



Оптимизация комплекса тестов для
оценки функционального состояния
печени

С.В.Цвиренко

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский
университет МЗ РФ

ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница №1
г.Екатеринбург

Новые обстоятельства	Традиции
Ограничение финансовых ресурсов	Неуправляемая «жизнь» тестов
Внедрение 3-х уровневой системы ОМП	Отсутствие целенаправленных исследований и анализа эффективности тестов
Маршрутизация пациентов	Диктат «экспертов» и мифов
	Пассивная позиция специалистов лаборатории

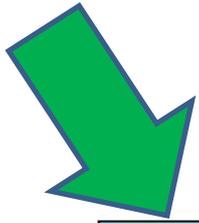
Лабораторная диагностика заболеваний печени

- I. Определение факта и степени нарушения функций печени
- II. Определение степени гистологической активности некро-воспалительного процесса, фиброза (цирроза) печени
- III. Специфическая диагностика болезней печени – вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит

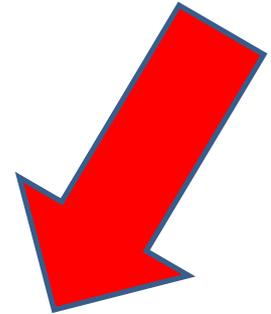
Лабораторная диагностика заболеваний печени

- I. Определение факта и степени нарушения функций печени
- II. Определение степени гистологической активности некро-воспалительного процесса, фиброза (цирроза) печени
- III. Специфическая диагностика болезней печени – вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит

Начальные изменения

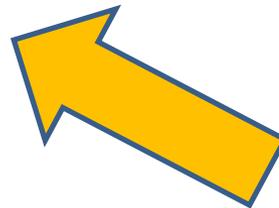


Повреждение ГЦ



Нарушение
кровообращения

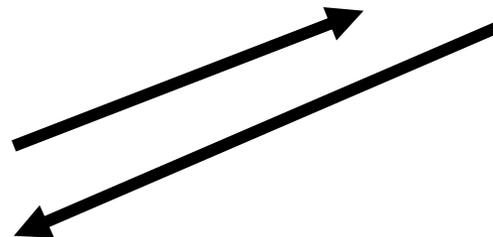
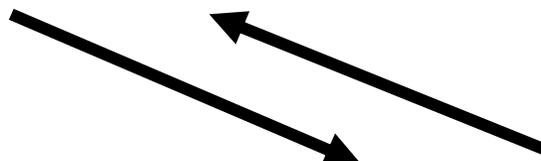
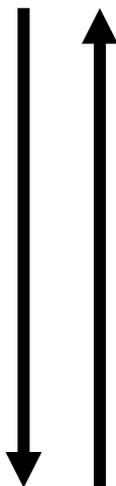
Нарушение
оттока желчи



