федерацией по клинической химии, и без таковой. Эти различия могут быть очень существенны при дефиците витамина В6, который часто бывает у пациентов с циррозом. Специалисты лабораторий должны критически применять информацию о референтных интервалах, предоставляемых производителями аналитических систем. Важным в этой связи является возможность использования результатов многоцентровых международных исследований и необходимость валидации в конкретной лаборатории выбранных референтных интервалов, что предписано международными и отечественными рекомендациями.

Для ферментативных маркеров холестаза (ЩФ, ГГТ, 5-нуклеотидаза) при циррозе характерно незначительное или средне выраженное повышение в зависимости от степени нарушения внутрипеченочной динамики желчи в связи со склеротической и регенеративной деформацией структуры ткани печени. В отношении предпочтения первых двух ферментов мнения расходятся: одни считают ГГТ более чувствительным маркером (с отличной отрицательной предсказательной ценностью), другие ставят в первую линию тестов ЩФ. В большинстве современных рекомендаций для диагностики холестаза ГГТ предлагают измерять только как подтверждение печеночного происхождения повышенной активности ЩФ. Активность ГГТ повышается при употреблении алкоголя без других признаков повреждения печени. Кроме того, ГГТ рассматривают как «косвенный» маркер фиброза. Активность 5-нуклеотидазы измеряется редко, но фермент специфичен, и, несмотря на широкое распространение в тканях, его повышение связано почти исключительно с печенью.

Бесспорно, лучшим маркером выраженности холестаза выступает уровень билирубина. Прогностическое значение этого показателя для хронических заболеваний печени, в том числе для цирроза доказано и нашло отражение в модели для заболеваний печени в терминальной стадии (MELD).

Оценка степени печеночно-клеточной недостаточности при циррозе представляет определенную трудность. Несмотря на участие печени во всех видах обмена и многих функциях отчетливые биохимические нарушения развиваются поздно. В клинической практике свою информативность оправдали лишь некоторые. Концентрация в крови альбумина, синтезирующегося исключительно в печени приблизительно по 15 г ежедневно, как правило, снижена при циррозе, особенно при развитии асцита.

Угнетение функции гепатоцитов может быть надежно оценено по снижению синтеза факторов свертывания и соответственно их концентрации в крови, поскольку эти белки имеют очень малый период полураспада (менее 24 часов). Для этого можно определять концентрацию проконвертина (фактор VII) и проакцелерина (фактор V), однако более доступный и хорошо себя зарекомендовавший способ — определение протромбинового времени по Квику. Использование для этих целей международного нормализованного отношения (МНО) спорно. МНО было предложено для стандартизации терапии варфарином. Затем такое представление результатов протромбинового времени стало использоваться в различных клинических ситуациях. Однако при заболеваниях печени, при циррозе в частности, природа дефицита факторов свертывания крови отличается от таковой при терапии варфарином. Варфарин нарушает витамина К-зависимое карбоксилирование факторов. Эти некарбоксилированные факторы свертывания — PIVKA (белки, индуцированные отсутствием витамина К) — не связывают кальций и не участвуют в процессе свертывания крови, но ингибируют свертывание. Напротив, при заболеваниях печени дефицит фактора, в первую очередь, обусловлен нарушением синтеза факторов, и в крови нет PIVKA. Международный индекс чувствительности (МИЧ), являющийся основой для расчета МНО, определяется по соотношению ПВ для коммерческих тромбопластинов и референтного стандарта тромбопластина в плазме здоровых людей и плазме пациентов, принимающих варфарин. Следовательно, МИЧ — это характеристика тромбопластинов для стандартизации измерения ПВ только у пациентов, стабилизированных антагонистами витамина К. Использование МИЧ для расчета МНО плохо гармонизирует результаты протромбинового времени во всех других клинических ситуациях, таких как заболевания печени, включая цирроз, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, врожденный дефицит факторов свертывания и прием прямых оральных антикоагулянтов.

У пациентов с компенсированным циррозом печени может быть нормальное протромбиновое время. Удлинение ПВ дает плохой долгосрочный прогноз при хронических заболеваниях печени. Особенно серьезным он становится, когда показатель протромбина по Квику достигает 10% и менее от контрольных значений. Как и другие тесты, ПВ не является специфичным. Его увеличение может быть обусловлено врожденным дефицитом факторов, коагулопатией потребления, приемом непрямых антикоагулянтов, дефицитом

витамина К, поступление которого в печень зависит от усвоения жиров в кишечнике и закономерно страдает при заболеваниях печени и при циррозе в частности. Для исключения этого механизма и подтверждения угнетения функции собственно гепатоцитов используют введение 10 мг викасола. Положительной проба считается, если ПВ нормализуется или укорачивается на 30% за 24 часа после инъекции. С этой же целью может использоваться непосредственное определение проакцелерина, синтез которого не зависит от витамина К.

Показатели альбумина и протромбинового времени, а также билирубина наиболее распространены в оценке прогноза заболеваний печени.

При циррозе, несмотря на дефицит прокоагулянтов, может отмечаться активация коагуляции вплоть до развития ДВС-синдрома, что проявляется повышением в крови Д-димеров и продуктов деградации фибриногена, а также тромбоцитопенией.

Повышение в крови аммиака может рассматриваться как показатель гепатодепрессии. Однако следует учитывать, что это связано не только с нарушением синтеза мочевины в гепатоцитах, но и в значительной мере — с порто-кавальным шунтированием при циррозе и поступлением аммиака кишечного происхождения в общий круг кровообращения. Высокий уровень аммиака в крови — важнейший фактор развития терминальных стадий печеночной недостаточности (энцефалопатия и печеночная кома).

Изменения показателей углеводного, липидного обменов при хронических заболеваниях и циррозе описаны, но информативность их невелика.

В результате нарушения одной или многих функций печени вследствие острого или хронического повреждения ее ткани развивается печеночная недостаточность. Среди причин смерти этот синдром стабильно занимает шестое место и является непосредственной причиной смерти трети гепатологических больных. Основную роль в ее патогенезе отводят интоксикации аммиаком, накоплению в организме ложных нейротрансмиттеров, синергической интоксикации жирными кислотами с короткой цепью, меркаптанами, а также нарушениям в обмене гамма-аминомасляной кислоты. По классификации Williams она делится на несколько видов:

1. Молниеносная (фульминантная) печеночная недостаточность, при которой отсутствуют свидетельства предыдущего повреждения печени.
2. Хроническая печеночная недостаточность развивается на фоне хронического заболевания печени.
3. Острая / хроническая («острая на хронической» — *acute on chronic*) — то есть острый эпизод декомпенсации хронического заболевания печени, ускоренный или вызванный кровотечением, диуретиками, сепсисом или хирургическим вмешательством.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

Острое повреждение почек (ОПП) является распространенным осложнением у пациентов с циррозом. От 20 до 50% случаев госпитализации пациентов с циррозом связаны с этим осложнением. Наличие ОПП значительно увеличивает время пребывания пациентов в стационаре и летальность.

