PRAKTİK HƏKİMƏ KÖMƏK-
ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК: 616.36-008.811.6

Трудности и ошибки в лабораторной диагностике синдрома холестаза

М.Р. Ибрагимов, Т.Г. Салимов, Б.И. Садыгов,
Х.Г. Гусейнова, И.Н. Гасымова, Н.С.Магалова
Научный Центр Хирургии им. академика М.А. Топчибашева

Адрес электронной почты автора: doctor.murad84@mail.ru

Açar sözlər: xolestaz, qələvi fosfataza, qlütamiltranspeptidaza
Ключевые слова: холестаз, щелочная фосфатаза, глутамилтранспептидаза
Key words: cholestasis, alkaline phosphatase, glutamyl transpeptidase

Синдром холестаза представляет собой совокупность признаков, отражающих нарушение оттока желчи на уровне внутри- или внепеченочных желчных протоков [1-5]. Большинство маркеров холестаза представлено так называемыми экскреторными ферментами желчи. Эти ферменты синтезируются гепатоцитами и экскретируются с желчью, поэтому концентрация их в последней значительно выше, чем в крови или в содержимом гепатоцитов [6, 7]. При нарушении оттока желчи, но продолжении ее образования неизбежно наступает холемия, то есть повышение содержания элементов желчи в крови. Таким же образом объясняется повышение содержания в крови желчных кислот, холестерина, прямого билирубина. Эти биохимические проявления характерны для любого холестаза — и внутрипеченочного (хронический гепатит, цирроз печени), и внепеченочного (механическая желтуха, склерозирующий холангит). Поэтому биохимические сдвиги не помогают в дифференциальной диагностике между этими заболеваниями [8-10].

Первостепенное значение среди маркеров холестаза имеет щелочная фосфатаза (ЩФ) – фермент, катализирующий гидролиз сложных эфиров фосфорной кислоты и органических соединений в щелочной среде и присутствующий во многих тканях [11]. Нормальная концентрация ЩФ в сыворотке крови составляет 35-130 МЕ/л. Щелочная фосфатаза попадает в сыворотку из трех основных источников: печень и желчные пути (апикальная мембрана гепатоцитов и эпителий желчных путей); костная ткань (остеобласты); желудочно-кишечный тракт (щеточная каемка эпителия тонкого кишечника, где синтезируется 10% ЩФ сыворотки). Соответственно в этих органах имеется наиболее

высокая ее концентрация. В качестве четвертого источника можно рассматривать плаценту: так, во время беременности, особенно в III триместре, активность фермента в сыворотке может удвоиться за счет плацентарной фосфатазы [12]. Щелочная фосфатаза содержится также в клетках почечных канальцев и лейкоцитах. ЩФ сыворотки крови происходит в основном из костной ткани.

T1/2 щелочной фосфатазы составляет примерно 7 сут. В возрасте 18-60 лет активность ЩФ сыворотки у мужчин выше, чем у женщин. После 60 лет она возрастает у обоих полов, и у женщин может быть выше, чем у мужчин. У детей активность ЩФ гораздо выше, чем у взрослых, что обусловлено ростом костей и активностью остеобластов. По той же причине у пожилых больных наблюдается более низкий уровень ЩФ, чем у молодых [5, 6, 13].

Более 80 % щелочной фосфатазы сосредоточено в печени и костях. Щелочная фосфатаза печени связана с внешней поверхностью каналикулярной мембраны гепатоцитов. Синтез ЩФ в печени и ее поступление в кровоток, по-видимому, регулируется желчными кислотами. Основная причина повышения активности ЩФ в сыворотке – это повышенный синтез фермента в печени, зависящий от блока кишечно-печеночной циркуляции, а также задержка ее выделения в желчь. Увеличение синтеза ЩФ гепатоцитами связано с повышенным образованием белка и РНК. Выделение фермента в сыворотку может быть обусловлено его проникновением из канальцев в синусоиды через разрыхлённые плотные контакты [14]. Повышение активности ЩФ связано также с повышенным выделением ЩФ в синусоиды из плазматических мембран гепатоцитов. При повреждении клеток печени может наблюдаться некоторое повышение содержания щелочной фосфатазы, но ее увеличение значительно чаще встречается и более выражено при холестатических состояниях (возрастает в 3-10 раз, что значительно превышает степень роста трансаминаз).