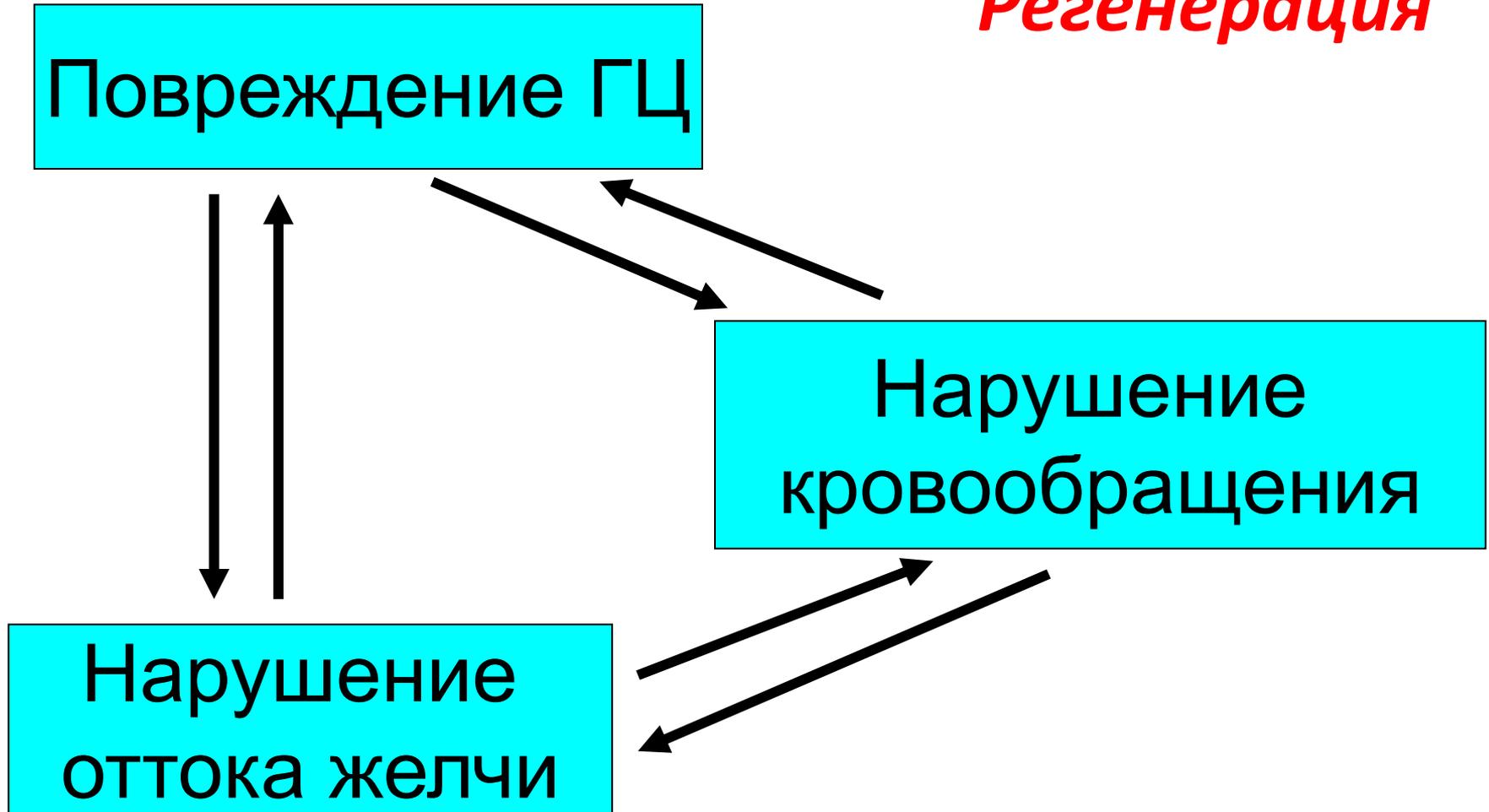
Повреждение ГЦ

Нарушение
кровообращения

Нарушение
оттока желчи



*Компенсаторный резерв
Регенерация*



Синдромы поражения печени

- Цитолитический
- Гепатодепрессивный
- Холестатический
- Портальной гипертензии (шунтирования)
- Мезенхимально-воспалительный
- Регенерации и опухолевого роста