Традиционно диагностика ОПП у пациентов с циррозом основывалась на достижении концентрации креатинина в сыворотке крови (сКр) значений 133 мкмоль/л. Использование такого подхода имеет существенные недостатки. У многих пациентов сКр 133 мкмоль/л уже соответствует выраженному снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 30 мл/мин. Во многом это объясняется тем, что для сКр межиндивидуальная биологическая вариация значительно выше индивидуальной, что делает проблематичным использование фиксированного значения сКр как уровня принятия диагностического решения. У пациентов с циррозом снижено образование креатина в печени, увеличивается секреция креатинина в канальцах почек и снижается масса скелетных мышц. Все это приводит к ложно заниженным значениям сКр, не отражающим СКФ. Кроме того, применение фиксированного уровня сКр не учитывает динамику изменений сКр, что важно для различения хронической болезни почек (ХБП) от ОПП. Следует отметить и значимые отличия результатов измерений креатинина различными методами, что еще больше осложняет корректное использование фиксированного уровня сКр для диагностики ОПП. Кроме того, пациенты с декомпенсированным циррозом часто имеют ХБП, вызванную сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ИгА-нефропатия, вирус индуцированная гломерулопатия) и уже повышенный сКр. Распространенность ХБП у пациентов с циррозом не известна.

В настоящее время ОПП у пациентов без цирроза определяется как возрастание креатинина в сыворотке на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов или увеличение концентрации креатинина на 50% и более от базового уровня в течение предшествующих 7 дней (рекомендации группы по Глобальному улучшению исходов заболеваний почек — KDIGO, 2012 г.). Стадирование ОПП также основано на степени повышения концентрации креатинина от базового уровня и объема выделенной мочи.

Опираясь на эти данные и проведенные проспективные исследования, международным клубом по изучению асцита (ICA) был предложен новый алгоритм диагностики ОПП при циррозе (критерии ICA-AKI, 2015 г., таблица 7). Для диагностики и стадирования ОПП важно знать базовый уровень сКр. Для пациентов, развивших ОПП во время госпитализации, эта ситуация проста, так как значение сКр при поступлении в стационар (до развития ОПП) может использоваться в качестве базового. Однако высокий процент пациентов с циррозом развивает ОПП до госпитализации и, следовательно, имеют уже

высокие значения сКр при поступлении. В этой популяции значение сКр до госпитализации должно использоваться в качестве базового. По рекомендации ICA за таковой берется концентрация сКр, измеренная в период 3-х месяцев до поступления в стационар. Если сКр до поступления не известна, значение сКр при госпитализации принимается за базовый уровень. В отличие от классификации KDIGO, у пациентов с циррозом, у которых не известна концентрация сКр за предыдущие 3 месяца, невозможно использовать расчетный способ определения усредненного для определенной половозрастной категории пациентов базового значения сКр соответствующего СКФ 75 мл/мин/1,73 м². Такой подход основан на обратном расчете сКр из СКФ, полученной по формуле MDRD. Но хорошо известно, что использование формулы MDRD некорректно отражает СКФ у пациентов с циррозом, особенно при наличии асцита (чаще завышает СКФ и пересчитанный базовый уровень сКр, что приводит к недооценке ОПП).

Таблица 7

**Критерии диагностики и стадирования ОПП
у пациентов с циррозом печени по ICA-AKI, 2015 г.**

ОПП	Определение
Базовый уровень сКр	Концентрация сКр в предыдущие 3 месяца до поступления в стационар. Если в этот период было несколько измерений, то за базовый уровень принимается ближайшая к моменту поступления концентрация сКр. Если концентрация сКр не измерялась в ближайшие 3 месяца, то за базовый уровень берется концентрация сКр при поступлении в стационар
ОПП	Возрастание сКр $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение 48 часов или увеличение концентрации сКр на 50% и более в течение предыдущих 7 дней
Стадии ОПП	
1	Увеличение сКр $\geq 26,5$ мкмоль/л или увеличение сКр в 1,5–2 раза от исходного уровня
1A	Концентрация креатинина сыворотки < 133 мкмоль/л
1B	Концентрация креатинина сыворотки > 133 мкмоль/л
2	Увеличение сКр $>$ чем в 2 раза до 3-кратного от исходного уровня
3	Увеличение сКр $>$ чем в 3 раза по сравнению с исходным уровнем, или увеличение сКр до 353,6 мкмоль/л с острым увеличением $\geq 26,5$ мкмоль/л, или инициация заместительной почечной терапии

Таблица 7. Продолжение

Течение ОПП	
Прогрессия	Прогрессия ОПП до большей стадии или необходимость заместительной терапии
Регрессия	Переход ОПП к меньшей стадии
Ответ на терапию	
Нет ответа	Нет регрессии
Частичный ответ	Регрессия стадии ОПП со снижением сКр. Но концентрация сКр выше базового $\geq 26,5$ мкмоль/л
Полный ответ	Возвращение концентрации сКр до значений, не превышающих 26,5 мкмоль/л базовый уровень

В рекомендациях ICA-AKI не используется и объем выделенной мочи как критерий ОПП. Это вызвано следующими причинами: а) у пациентов часто бывает олигурия, связанная с задержкой натрия, при относительно нормальной СКФ; б) объем выделенной мочи может быть увеличен на фоне приема диуретиков; в) в реальной клинической практике сбор мочи часто проводится с большими погрешностями.

В последние годы было показано, что пациенты с циррозом и 1-й стадией ОПП при концентрации сКр ≥ 133 мкмоль/л имеют хуже прогноз, чем пациенты с сКр < 133 мкмоль/л. На этом основании стадию 1 разделили на стадии 1А и 1В.

У пациентов с циррозом встречаются все типы ОПП — преренальная, гепато-ренальный синдром, ренальная и постренальная. Лечение и прогноз существенно отличаются в зависимости от типа ОПП. Поэтому ранняя диагностика и идентификация причины ОПП имеет первостепенное значение для улучшения результатов лечения. Постренальная ОПП встречается крайне редко. В большинстве случаев преренальная ОПП достаточно легко разрешается при восполнении объема. Дополнительные лабораторные критерии, в первую очередь фракция экскретируемой мочевины (на индекс влияет возраст и наличие сепсиса), другие показатели — фракция экскретируемого натрия, осмолярность мочи (измерение фракции экскретируемого натрия и осмолярности мочи можно использовать для дифференциальной диагностики пре- и ренальной ОПП только у пациентов, не получающих диуретики), отношение мочевины сыворотки к креатинину мочи, отношение креатинина мочи к креатинину плазмы в большинстве случаев помогают диагностировать преренальную ОПП. Таким образом, ключевым моментом является диагностика гепаторенального синдрома (ГРС) и дифференциация между ГРС и ренальной ОПП.