Наиболее частая и значительная гиперферментемия наблюдается при билиарном циррозе, подпеченочной желтухе, лекарственном гепатите с холестазом [15]. В этих случаях уровень ЩФ обычно повышается до развития желтухи и может оставаться повышенным после ее исчезновения, являясь единственным показателем продолжающейся желчной обструкции. В противоположность этому при заболеваниях с преимущественным повреждением паренхимы печени (гепатит, цирроз) активность ЩФ может не меняться или увеличиться незначительно при одновременном значительном росте активности аминотрансфераз.

Повышение активности ЩФ в 2-10 раз может помочь также в ранней диагностике инфильтративных заболеваний печени, включая гранулематозное поражение (при туберкулезе, саркоидозе), амилоидоз, грибковые инфекции, опухоли (первичные или метастатическое поражение, лейкоз, лимфогранулематоз) и абсцессы. Частота повышения ЩФ при метастатической карциноме печени составляет 54-100% [16]. Механизм повышения уровня ЩФ в этих случаях неизвестен, но наиболее вероятно значение сопутствующего обструктивного компонента и избыточной продукции ЩФ. Заслуживает особого внимания установленная продукция ЩФ опухолями различной локализации. Для практики особенно важно то, что злокачественные внепеченочные образования могут повышать активность ЩФ без метастазов в печень или кости [2, 7].

Помимо упоминавшихся выше физиологических состояний (период роста, II и III триместры беременности), причинами изолированного повышения активности ЩФ могут быть:

Первичная опухоль печени или костей либо метастазы в них
Гранулематозное поражение печени
Лимфогранулематоз
Лимфомы
Хронические воспалительные заболевания кишечника
Кишечная непроходимость
Первичный билиарный цирроз
Абсцессы печени и инфекции брюшной полости
Сердечная недостаточность
Тиреотоксикоз
Гиперпаратиреоз
Сахарный диабет

Акромегалия

Заболевания костной ткани с быстрым ее обновлением (болезнь Педжета, остеомаля¬ция, переломы, асептические некрозы)

Частичная внепеченочная обструкция желчных путей

Склерозирующий холангит

Цистаденома ПЖ

Переливание плацентарного альбумина [5, 9, 17].

Чтобы выяснить происхождение избытка ЩФ, используют несколько методов. Наиболее точный из них – разделение изоферментов ЩФ путем электрофореза в полиакриламидном геле. Изоферменты разного происхождения обладают различной термостабильностью. При нагревании до 56°С в течение 15 мин стабильность изоферментов уменьшается в следующем порядке: плацентарный, печеночный, костный. С помощью энзим-электрофореза в агаровом геле можно выявить по крайней мере 3 изофермента ЩФ. Изофермент I содержится в костной ткани, а изоферменты II и III — в печени. При заболеваниях костей повышение активности ЩФ в сыворотке крови в основном связано с изоферментом I, а более быстрые по электрофоретической подвижности изоферменты II и III выявляются в сыворотке крови при болезнях печени. Отношение активности изофермента I к активности изоферментов И и III в норме равно 0,8-1,2. При заболеваниях печени и желчных путей это отношение снижается, а при поражении костной системы повышается. Во время беременности в крови выделяют еще и особую — плацентарную — фракцию ЩФ. Ее определение имеет большое диагностическое значение при повышении активности ЩФ и для дифференциальной диагностики холестаза (желтух) у беременных [2, 3, 18].

Безусловно, определение изоферментов ЩФ в крови на фоне общего повышения активности этого фермента имеет существенное диагностическое значение. К сожалению, показатели термостабильности изоферментов перекрываются, что затрудняет интерпретацию результатов исследования и делает этот метод не очень подходящим для диагностики.