Индикаторы цитолиза

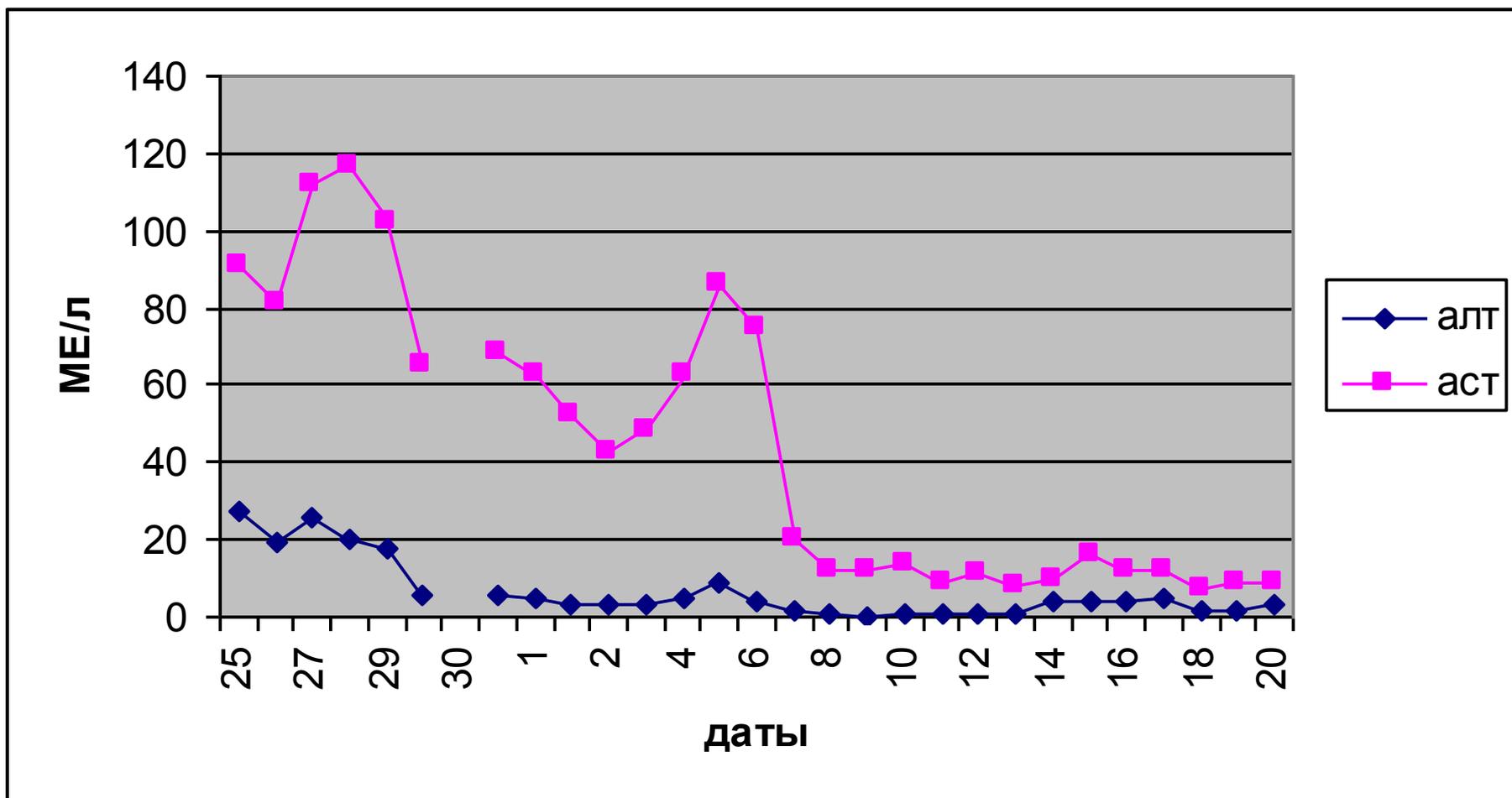
1. Активность аминотрансфераз (АЛТ, АСТ)
2. Активность ГаммаГлутамилТрансПептидазы
3. Уроканиназа, Гистидаза, Сорбитолдегидрогеназа
4. ЛДГ (Гепатоспецифичны ЛДГ₅ , ЛДГ₄)
5. Глутаматдегидрогеназа (ГлДГ)
6. Альдолаза, Аргиназа, Орнитинкарбомоилтрансфераза, Малатдегидрогеназа, Изоцитратдегидрогеназа
7. Повышение конъюгированного билирубина
8. Повышение содержания железа в сыворотке

Индикаторы цитолиза

1. Активность аминотрасфераз (АЛТ, АСТ)

- Чувствительный тест - АЛТ повышается в 100% случаев
- Дифференциально-диагностические возможности ограничены
- Не указывают на глубину и степень поражения
- Связана со «скоростью» развития повреждения
- Зависит от сохранности белоксинтезирующей функции
- Коэффициент $АСТ/АЛТ=0,7$ (Де Ритиса). Преимущественное повышение АСТ – более тяжелое поражение печени

Девочка К., род.22.03.07. Поступила 25.03.07 в неотложном порядке с DS язвенно-некротический энтероколит 25.03.07 лапаротомия, резекция селезеночного угла толстой кишки, двойная колостома. Явления перитонита



Индикаторы холестаза

- Активность щелочной фосфатазы (учитывать костную фракцию!)
- Активность ГГТП
- Желчные кислоты, желчные пигменты в моче
- Билирубин (конъюгированный)
- Активность 5-нуклеотидазы
- Холестерин (β -ЛП)
- Медь