ГРС — это уникальная форма ОПП, которая развивается у пациентов с прогрессирующим циррозом и в основном связана с выраженной почечной вазоконстрикцией, вторичной по отношению к системному ухудшению кровообращения, характерной для пациентов с прогрессирующим циррозом. Это функциональная, олигурическая, прогрессирующая, но обратимая патология почек, возникающая при тяжелых заболеваниях печени с печеночной недостаточностью, когда исключены другие причины, способствующие повреждению почек. Функциональный характер почечной недостаточности у больных с асцитом на фоне ЦП подтвержден полным восстановлением функции почек после пересадки печени. Согласно «классической гипотезе периферической вазодилатации», развитие портальной гипертензии вызывает расширение артерий брюшной полости вследствие избыточной местной продукции оксида азота и других вазодилататоров. Однако современные представления о патогенезе ГРС не позволяют однозначно трактовать ГРС 1 только как функциональное нарушение, поскольку в развитии ГРС значительную роль играет воспаление, способствующее повреждению канальцев.

До недавнего времени ГРС 1 типа диагностировался исходя из двух основных критериев — достижение значений $\text{сКр} > 221 \text{ мкмоль/л}$ в течение 2-х недель. Однако достаточно позднее начало лечения — только по достижении $\text{сКр} 221 \text{ мкмоль/л}$ — значительно снижает эффективность терапии. Важным изменением в критериях ICA для ГРС стал отказ от фиксированного значения сКр , необходимого для диагностики.

Диагностические критерии ГРС 1 типа (по ICA-AKI, 2015)

1. Диагноз ЦП и асцита.
2. Диагноз ОПП в соответствии с классификацией ICA-AKI.
3. Отсутствие шока.
4. Отсутствие эффекта от отмены диуретиков в течение 2-х дней и восполнения объема альбумином (1 г/кг массы тела).
5. Не применялись нефротоксические препараты.
6. Нет признаков повреждения почек:
 - нет протеинурии (белок в моче $< 500 \text{ мг/сут}$);
 - нет микрогематурии (эритроциты в моче < 50 в поле зрения);
 - нет признаков повреждения при УЗИ почек.

Накапливается все больше данных о возможности использования маркеров повреждения канальцев почек для дифференциальной диагностики между ГРС и острым некрозом канальцев (ренальной ОПП). В первую очередь это касается липокаина, ассоциированного с желатиназой (NGAL), IL-18 и альбуминурии. Возможное использование NGAL нашло отражение и в недавних рекомендациях Европейского общества по изучению печени (EASL, 2018 г.), но требуются дополнительные исследования для уточнения уровня cut-off концентрации NGAL в моче.

Дополнительно у пациентов с ЦП показаны исследования крови на α -фетопротеин с целью исключения первичной гепатоцеллюлярной карциномы и карцино-эмбриональный антиген для исключения новообразования в желудочно-кишечном тракте. У больных, получающих терапию противовирусными препаратами (интерферонами), важно также контролировать гематологические показатели (лейкоциты, тромбоциты) и уровень антитиреоидных аутоантител для раннего выявления побочных эффектов.

В выявлении степени фиброза печени «золотым» стандартом диагностики является морфологическое исследование — проведение биопсии с гистологической оценкой результатов. Общим подходом к морфологической оценке биоптата печени при хронических гепатитах в соответствии с классификацией (Лос-Анджелес, 1994) является определение активности болезни по индексу гистологической активности (ИГА) и стадии болезни с учетом гистологического индекса склероза (ГИС).

Определение гистологических признаков активности основывается на полуколичественной оценке воспалительных и некротических изменений в печени. Наиболее распространенным является способ оценки, предложенный в 1981 году R. Knodell с соавторами (таблица 8).

Таблица 8

Определение индекса гистологической активности (ИГА)

Критерии гистологической активности	Баллы
Перипортальные, мостовидные некрозы гепатоцитов	От 0 до 10
Внутридольковые очаговые некрозы и дистрофия гепатоцитов	От 0 до 4
Воспалительная инфильтрация в портальных трактах	От 0 до 4

ИГА является суммой значений каждого из трех критериев, соответствует различной степени активности воспалительного процесса в печени. Определение стадии хронического гепатита включает описание гистоархитектоники печени (состояние дольково-трабекулярного строения) и полуколичественную оценку степени фиброза (таблица 9).

Таблица 9

Оценка выраженности фиброза в печени по Desmet, 1984

Значение гистологического индекса склероза в баллах	Характеристика проявлений
0	Фиброз отсутствует
1	Слабый фиброз (портальный и перипортальный фиброз)
2	Умеренный фиброз (порто-портальные септы)
3	Тяжелый фиброз (центро-портальные септы)
4	Цирроз

Кроме того, в клинической практике используется популярная система оценки фиброза Metavir, в соответствии с которой портальный фиброз обозначается как F1, септальный — F2, мостовидный — F3, цирроз — F4.

Учитывая высокую инвазивность гепатобиопсии, возможность погрешности гистологического исследования и невозможность повторных исследований для мониторингирования тяжести процесса, различие в интерпретации результатов для ранней диагностики патологических процессов и наличие противопоказаний для ее проведения у ряда пациентов с ЦП, особую важность приобретают методы лабораторной диагностики для оценки степени фиброза при ведении пациентов.

Следует отметить, что в настоящее время отсутствуют специфические тесты, указывающие на наличие цирроза (склероза) печени и его стадию. Однако в последние годы появились лабораторные подходы, указывающие на наличие фиброза. Среди них выделяют прямые маркеры, отражающие метаболизм внеклеточного матрикса, и непрямые, свидетельствующие о печеночной недостаточности. К таковым относят карбокситерминальный пептид проколлагена I типа, аминотерминальный пептид проколлагена III типа, коллаген IV типа, гиалуроновую кислоту, ламинин, матриксную металлопротеиназу-2. К непрямым (суррогатным) тестам, характеризующим поражение печени при ЦП, относят уровень трансаминаз. Однако показатель АЛТ является не специфичным и малочувствительным тестом в оценке фиброза. Для повышения специфичности биохимического определения степени фиброза печени в клинической практике были предложены расчетные прогностические индексы по непрямым маркерам. Наиболее известные тесты представлены в таблице 9. Следует отметить, что пять тестов представлены патентованными формулами — Fibrotest®, FibroSpectII®, Enhanced Liver Fibrosis score®, Hepascore®, Fibrometer®.

Биомаркеры фиброза хорошо валидированы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом (с большим количеством доказательств для HCV, чем для коинфекции HBV и ВИЧ / HCV). Они менее обоснованы для неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и не подтверждены для других хронических заболеваний печени.