Предпочтительным способом отличить повышение активности именно печеночного изофермента считается определение сывороточной активности других ферментов, которая тоже повышается при патологии печени (например, 5'-нуклеотидаз, гамма-ГТ или лейцинаминопептидазы). Однако нормальная активность этих ферментов при повышении активности ЩФ не позволяет исключить поражение печени, поскольку повышение их активности не обязательно происходит параллельно.

В то же время в редких случаях при наличии признаков холестаза уровень ЩФ может быть нормальным или даже низким. Это связано с несколькими причинами: врожденная гипофосфатемия, дефицит магния и цинка, которые необходимы для активации фермента, пернициозная анемия, гипотиреоз, кахексия, лечение антикоагулянтами [19].

Другими маркерами холестаза являются γ-глутамилтранспептидаза, лейцинаминопептидаза и 5-нуклеотидаза. Все они локализованы на каналикулярной мембране гепатоцита, обращенной в желчный капилляр. Увеличение содержания всех вышеперечисленных ферментов свидетельствует о гепатобилиарном поражении и совпадает с повышением активности щелочной фосфатазы [20].

5-нуклеотидаза также является фосфатазой и обнаруживается во многих тканях, но в первую очередь в желчных капиллярах печени и базолатеральных (синусоидальных) мембранах гепатоцитов. При заболеваниях печени и желчных путей активность фермента в сыворотке повышается (норма: 0,3-3,2 единицы Боданского) в тех же случаях, что и активность ЩФ. Этот показатель специфичен для патологии печени, его значения при поражениях костной ткани и при беременности не меняются [21]. Пол и раса не влияют на показатели активности 5'-нуклеотидазы, но с возрастом она повышается, достигая максимума после 50 лет. Определение активности 5-нуклеотидазы может быть особенно полезно в диагностике заболеваний печени у детей и во время беременности. И 5-нуклеотидаза, и ЩФ помогают в диагностике обструкции желчных путей, инфильтративных заболеваний и объемных образований печени. Несмотря на тесную корреляцию между активностью обоих ферментов, у отдельных больных такой корреляции нет, и в редких случаях активность 5-нуклеотидазы может быть нормальной при повышенной активности печеночной ЩФ. Как и ЩФ, 5-нуклеотидаза может использоваться для выявления метастазов в печень и наблюдения за их ростом. Определение

активности 5-нуклеозидазы, по-видимому, имеет более высокую прогностическую ценность и реже дает ложноположительные результаты, чем определение активности гамма-ГТ, ЩФ или комбинация всех трех показателей [22].

Лейцинаминопептидаза. Эта протеаза есть во всех тканях, однако в печени и эпителии желчных капилляров ее активность особенно высока. При поражении костной ткани сывороточная активность лейцинаминопептидазы не повышается; у детей и у взрослых она примерно одинакова. Однако во время беременности активность фермента нарастает, достигая максимума к моменту родов. Уровень лейцинаминопептидазы, по крайней мере, столь же чувствительный показатель, как уровни ЩФ и 5'-нуклеозидазы, при выявлении обструкции желчных путей, инфильтративных заболеваний и объемных образований печени. О том, насколько надежно данное исследование позволяет отличить эти заболевания от поражения паренхимы печени, данные противоречивы. Однако при циррозе печени и гепатите активность фермента редко превышает 450 ед/л [23].

γ-глутамилтранспептидаза (γ-ГТП) катализирует перенос γ-глутамилового остатка с γ-глутамилового пептида на аминокислоту или другой пептид, или на субстратную молекулу. Этот фермент, кроме печени, содержится в почках, в поджелудочной железе, кишечнике и, в меньшей степени, в сердечной мышце. Самая высокая активность ГГТП отмечается в почках, где фермент локализован преимущественно в щетковидной каемке извитых канальцев первого рода; в клубочках и собирательных канальцах активность ГГТП не обнаружена. Если активность ГГТП в почках принять за 100%, то в ПЖ она составляет 68,3%, в печени — 3,9% и в селезенке — 1,5% [24]. Кроме сыворотки крови, фермент может быть обнаружен в моче и желчи. В клетке ГГТП локализована в мембране, лизосомах и цитоплазме, причем мембранная локализация ГГТП характерна для клеток с высокой секреторной, экскреторной или реабсорбционной способностью.