Индикаторы гепатодепрессии

- Нагрузочные пробы - не рекомендованы
(бромсульфалеиновая, антипириновая, кофеиновая) —
- Общий белок
- Белковые фракции
- Альбумин
- Мочевина
- Аминокислоты, лучше спектр
- Фенолы

Индикаторы гепатодепрессии

- Глюкоза
- Нагрузочные пробы с фруктозой, галактозой, лактатом (не рекомендованы)
- Лактат, пируват
- Общие липиды, Триглицериды, Холестерин –
 - α -холестерин (ЛПВП)
- Активность неспецифической холинэстеразы
- Повышение неконъюгированного билирубина

Индикаторы гепатодепрессии

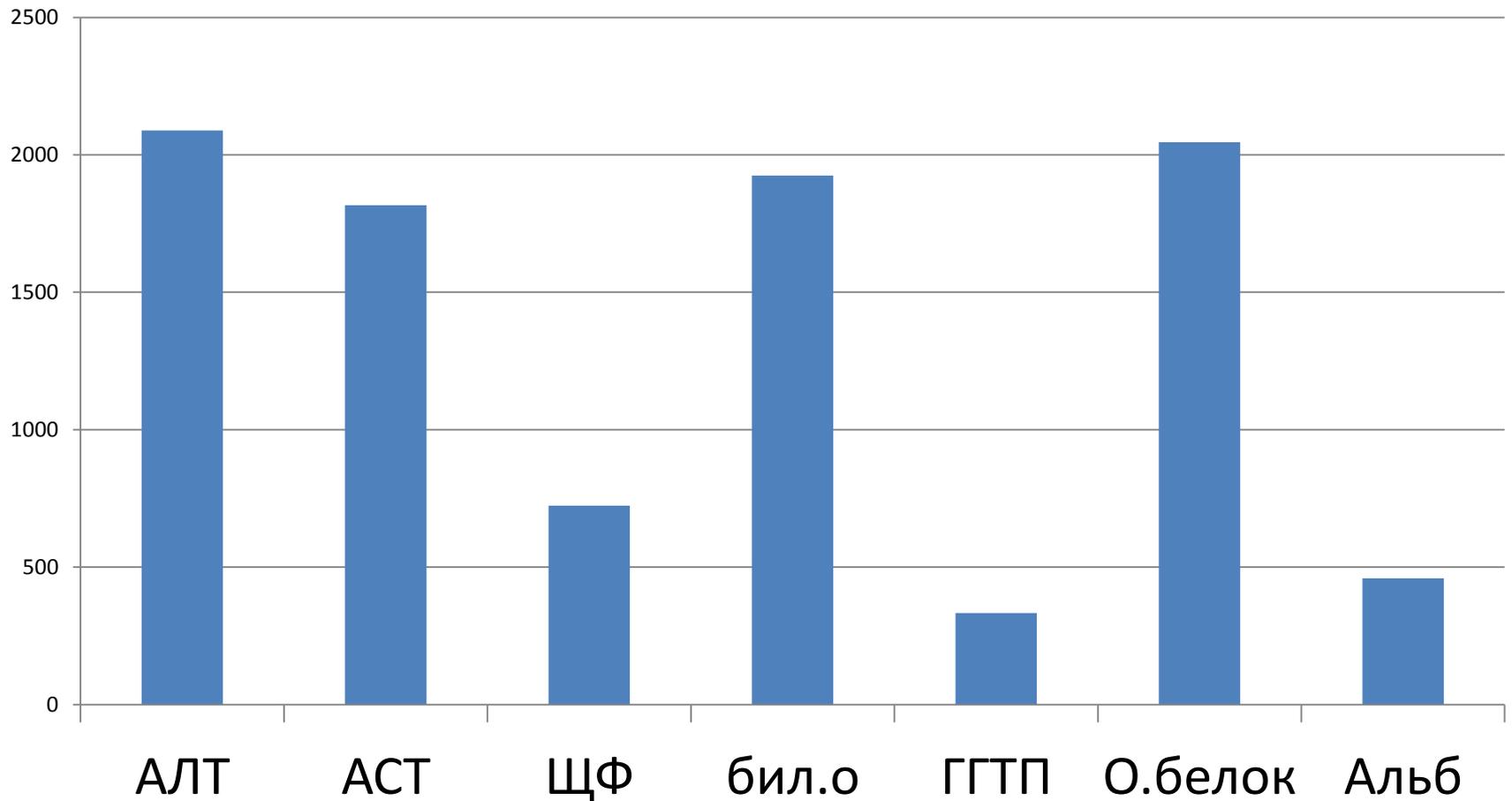
- Фибриноген (малочувствительный тест)
- **Протромбиновое время**
- Проконвертин
- Проакцелерин