Таблица 9

**Доступные биомаркеры сыворотки для неинвазивной оценки
фиброза печени при хронических заболеваниях печени**

Вирусный гепатит С (HCV)
Fibrotest® (Biopredictive, Paris, France) патентованная формула: α-2-макроглобулин, ГГТ, апоА1, гаптоглобин, общий билирубин, возраст и пол Forns Index = $7.811 - 3.131 \times \ln(\text{тромбоциты}) + 0.781 \times \ln(\text{ГГТ}) + 3.467 \times \ln(\text{возраст}) - 0.014 \times (\text{холестерин})$ АСТ: Тромбоциты (APRI) = $\text{АСТ} / (\text{ULN} / \text{тромбоциты} (10^9 / \text{л}) \times 100$; где ULN-верхний предел рефератного интервала FibroSpectII® (Prometheus Laboratory Inc, San Diego, USA) патентованная формула : α-2-макроглобулин, гиалуриновая кислота и TIMP-1 MP3 = $0.5903 \times \log(\text{PIIINP} [\text{ng/ml}]) - 0.1749 \times \log(\text{MMP-1} [\text{ng/ml}])$ Enhanced Liver Fibrosis score® (ELF) (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) патентованная формула: возраст, гиалуриновая кислота , MMP-3 and TIMP-1 Fibrosis Probability Index (FPI) = $10.929 + (1.827 \times \ln[\text{АСТ}]) + (0.081 \times \text{возраст}) + (0.768 \times \text{последний прием алкоголя}^*) + (0.385 \times \text{HOMA-IR}) - (0.447 \times \text{холестерин})$ Hepascore® (PathWest, University of Western Australia, Australia) патентованная формула билирубин, ГГТ, α-2-макроглобулин, гиалуриновая кислота, возраст и пол Fibrometer® (Echosens, Paris, France) патентованная формула: тромбоциты, ПТИ, АСТ, α-2-макроглобулин, гиалуриновая кислота, мочевины и возраст Lok index = $-5.56 - 0.0089 \times \text{тромбоциты} (10^3 / \text{мм}^3) + 1.26 \times \text{АСТ/АЛТ отношение} = 5.27 \times \text{МНО}$ Gotebörg University Cirrhosis Index (GUCI) = $\text{АСТ} \times \text{протромбин} - \text{МНО} \times 100 / \text{тромбоциты}$ Virahep-C model = $-5.17 + 0.20 \times \text{раса} + 0.07 \times \text{возраст в годах} + 1.19 \ln(\text{АСТ}) - 1.76 \ln(\text{тромбоциты} [10^3 / \text{мл}]) + 1.38 \ln(\text{ЩФ})$ Fibroindex = $1.738 - 0.064 \times (\text{тромбоциты} [10^4 / \text{мм}^3]) + 0.005 \times (\text{АСТ}) + 0.463 \times (\text{гамма-глобулин} [\text{г/дл}])$ HALT-C model = $-3.66 - 0.00995 \times \text{тромбоциты} (10^3 / \text{мл}) + 0.008 \times \text{TIMP-1 в сыворотке} + 1.42 \times \log(\text{гиалуриновая кислота})$

Вирусный гепатит В (HBV)
$\text{Hui score} = 3.148 + 0.167 \times \text{ИМТ} + 0.088 \times \text{билирубин} - 0.151 \times \text{альбумин} - 0.019 \times \text{тромбоциты}$ $\text{Zeng score} = -13.995 + 3.220 \log(\alpha\text{-2-макроглобулин}) + 3.096 \log(\text{возраст}) + 2.254 \log(\text{ГГТ}) + 2.437 \log(\text{гиалуриновая кислота})$
ВИЧ-инфекция (HIV) + HCV
$\text{FIB-4} = \text{возраст(г)} \times \text{АСТ/ (тромбоциты [10}^9 \text{/л)} \times (\text{АЛТ})^{1/2}$ $\text{SHASTA index} = -3.84 + 1.70 \text{ (1 если гиалуриновая кислота 41–85 нг/мл, 0 в другом случае)} + 3.28 \text{ (1 если гиалуриновая кислота > 85 ng/ml, 0 в другом случае)} + 1.58 \text{ (альбумин < 3.5 г/дл, 0 в другом случае)} + 1.78 \text{ (1 если АСТ > 60 МЕ/л, 0 в другом случае)}$
NAFLD
$\text{NAFLD Fibrosis Score (NFS)} = (-1.675 + 0.037 \times \text{возраст(г)} + 0.094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 1.13 \times \text{НГН/диабет (да = 1, нет = 0)} + 0.99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0.013 \times \text{тромбоциты (x10}^9 \text{/л)} - 0.66 \times \text{альбумин [г/дл]})$ $\text{BARD score (ИМТ} \geq 28 = 1; \text{АСТ/АЛТ} \geq 0.8 = 2; \text{диабет} = 1; \text{значение шкалы} \geq 2, \text{отношение шансов для продвинутого цирроза} = 17)$

Их эффективность выше для выявления цирроза, чем значимого фиброза. Необходимо проявлять осторожность у пациентов с коинфекцией ВИЧ-HCV из-за риска ложноположительных результатов, связанных с ВИЧ-индуцированной тромбоцитопенией, индуцированной антиретровирусными препаратами гипербилирубинемией или повышенных уровней γ -глутамилтрансферазы в сыворотке

Показатели фиброза FibroTest®, APRI и NAFLD являются наиболее широко используемыми и проверенными тестами.

Результаты этих тестов могут быть переведены в стандартные, наиболее часто используемые шкалы гистологических индексов — METAVIR, Knodell и Ishak.

Тесты Фибромакс, Forns, FIB-4, APRI, GUCI и FibroIndex позволяют рассчитывать отсутствие значительного фиброза с вероятностью более 90% на основании следующих параметров: холестерин, тромбоциты, протромбиновое время, ГГТП, тромбоциты, АСТ, гамма-глобулины. Лимитируют использование данных тестов признаки холестаза и наличие выраженного цитолиза, отрицательно влияющие на диагностическую значимость тестов, и в ряде случаев — высокая стоимость исследования (таблица 10). Кроме того, не во всех случаях данные тесты позволяют сделать окончательное заключение о степени фиброза без гепатобиопсии.

Таблица 10

**Преимущества и недостатки неинвазивных методов
диагностики фиброза у пациентов с хроническим
заболеванием печени**

Преимущества	Недостатки
Хорошая воспроизводимость Высокая применимость (95%) Доступны (незапатентованные тесты) Хорошо проверены Могут выполняться в амбулаторных условиях	Неспецифичны для печени Невозможно различить промежуточные стадии фиброза Стоимость и ограниченная доступность (для патентованных тестов) Ограничения для использования (гемолиз, синдром Жильбера, воспаление и др.)

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ШКАЛЫ ОЦЕНКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ И ОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

В настоящее время наиболее распространенной и используемой в мировой клинической практике является оценка степени прогрессирования и тяжести ЦП по классификации Чайлд-Пью (Child-Pugh) (таблица 11).

Таблица 11

Классификация тяжести цирроза печени по Child-Pugh

Показатели	Баллы		
	1	2	3
Билирубин, мкмоль/л	< 34	34—51	> 51
Альбумин, г/л	> 35	28—35	< 28
Удлинение ПВ, (сек)	1—3	4—6	> 6,0
Асцит	Нет	Легко контролируемый	Плохо контролируемый
Энцефалопатия	Нет	Небольшая / Умеренная	Умеренная/ выраженная
Класс	А	В	С
Кол-во баллов	5—6	7—9	10—15

Данный индекс позволяет оценить функцию печеночных клеток, определить степень тяжести патологического процесса.

Класс А по данной классификации соответствует состоянию компенсации, класс В — субкомпенсации, а класс С — декомпенсации печеночного процесса. Кроме того, индекс Чайльд-Пью может быть использован для оценки прогноза хронического диффузного терминального заболевания печени (таблица 12).