С возраста 4 лет сывороточная активность фермента у людей обоих полов примерно равная. Активность ГГТП в сыворотке крови обычно связана с экскрецией синтезируемого в печени фермента и в норме незначительна (у взрослых составляет 10-48 МЕ/л). Она повышается при заболеваниях печени, желчных путей и поджелудочной железы. Активность ГГТП в крови возрастает как при алкогольном, лекарственном повреждениях (цитолизе) гепатоцитов, так и при холестазе, так как высокомолекулярный компонент фермента связан с мембранами мельчайших желчных канальцев. Повышение активности фермента характерно также для неалкогольного стеатогепатита, ГЦК. Степень ее повышения при цитолизе и холестазе сопоставима (хотя при холестазе все же несколько выше), поэтому для дифференциальной диагностики желтухи данный показатель в отдельности малоприменим [25]. В то же время в контексте холестаза повышение уровня ГГТП является довольно специфичным и постоянным признаком внутрипеченочной формы последнего. При высоком уровне ЩФ и нормальном ГГТП следует предполагать наличие или внепеченочных причин повышения ЩФ, или врожденных дефектов метаболизма желчных кислот. Повышение уровня ЩФ и ГГТП при отсутствии холестаза заставляет думать о стеатогепатите или даже о ГЦК.

Повышение уровня γ-ГТП индуцируется приемом алкоголя и, следовательно, может служить маркером повреждения печени при хроническом алкоголизме. Изолированное повышение активности γ-ГТП в сыворотке отмечается у людей, злоупотребляющих алкоголем, даже при отсутствии грубых изменений печени. Это, возможно, является следствием индукции активности микросомальных ферментов. У таких людей часто отмечается жировая дистрофия печени. При фиброзе, циррозе и гепатите алкогольной этиологии параллельно с повышением активности γ-ГТП возрастает активность и других печёночных ферментов в сыворотке. Иногда изолированное повышение уровня γ-ГТП может наблюдаться после эпизодического употребления больших доз алкоголя, а также приема барбитуратов, фенитоина или варфарина, и особенно при сочетании указанных факторов. Если активность гамма-ГТ в 2,5 раза и более превышает активность ЩФ, это с большой вероятностью указывает на злоупотребление алкоголем [14, 17].

Скрининговое исследование активности ГГТП сыворотки позволяет выявить группу людей, злоупотребляющих алкоголем, хотя у трети из них активность ГГТП не повышается. Выявление повышенной активности ГГТП нередко служит поводом для проведения необоснованно большого

количества исследований у пациентов, не употребляющих алкоголь или употребляющих его лишь изредка и не страдающих алкогольной зависимостью.

Концентрация ГГТП повышается при метастатических опухолях печени. Это повышение хотя и непостоянно, но наблюдается чаще, чем повышение активности ЩФ. Иногда причину повышения уровня γ-ГТП не удается установить даже после морфологического исследования печени. При заболеваниях костной ткани и во время беременности активность γ-ГТП не повышается. Женские половые гормоны, включая содержащиеся в пероральных контрацептивах, уменьшают показатели активности гамма-ГТ в сыворотке [26].

Конъюгированная гипербилирубинемия должна трактоваться как обусловленная холестазом только в том случае, если одновременно отмечается повышение уровня ЩФ. Однако гипербилирубинемия выявляется непостоянно, и ее наличие свидетельствует о тяжелом поражении гепатоцитов или желчных протоков. Таким образом, нормальный уровень билирубина не исключает холестаз [5, 12, 17].

В качестве дополнительных маркеров холестаза могут рассматриваться сывороточная медь, фосфолипиды, β-липопротеиды, холестерин. При гепатоцеллюлярной желтухе содержание меди в сыворотке нормальное, а при механической – существенно повышено (более 100 мкг/100 мл). Так как при гепатоцеллюлярной желтухе количество сывороточного железа повышено, а содержание сывороточной меди не изменено, а при механической желтухе, наоборот, наблюдается увеличение количества меди при нормальном содержании железа в сыворотке, то значение этих двух показателей уже может быть использовано при проведении дифференциального диагноза [15].