Оценка состояния печени: Функциональные печеночные пробы¹

Исследование функционального состояния печени

- альбумин - белок
- Протромбиновое время (РТ) – состояние коагуляции
- Билирубин – продукт разрушения гемоглобина
- Комбинируется с оценкой печеночной энцефалопатии и асцита для составления шкалы Child-Pugh-Turcotte

Из 20468 плановых б/х исследований
ПФТ 6885 (34%); + ОБ+Альб – 9390 (46%)



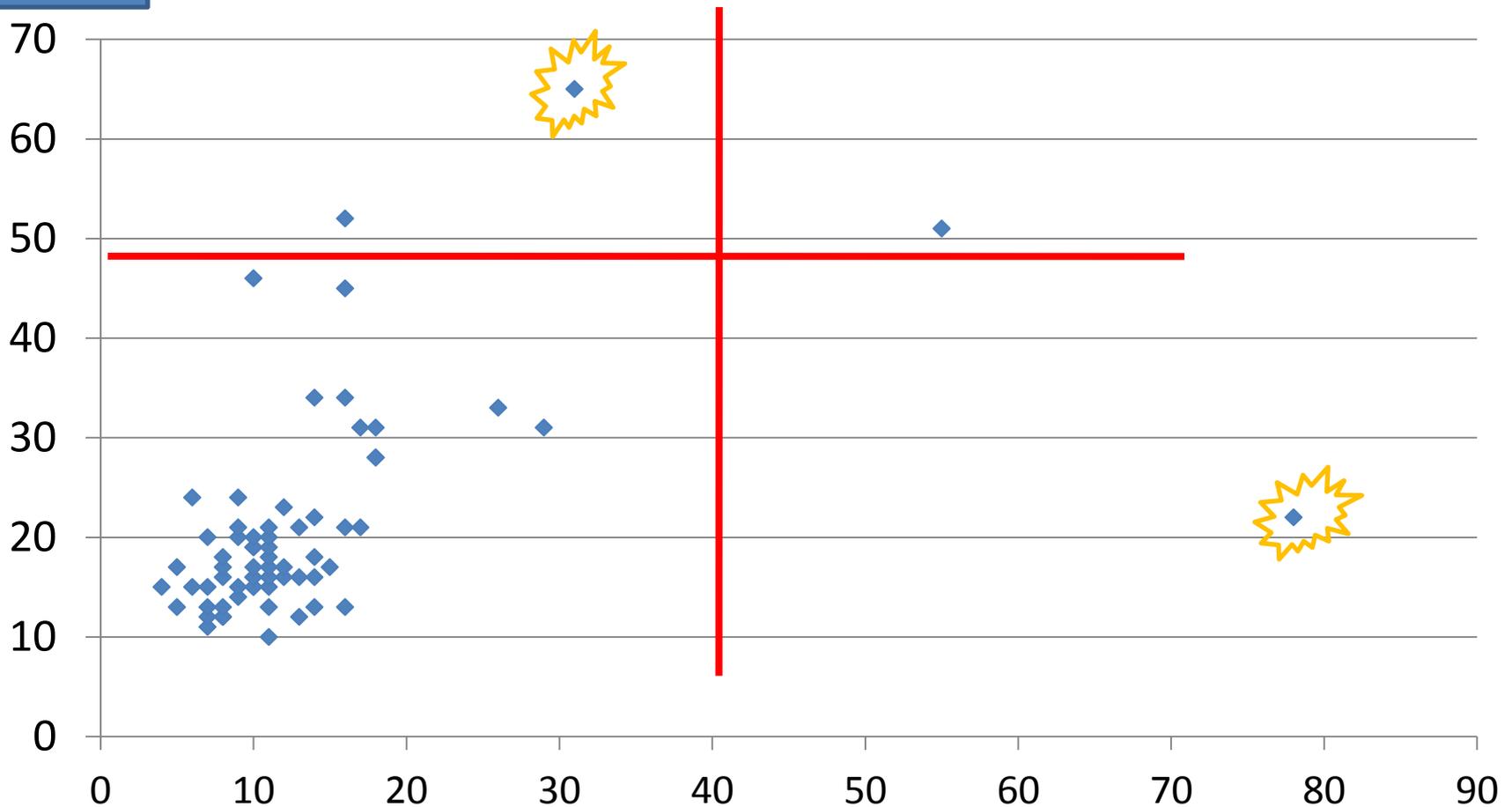
Структура плановых биохимических исследований