Таблица 12

Прогнозирование ЦП на основании индекса Чайльд-Пью

Баллы	Класс	Однолетняя выживаемость	Двухлетняя выживаемость
5—6	А	100%	85%
7—9	В	81%	57%
10—15	С	45%	35%

Установлено, что при сумме баллов < 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, а при сумме баллов 12 и более — 2 месяца.

Несмотря на то, что данная классификация широко используется в настоящее время, она имеет и определенные недостатки. Во-первых, шкала Child-Pugh включает в систему расчета ряд субъективных показателей, такие как выраженность асцита и степень энцефалопатии, интерпретация которых у каждого клинициста может отличаться и приводить к прогностическим разногласиям. Во-вторых, стадии декомпенсации, согласно классификации Child-Pugh, соответствует уровень альбумина ниже 28 г/л и билирубина выше 50 мкмоль/л, таким образом, достаточно большая группа пациентов с различными показателями данных переменных имеет одинаково неблагоприятный прогноз исхода заболевания. В-третьих, классификация не отражает изменений почечной функции, которая является важным прогностическим критерием у больных в терминальной стадии заболевания. Поэтому в клинической практике появляются другие прогностические шкалы.

В клинике Мейо (США) была разработана классификация тяжести состояния пациентов с терминальными заболеваниями печени **MELD** (Model for End-Stage Liver Disease), которая во всем мире сначала стала активно применяться для определения очередности выполнения ортотопической трансплантации печени, а в дальнейшем начала широко использоваться и для объективной оценки тяжести состояния больного и прогнозирования течения заболевания. Расчет этого показателя осуществляется по формуле:

MELD = $10 \times [0,957 \ln (\text{креатинин} / 88,4)] + 0,378 \ln (\text{общий билирубин} / 17,1) + 1,12 (\text{МНО}) + 6,43$,

где креатинин — в мкмоль/л;

билирубин — в мкмоль/л.

Появление шкалы MELD позволяет объективно оценивать состояние и прогнозировать летальный исход у пациентов в терминальной стадии ЦП. Использование данного критерия в клинической практике довольно просто, тем более что существует возможность рассчитать его, используя электронные калькуляторы:

<https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/model-end-stage-liver-disease/meld-model>,

<https://www.mdcalc.com/meld-score-original-pre-2016-model-end-stage-liver-disease>.

Классификация MELD обладает большой достоверностью при прогнозировании летального исхода в течение трех месяцев у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени (таблица 13).

Таблица 13

Корреляция MELD и выживаемости больных

MELD	Периоды, мес.	Выживаемость, %
10 баллов	3	74
	6	66
	12	59
20 баллов	3	52
	6	40
	12	30
30 баллов	3	11
	6	5
	12	2

При MELD > 35 баллов летальный исход прогнозируется в 80% случаев, при MELD от 20 до 34 баллов — в 10–60%, при MELD < 8 баллов пациент является амбулаторным и требует активного наблюдения. Однако учитывая то, что пациенты с терминальной стадией хронического заболевания печени являются крайне нестабильной категорией больных, с частыми декомпенсациями основного процесса и развитием тяжелых осложнений, возникает необходимость регулярного пересчета MELD (таблица 14).

Таблица 14

Необходимый режим переоценки MELD

MELD	Необходимость пересчета	Давность лабораторных исследований
≥ 25	Каждые 7 дней	48 часов
≥ 24, но > 18	Каждый месяц	7 дней
≤ 18, но ≥ 11	Каждые 3 месяца	14 дней
≤ 11, но > 0	Каждые 12 месяцев	30 дней

Следует отметить, что данная система оценки тяжести состояния больного с циррозом печени, базирующаяся на трех основных биохимических показателях, также не является идеальной. Продолжение работы по ее совершенствованию вылилось в создание новых модификаций шкалы MELD.

MELD-Na (<https://www.mdcalc.com/meld-score-model-end-stage-liver-disease-12-older>)

Гипонатриемия разведения является важным прогностическим фактором у пациентов с циррозом печени и связана, главным образом, с развитием гепаторенального синдрома и асцита. Причем уровень натрия сыворотки крови четко коррелирует с риском летального исхода независимо от значения MELD. Снижение концентрации натрия крови на 1 единицу в пределах от 140 до 125 ммоль/л повышает значение MELD на 1,05 балла. Внедрение в практику работы трансплантационных центров шкалы MELD-Na позволило сократить летальность реципиентов в листе ожидания на 7%. При использовании данного индекса следует учитывать вариабельность уровня натрия в крови, в частности — его изменения под влиянием терапевтических препаратов (диуретики, агонисты рецепторов вазопрессина, коллоиды и кристаллоиды).

MELD-XI. Немаловажное значение в расчетной формуле MELD играет показатель МНО. Но данная переменная подвержена большим вариациям при ее определении в лабораториях, в результате чего разница при расчете в некоторых случаях составляет более 7 баллов. Также уровень МНО не информативен для пациентов, которые получают антикоагулянты (например, в случае тромбоза портальной вены или при болезни Бадда-Киари). Во избежание данной погрешности при расчете было предложено использовать шкалу MELD-XI, которая не учитывает значение МНО. Эта модификация включает в себя уровень билирубина и креатинина сыворотки крови — при этом данные переменные имеют иные коэффициенты, в отличие от классической шкалы MELD. При этом следует подчеркнуть, что широкого практического применения данная шкала не нашла.

Delta MELD (Δ MELD). Изменения значения MELD во времени также имеет прогностическую ценность. Быстрое повышение MELD может быть ассоциировано с развитием неблагоприятного исхода заболевания, нежели снижение или стабильный уровень MELD. Для учета изменения состояния потенциального реципиента рядом авторов было предложено использовать регулярный пересчет баллов по MELD, особенно в спорных случаях у пациентов с идентичным значением MELD, состоящих в листе ожидания трансплантации. Однако данный подход не является общепринятым.

MELD- gender. Показатель MELD у женщин, погибших от ЦП, меньше, чем у погибших мужчин. Для его расчета используются показатели креатинина крови, билирубина и МНО, которые достоверно различаются у мужчин и женщин. В частности, у женщин уровень креатинина ниже (средний показатель

у женщин — 0,9, у мужчин — 1,0 мг/дл), а соответственно и более низкий MELD (женщины — 16,5, мужчины — 17,2). Исходя из этого, при одинаковом показателе MELD женщины имеют более высокий риск летального исхода. Поэтому предложено рассчитывать индекс MELD-gender, который учитывает пол и возраст реципиента, а также оценивает почечную функцию с помощью скорости клубочковой фильтрации.

Таким образом, каждая из используемых в настоящее время шкал для оценки тяжести декомпенсации ЦП (Child-Pugh и MELD) имеет свои недостатки и преимущества (таблица 15).