Содержание холестерина в сыворотке при обтурационной желтухе повышено, при гепатоцеллюлярной – чаще не изменено. Следовательно, наличие в 100 мл сыворотки более 250 мг холестерина свидетельствует в пользу обтурационной желтухи. Гиперхолестеринемия является частым, но непостоянным признаком холестаза. Помимо холестаза, она свидетельствует о сохранности синтетической функции гепатоцитов. При выраженных паренхиматозных поражениях печени, и особенно при развитии цирроза печени, содержание холестерина в крови снижается. Так, при остром гепатите количество холестерина в сыворотке чаще снижено, особенно понижено количество этерифицированного холестерина. Разумеется, сказанное не относится к тем формам указанных заболеваний, которые протекают с преобладанием явлений внутрипеченочного холестаза. В частности, при первичном билиарном циррозе содержание холестерина в сыворотке не только повышается, но может достигать запредельно высоких значений (1000-2000 мг/100 мл).

Таким образом, лабораторная диагностика синдрома холестаза должна основываться на определении возможно большего числа его маркеров, а при изолированном повышении одного или нескольких из них необходимо проведение дифференциальной диагностики между всеми возможными причинами такого повышения, включая внепеченочные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kenyon A.P., Tribe R.M., Nelson-Piercy C. et al. Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis // Obstet. Med. 2010, 3(1), p.25-29.

2. Bolukbas F.F., Bolukbas C.Y., Balaban H.I. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: spontaneous vs in vitro fertilization // Euroasian J. Hepatogastroenterol., 2017, 7 (2), p.126-129.

3. Долгов В.В. Внтерпретация показателей лабораторных исследований в учебной литературе кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии рманпо. В книге: Интерпретация результатов лабораторных исследований. Материалы XXIX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Москва, 2024, с. 81-82.

4. Suzman D.L., Pelosof L., Rosenberg A. et al. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents // Liver Int., 2018, 38(6), p.976-87.

5. Nakano R., Shiomi H., Fujiwara A. et al. Clinical Characteristics of ICI-related Pancreatitis and Cholangitis Including Radiographic and Endoscopic Findings // Healthcare (Basel), 2022, 10(5), p.763-77.

6. Абдулманапова З.А., Зубович А.И., Таран Н.Н. и др. Синдром мальабсорбции у пациентов с прогрессирующим внутрипеченочным семейным холестазом 1-го типа после трансплантации печени. В сборнике: Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. М., 2023, с.323-324.

7. Rasschaert G., Seerden T., van den Broek M. Cholestasis in a cancer patient: think about the unicorn // Acta Gastroenterol Belg., 2022, 85 (4), p.652-653.

8. Баранов А.А., Чантурия А.В. Влияние артериальной гипертензии на синдром цитолиза и синдром холестаза у пациентов хирургического стационара с механической желтухой. В сборнике: Фундаментальная наука в современной медицине 2019. материалы сателлитной дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Минск, 2019, с.477-482.

9. Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., Калашников М.В. и др. Сочетание саркоидоза и первичного билиарного холангита у пациентки с синдромом холестаза // Терапевтический архив. 2021, № 2, с.193-198.

10. Vitale G., Mattiaccio A., Conti A. et al. Molecular and Clinical Links between Drug-Induced Cholestasis and Familial Intrahepatic Cholestasis // Int J Mol Sci. 2023, 24 (6), p.5823.

11.Reuben A., Koch D.G., Lee W.M. Drug-induced acute liver failure: Results of a U.S. multi-center, prospective study // Hepatology 2010, 52, p.2065-2076.

12. Moreno-Torres M., Quintás G., Castell J.V. The Potential Role of Metabolomics in Drug-Induced Liver Injury (DILI) Assessment // Metabolites 2022, 12, 564.

13.Вялов С.С. Синдром холестаза: тактика диагностики и ведения пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 28, с. 10-15.

14. Chalasani N.P., Maddur H., Russo, M.W. et al. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury // Am. J. Gastroenterol., 2021, 116, p. 878-898.