Таблица 15

Сравнительная характеристика двух прогностических шкал

Критерии для сравнения	Child-Pugh	MELD
Число показателей	5	3
Количественная оценка	3/5	3/3
Выбор показателей	Эмпирический	Статистический
Влияние максимальных показателей	Нет	Есть
Log трансформация	Нет	Есть
Влияние субъективной оценки	Есть	Нет

В последние годы для прогнозирования выживаемости и развития желудочно-кишечного кровотечения, комы, сепсиса и других осложнений, у пациентов (в том числе и с ЦП) используются системы критериев SAPS (Simplified Acute Physiology Score), APACHEII, включающие основные физиологические параметры, а также и ряд лабораторных данных — гематокрит, лейкоциты, мочевины, калий, натрий и бикарбонаты плазмы. Они обладают более высокими прогностическими свойствами, чем биохимические показатели. Это указывает на неудовлетворенность специалистов использованием «специфических» гепатологических шкал.

Органная недостаточность при обострении хронической печеночной недостаточности диагностируется по оригинальной шкале последовательной оценки органной недостаточности Консорциума по ХПН (CLIF-SOFA, таблица 16). Шкала CLIF-SOFA состоит из 6 компонентов (функция печени, почек, головного мозга, коагуляции, циркуляции и легкие), каждый из которых оценивается от 0 до 4 баллов. Чем выше балл, тем хуже функции органа. Суммарные оценки варьируются от 0 до 24 и дают информацию об общей тяжести состояния больного.

Таблица 16

Шкала CLIF-Sequential Organ Failure Assessment (CLIF-SOFA) score, адаптированная для оценки органной недостаточности при обострении хронической печеночной недостаточности

Орган	Баллы				
	0	1	2	3	4
Печень (билирубин, мкмоль/л)	< 20	> 20 до < 32	> 32 до < 101	>101 до < 205	> 205
Почки (креатинин, мкмоль/л)	< 106	> 106 до < 177	≥ 177 до < 300	> 300 до < 440	> 440
Головной мозг (ПЭ, степень)	нет	I	II	III	IV
Свертываемость (МНО)	< 1.1	>1.1 до < 1.25	≥ 1.25 до < 1.5	≥ 1.5 до < 2.5	≥ 2.5 или тромбоциты < 20x10 ⁹ /L
Кровообращение (среднее АД или применение вазопрессоров)	> 70	< 70	Д < 5 или Т	Д > 5 или А < 0.1 или НА < 0.1	Д > 15 или А > 0.1 или НА > 0.1
Легкие (РаО ₂ /FiO ₂)	> 400	> 300 до ≤ 400	> 200 до < 300	> 100 до < 200	≤ 100

Примечание. ПЭ — печеночная энцефалопатия; МНО — международное нормализованное отношение; Д — допамин (доза в мг/кг в минуту); А — адреналин (доза в мг/кг в минуту); НА — норадреналин (доза в мг/кг в минуту); Т— терлипрессин; РаО₂ — парциальное давление артериального кислорода; FiO₂ — доля кислорода во вдыхаемом воздухе.

Затем на основании данных о наличии недостаточности органов, возраста и концентрации лейкоцитов рассчитывается значение по шкале CLIF-S ACLF (острая недостаточность на фоне хронической недостаточности печени) и ожидаемая смертность (калькулятор: <http://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf>).

Среди причин ЦП лидируют алкогольные поражения печени, а алкогольные циррозы занимают лидирующее место в структуре госпитальной смертности. При этом больные чаще всего попадают в поле зрения врача на стадии декомпенсации ЦП. Для оценки прогноза у таких пациентов

используется индекс Маддрея (расчет по формуле: $4,6 \times (\text{протромбиновое время больного} - \text{протромбиновое время в контроле}) + \text{билирубин, мг/дл}$). Показано, что у больных со значением индекса Маддрея более 32 летальность составляет 35–60%, особенно при наличии признаков печеночной энцефалопатии.

Использование данных шкал и индексов решает проблемы прогнозирования и тактики ведения больных с уже продвинутыми терминальными стадиями ЦП. В то же время крайне важной проблемой остается вопрос ведения пациентов с ЦП на ранних стадиях заболевания, и прежде всего — определения стадии фиброза в доклиническую стадию.

Анализ литературы и клинических данных свидетельствуют о том, что ЦП характеризуется прогрессирующим течением. Темпы прогрессирования могут быть различными, в настоящее время интенсивно изучаются все возможные факторы прогрессирования (внешние и внутренние). Использование общепринятых индексов Чайлд-Пью и MELD позволяют прогнозировать выживаемость пациентов, определять их место в листе ожидания трансплантации печени и являются крайне важными в разработке подходов к ведению пациентов с ЦП. Устоявшиеся представления о темпах прогноза и их лабораторных критериях отсутствуют.

Нередким осложнением цирроза печени является развитие асцита. Врач по клиническим показаниям выполняет парацентез, и получаемую при этом асцитическую жидкость (АЖ) подвергают лабораторному исследованию.

АЛГОРИТМ ХИМИКО-МИКРОСКОПИЧЕСКОГО АНАЛИЗА АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ

Серозную жидкость брюшной полости (асцитическую жидкость) получают путем пункции или при лапароскопии. Целесообразно ее распределить в несколько пробирок: в обычную пробирку (для биохимического анализа), с антикоагулянтом (для подсчета клеток и цитологического анализа, в том числе — для приготовления мазков для бактериоскопии, окрашенных по Грамму и Цилю-Нильсену), по показаниям — в пробирку с фторидом натрия (для определения лактата) и гепаринизированный капилляр (для определения рН). Для культурального исследования берут пробы в специальные флаконы. Одновременно необходимо отобрать венозную кровь для определения альбумина, при необходимости — для других показателей.

Лабораторный анализ АЖ выполняют по правилам, общим для всех выпотных жидкостей. Он включает в себя оценку физических свойств, химический анализ, микроскопию нативного и окрашенного препаратов.

При макроскопическом исследовании АЦ пациентов с ЦП может быть светлой, прозрачной или мутноватой с желтоватым оттенком. При повреждении грудного лимфатического протока она может быть хилезной.

Уровень общего белка в перитонеальной жидкости зависит от концентрации белка в сыворотке и степени портальной гипертензии. Его концентрация выше 30 г/л довольно уверенно указывает на то, что данная выпотная жидкость является экссудатом. Считается, что пациенты с ЦП и уровнем белка в АЖ < 15 г/л имеют плохой прогноз.

В определении тяжести состояния представляет определение сывороточно-асцитического индекса, представляющего собой разницу между концентрацией альбумина в сыворотке и асцитической жидкости (альбуминовый градиент).

Таблица 17

Диагностическое значение альбуминового градиента

Сыворотка — АЖ > 11 г/л	Сыворотка — АЖ < 11 г/л
Цирроз печени	Портальная гипертензия
Отсутствие портальной гипертензии	Перитонеальные метастазы
Окклюзии портальной вены	Нефротический синдром
Метастазы в печени	Вторичный перитонит
Застойная сердечная недостаточность	Туберкулезный перитонит
Спонтанный перитонит	

При исследовании АЭ у пациентов с ЦП **обязательными** являются следующие тесты:

— подсчет лейкоцитов и нейтрофилов. Подсчет лейкоцитов важен для выявления спонтанного бактериального перитонита (СБП), который встречается у 15% госпитализируемых пациентов с циррозом и асцитом. Содержание нейтрофилов > 250 клеток/мм³ (0,25 x 10⁹/л) является критерием СБП при отсутствии перфораций или воспаления органов брюшной полости:

- общий белок сыворотки;
- сывороточный альбумин;
- бактериологическое исследование (при лейкоцитозе более 250x10⁹/л рост микроорганизмов выявляется в 80% случаев).

Дополнительные исследования:

- амилаза (при подозрении на панкреатит и перфорацию кишечника);
- глюкоза и ЛДГ (при подозрении на вторичный перитонит);
- цитологическое исследование (атипичные клетки);
- билирубин (при подозрении на перфорации желчного протока).

Другие исследования АЖ

Содержание эритроцитов при цирротическом асците обычно не превышает 1 тыс. клеток/мм³; геморрагический асцит (> 50 тыс. клеток/мм³) определяется у 2% пациентов с циррозом, из которых треть больных имеют гепатоцеллюлярный рак. У половины пациентов с геморрагическим асцитом причину его установить не удается.

Повышение концентрации лактата в АЖ указывает на инфекционную природу асцита, но рН уменьшается и при алкогольном ЦП.

При исследовании препаратов АЖ окраску по Граму редко применяют из-за низкой диагностической ценности, в то время как чувствительность культурального исследования асцитической жидкости составляет 50%. Во многих исследованиях установлено, что немедленный посев асцитической жидкости на гемокультуру позволяет идентифицировать микроорганизм в 72—90% случаев СБП; транспортировка трансудата в стерильном контейнере в лабораторию снижает этот показатель до 40%.

Окраска по Цилю-Нильсену для выявления кислотоустойчивых микроорганизмов, характеризующаяся низкой чувствительностью, используется как ориентировочный тест в диагностике туберкулеза.

Приведенные в пособии классификации и шкалы в оригинальном варианте содержат значения лабораторных показателей в единицах измерения, отличающихся от принятых в РФ. В таблице 18 приведены коэффициенты пересчета традиционных единиц в единицы международной системы.

Таблица 18

Коэффициенты пересчета несистемных единиц в единицы международной системы единиц

Креатинин	$\text{мг/дл} \cdot 88,4 = \text{мкмоль/л}$ $\text{мкмоль/л} \cdot 0,0113 = \text{мг/дл}$
Билирубин	$\text{мг/дл} \cdot 17,1 = \text{мкмоль/л}$ $\text{мкмоль/л} \cdot 0,0585 = \text{мг/дл}$
Мочевина	$\text{Азот мочевины мг/дл} \cdot 0,357 = \text{мочевина ммоль/л}$ $\text{мочевина ммоль/л} \cdot 2,8 = \text{Азот мочевины мг/дл}$
Активность ферментов	$\text{МЕ/л} \cdot 0,17 = \text{мккатал/л}$ $\text{мккатал/л} \cdot 60 = \text{МЕ/л}$
Натрий	$\text{мЭКв/л} \cdot 1 = \text{ммоль/л}$
Белок, альбумин	$\text{г/дл} \cdot 10 = \text{г/л}$

ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

Трансплантология является одним из наиболее технологичных и мультидисциплинарных разделов клинической медицины, дающих возможность спасать жизнь пациентов с терминальными заболеваниями печени.

Основоположителем трансплантологии в мире признан советский ученый В.П. Демихов, который выполнил первые экспериментальные пересадки сердца, сердечно-легочного комплекса в 1937 г., печени — в 1948 г. В 1969 году на основании Приказа МЗ СССР № 464 «Об организации центров трансплантации почек» группа отечественных хирургов (Г.Е. Островерхов, Ю.М. Лопухин, Ю.Е. Березов, А.С. Ермолов) приступила к трансплантации печени в эксперименте. С 2005 г. выполняются операции ортотопической трансплантации печени в Свердловской областной клинической больнице № 1. К сегодняшнему дню накоплен достаточный опыт: 138 пересадок печени на 15.06.2018 г. Бывшие пациенты возвращаются к работе, рожают детей, участвуют в спортивных состязаниях для людей с пересаженными органами. Важным условием успеха работы трансплантационного центра является приобретение опыта формирования листа ожидания и тщательное обследование больного до операции, что позволяет своевременно выявить неблагоприятные факторы и противопоказания для трансплантации, что является особенно важным в условиях дефицита донорских органов.

Основным показанием для трансплантации печени являются циррозы различной этиологии, которые составляют около 30% от общего числа больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, находящихся на лечении в специализированных стационарах.

Лист ожидания (ЛО) — это постоянно меняющийся регистр пациентов. Из-менчивость его обусловлена крайней нестабильностью состояния больных по основному заболеванию, высокой смертностью стоящих в ЛО и появлением новых больных, отрицательной динамикой по сопутствующей патологии у пациентов, включенных ранее, и, вследствие этого, выбыванием их из ЛО. Чем дольше пациент находится в ЛО, тем больше вероятность его выбытия из него в связи с развитием осложнений и заболеваний, препятствующих операции. Следовательно, очень важно обеспечение возможности своевременного проведения трансплантации всем нуждающимся пациентам.

Пациенты с более высоким показателем MELD должны иметь приоритет при выборе реципиента для пересадки печени. Выбывание больных из ЛО чаще обусловлено не прогрессированием степени декомпенсации цирроза по шкале MELD и классификации Чайлд-Пью, а возникновением осложнений (терминальная печеночная недостаточность с развитием печеночной комы и кровотечение из вен пищевода/желудка и другие).

Стандартный протокол обследования донора и реципиента включает клинические анализы крови и мочи, развернутое биохимическое исследование для уточнения функции печени (описанное в соответствующем разделе данного пособия). У реципиентов необходимо тщательное выявление маркеров инфекционных заболеваний (вирусный гепатит, ВИЧ, сифилис, цитомегаловирусная инфекция).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на создание национальных стандартов лабораторного мониторинга пациентов с патологией печени, сформулированная концепция лабораторного мониторинга ЦП отсутствует. Между тем решение этой проблемы признано актуальным рядом экспертов (в частности — Национального института здоровья США), считающих важным определить фундаментальные механизмы формирования фиброза, стадии его прогрессирования с использованием неинвазивных методов и пересмотров показаний для гепатобиопсии. Все изложенное необходимо для разработки алгоритма оказания помощи пациентам с ЦП. Учитывая, что нередко единственным способом лечения этого грозного заболевания является трансплантация печени, сопровождающаяся комплексом медико-социальных проблем, ранняя диагностика и прогноз могут быть решающим звеном для своевременного определения тактики ведения пациента.