15. Danan G., Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update // Int. J. Mol. Sci. 2015, 17, p.14.

16. Sundaram V., Björnsson E.S. Drug-induced cholestasis // Hepatol. Commun. 2017, 1, p. 726-35

17. Kleiner D.E., Chalasani N.P., Lee, W.M. et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: Systematic evaluation and clinical associations // Hepatology 2014, 59, p.661-670.

18. Berry P., Kotha S., Zen, Y. et al. Immune checkpoint inhibitor-related cholangiopathy: Novel clinicopathological de-scription of a multicentre cohort. Liver. Int. 2022.

19. Vitale G., Lamberti G., Comito, F. et al. Anti-programmed cell death-1 and anti-programmed cell death ligand-1 immune-related liver diseases: From clinical pivotal studies to real-life experience. Expert // Opin. Biol. Ther. 2020, 20, p.1047=1059.

20. Vitale, G.; Gitto, S.; Vukotic, R.; Raimondi, F.; Andreone, P. Familial intrahepatic cholestasis: New and wide perspectives. Dig. Liver. Dis. 2019, 51, 922–933.

21. Dröge C., Bonus M., Baumann U. et al. Sequencing of FIC1, BSEP and MDR3 in a large cohort of patients with cholestasis revealed a high number of different genetic variants // J. Hepatol. 2017, 67, p. 1253-1264.

22. Nayagam J.S., Foskett P., Strautnieks, S. et al. Clinical phenotype of adult-onset liver disease in patients with variants in ABCB4, ABCB11, and ATP8B1 // Hepatol. Commun. 2022, 6, p. 2654-2664.

23. Vitale G., Gitto S., Raimondi F. et al. Cryptogenic cholestasis in young and adults: ATP8B1, ABCB11, ABCB4, and TJP2 gene variants analysis by high-throughput sequencing // J. Gastroenterol. 2018, 53, p.945-958.

24. Nayagam J.S., Williamson C., Joshi D. Thompson R.J. Review article: Liver disease in adults with variants in the cholestasis-related genes ABCB11, ABCB4 and ATP8B1 // Aliment. Pharmacol. Ther. 2020, 52, p. 1628-1639.

25. Vitale G. Mattiaccio A., ContiA. et al. Genetics in Familial Intrahepatic Cholestasis: Clinical Patterns and Development of Liver and Biliary Cancers: A Review of the Literature // Cancers 2022, 14, p. 3421.

26. Stättermayer A.F., Halilbasic E., Wrba F. et al. Variants in ABCB4 (MDR3) across the spectrum of cholestatic liver diseases in adults //J. Hepatol. 2020, 73, p.651-663.

Xülasə

Xolestaz sindromunun laborator diagnostikasında çətinliklər və səhvlər

M.R. İbrahimov, T.H. Səlimov, B.İ. Sadıqov, X.G. Hüseynova, İ.N. Qasımova, N.S. Mahalova

Məqalədə xolestaz sindromunun əsas laborator markerlərin siyahısı verilmişdir. Onların paralel və ya təcrid olunmuş artmasının mümkün səbəblər təsvir olunur. Göstərilən laborator testlərinin nəticələrinə təsir edə biləcək ekstrahepatik patologiyalara xüsusi diqqət yetirilir. Xolestaz sindromunun təstiq edilməsi üçün vacib olan laborator analizlərin nəticələrinin interpretasiyasında ən çox ehtimal olunan səhvlərin təhlili verilmişdir.

Summary

Difficulties and errors in laboratory diagnosis of cholestasis syndrome

M.R.Ibrahimov, T.G. Salimov, B.I. Sadygov, Kh.G. Guseinova, I.N. Gasymova, N.S. Magalova

The article presents a list of the main laboratory parameters of cholestasis syndrome, and provides possible reasons for their parallel or isolated increase. Particular attention is paid to extrahepatic pathologies that can affect the results of these laboratory tests. The most probable variants of errors in the diagnosis of cholestasis syndrome, based on results of laboratory tests, are analyzed.

Daxil olub: 24.12.2024