Поэтому лабораторный мониторинг является актуальным направлением в решении важной клинической задачи — разработке рациональной тактики ведения больных в терминальной стадии хронического заболевания печени. Несмотря на множество клинических и экспериментальных исследований, посвященных изучению цирроза печени и его осложнений, многие вопросы остаются не решенными. Для оценки тяжести состояния пациентов с ЦП и прогнозирования развития его осложнений были разработаны прогностические шкалы: Child-Pugh, MELD, MELD-Na, delta- MELD, MELD-XI, MELD- gender и другие. Как свидетельствует анализ литературных данных, ни одна из шкал не позволяет полностью и достоверно оценивать риск летального исхода, поскольку они имеют определенные ограничения в трактовке входящих в них количественных переменных. Поэтому для максимально точного определения жизненного прогноза требуется индивидуальный подход в работе с пациентами на стадии декомпенсации цирроза печени с учетом не только цифрового значения по используемым прогностическим шкалам, но и анализом выраженности основных клинических проявлений заболевания и его осложнений.

Определение прогноза жизни пациента с ЦП с использованием расчетных индексов и прогностических шкал в клинической практике необходимо для определения тактики ведения больного. Классификации Child-

Pugh и MELD — это проверенные временем прогностические системы, легко применимы у постели больного циррозом печени любой степени тяжести. Они не заменяют, а взаимно дополняют друг друга.

Прогностические шкалы, определяющие тактику ведения и прогноз жизни больного с циррозом, во многом основаны на лабораторных исследованиях. Лечащие врачи должны быть уверены в результатах исследований, что требует от клинических лабораторий использования современных аналитических технологий и системы обеспечения качества. При этом у врачей клинических отделений должны быть представления о биологической вариации лабораторных показателей, возможном влиянии компонентов биологической пробы, в том числе лекарств и их метаболитов, на результаты измерений. Постоянный профессиональный диалог между лечащими врачами и сотрудниками лабораторий — залог корректного использования прогностических индексов и шкал для выбора тактики ведения пациента.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ЧТЕНИЯ

1. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Авторы: В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов, Е. А. Федосына, Е. Н. Бессонова и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2016. — № 26 (4). — С. 71—102.
2. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство в 2 Т. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

1. Назовите ведущие этиологические факторы цирроза печени.
2. Перечислите основные биохимические синдромы поражения печени.
3. Укажите необходимый лабораторный минимум для лабораторного мониторингирования пациентов с циррозом печени.
4. Перечислите основные прогностические шкалы, используемые при ведении пациента с циррозом печени и их клиническое значение.
5. Какие преимущества и недостатки имеет каждая из двух современных шкал оценки степени тяжести цирроза печени?
6. Какие модификации шкалы MELD предлагаются на сегодняшний день?
7. Какие возможности определения степени фиброза печени кроме биопсии существуют в настоящее время?
8. Как рассчитывается индекс Маддрей и в каких клинических ситуациях он применяется?
9. Какие критерии постановки диагноза асцит — перитонит?
10. Какие критерии постановки диагноза гепаторенальный синдром?
11. Назовите алгоритм лабораторного исследования асцитической жидкости.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. **Наибольшая активность АЛТ обнаруживается в клетках:**
 - а) миокарда;
 - б) печени;
 - в) скелетных мышц;
 - г) почек;
 - д) поджелудочной железы.
2. **Повышенная активность ГГТП в сыворотке определяется при:**
 - а) простатите;
 - б) энцефалите;
 - в) панкреатите;
 - г) холестазах;
 - д) пиелонефрите.
3. **Отношение активности АСТ/АЛТ (коэффициент Де-Ритис) снижается при:**
 - а) острым и персистирующим вирусным гепатитом;
 - б) инфекционном мононуклеозе;
 - в) внутрипеченочном холестазах;
 - г) тяжелой жировой дистрофии печени;
 - д) всех перечисленных заболеваниях.

4. **Повышение активности аминотрансфераз не характерно для:**
а) вирусного гепатита;
б) инфаркта миокарда;
в) миодистрофии;
г) рассеянного склероза;
д) панкреатита.
5. **Гипернатриемия отмечается при:**
а) синдроме Кона;
б) феохромоцитозе;
в) болезни Аддисона;
г) гиповитаминозе «Д»;
д) аденоме паращитовидных желез.
6. **Фракция конъюгированного билирубина в крови превалирует при:**
а) вирусном гепатите;
б) посттрансфузионном гемолизе;
в) физиологической желтухе новорожденных;
г) синдроме Жильбера;
д) всех перечисленных состояниях.
7. **В оценке тяжести цирроза печени более информативны:**
а) уровень билирубина;
б) ГГТП;
в) аминотрансферазы;
г) эстерифицированный холестерин;
д) все перечисленное.
8. **«Золотым» стандартом в диагностике хронических болезней печени является:**
а) морфологическое исследование гепатобиоптата;
б) определение АСТ и АЛТ;
в) определение белковых фракций;
г) определение билирубина и его фракций;
д) все перечисленные тесты.
9. **Значение прогностических шкал при циррозе печени состоит:**
а) в определении этиологии заболевания;
б) в уточнении клинического диагноза;
в) в определении функционального состояния гепатоцитов и прогноза;
г) в выборе конкретной методики лечения (трансплантации);
д) все верно.

10. Определение гематологических показателей (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) при циррозе печени следует выполнять для:

- а) выявления гиперспленизма;
- б) ранней диагностики нежелательных эффектов интерферонотерапии;
- в) вычисления количества баллов по шкале SOFA;
- г) все верно.

Эталоны ответов: 1 – б; 2 – г; 3 – д; 4 – г; 5 – а; 6 – б; 7 – в; 8 – а; 9 – в; 10 – г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЖ — асцитическая жидкость
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АСТ — аспарагинаминотрансфераза
ГГТП — гамма-глутамилтрансептидаза
ГРС — гепаторенальный синдром
ИЛ — интерлейкин
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
МИЧ — международный индекс чувствительности
МНО — международное нормализованное отношение
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
ОПП — острое повреждение почек
ПБЦ — первичный билиарный цирроз
ПВ — протромбиновое время
ПСХ — первичный склерозирующий холангит
СКр — сывороточный креатинин
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ЩФ — щелочная фосфатаза
ЦП — цирроз печени
ХБП — хроническая болезнь почек
ХВГ — хронический вирусный гепатит
EASL — Европейское общество по изучению печени
MELD — Model for End-Stage Liver Disease
NGAL — нейтрофильный липокалин, ассоциированный с желатиназой
PIVKA — белки, индуцированные отсутствием витамина К

Учебное издание

Владимир Викторович Базарный
Елена Николаевна Бессонова,
Леонид Иосифович Савельев,
Наталья Федоровна Климушева,
Наталья Витальевна Гаренских,
Сергей Васильевич Цвиренко

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Учебное пособие

ISBN 978-5-89895-863-3

*Редактор Е. Бортникова
Корректор Л. Моисеева
Дизайн, верстка И. Дзигунова*

Оригинал-макет подготовлен:
Издательство УГМУ
г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, каб. 310
Тел.: (343) 214-85-65
E-mail: pressa@usma.ru

Подписано в печать 18.12.2018. Формат 60×84/16
Бумага офсетная. Печать цифровая. Усл. печ. л. 2,4
Тираж 100 экз. Заказ № 192

Отпечатано в типографии «Юника»
620014, г. Екатеринбург, ул. Московская, 29
Тел.: +7 (343) 371-16-12