	май	июнь	июль
Количество	24434	20105	24041
Тестов на 1 пробу	7,9		7,3
Доля 37 анализов	98,98 %	98,91 %	98,92 %
Доля 13 анализов	78,01 %	79,97 %	81,44%
Доля 5 анализов	44,2 %	46,1 %	50,0 %
«ТОП»	АЛТ, ОБ, Г, Б, АСТ	ОБ, АЛТ, Г, Б, АСТ	АЛТ, ОБ, Б, Г, АСТ

Отделение А2. Всего за мес. 69 исследований.

АСТ

АЛТ-АСТ > 1,5*ВГРИ 2,9% (n=2)



АЛТ

Стр.389 КДЗ « Наиболее часто активность
аминотрансфераз исследуют с целью
дифференциальной диагностики патологии
печени и миокарда»

Камышников В.С. Справочник по клинико-
биохимической лабораторной диагностике. В 2 т.
Т.1 – 2-е изд.- Мн.: Белорусь, 2002. – 495 с.: ил

«Считают, что существует тесная корреляция между размером очага некроза [в миокарде] и активностью АСТ в сыворотке крови»

Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В.
Биохимические исследования в клинике: - М.,
Элиста.: АМП «Джангар», 2001. – 216 с.

Рассматривается пара АЛТ – АСТ
на стр.178 «...можно ограничиться
определением одного [фермента], например
АЛТ»

Руководство по клинической лабораторной
диагностике. Ч.3. Клиническая биохимия:
Учебное пособие. Под ред. М.А.Базарновой,
проф. В.Т.Морозовой. – 2-е изд. Перераб. Доп.
– К.: Выща шк., 1990 – 319 с.: ил

«АЛТ ... тест используют вместе с
определением АСТ»

Ельчанинова С.А., Ройтман А.П.

Клиническая лабораторная диагностика:
национальное руководство: в 2т. - Т.1/ под ред.
В.В.Долгова, В.В. Меньшикова. – М.: ГЭОТАР-
Медиа, 2012. – 928 с.

Не упоминается совместное определение АЛТ – АСТ.

«Важным показателем является соотношение активности АСТ/АЛТ...»

Методики клинических лабораторных исследований. Справочное пособие. Том 2
Клинико-биохимические исследования.
Иммунологические исследования. \Под.ред.
В.В.Меньшикова. – М., Лабора. 2009. – 304 с.

Уровни принятия решений

- В службе крови – выбраковка при АЛТ >40 МЕ/л
- Гепатологи (СОКБ) - > 1,5*ВГРИ
- Фед. клин.рекоменд. по НЖБП – АЛТ > 2*ВГРИ как признак стеатогепатоза
- АЛТ > 2*ВГРИ как признак лекарственного поражения печени

Abnormal liver function tests

АСТ
ЩФ

AST > 3 × URL
ALP < 2 × URL

AST < 3 × URL
ALP > 2 × URL

Верхняя граница
референтного
интервала

Hepatocellular disease

Cholestatic disease

Normal
albumin

Decreased
albumin

Normal
albumin

Decreased
albumin

Acute
hepatitis

Chronic
hepatitis

Acute
cholestasis

Chronic
cholestasis

Ultrasound or
percutaneous cholangiography

Intrahepatic
cholestasis

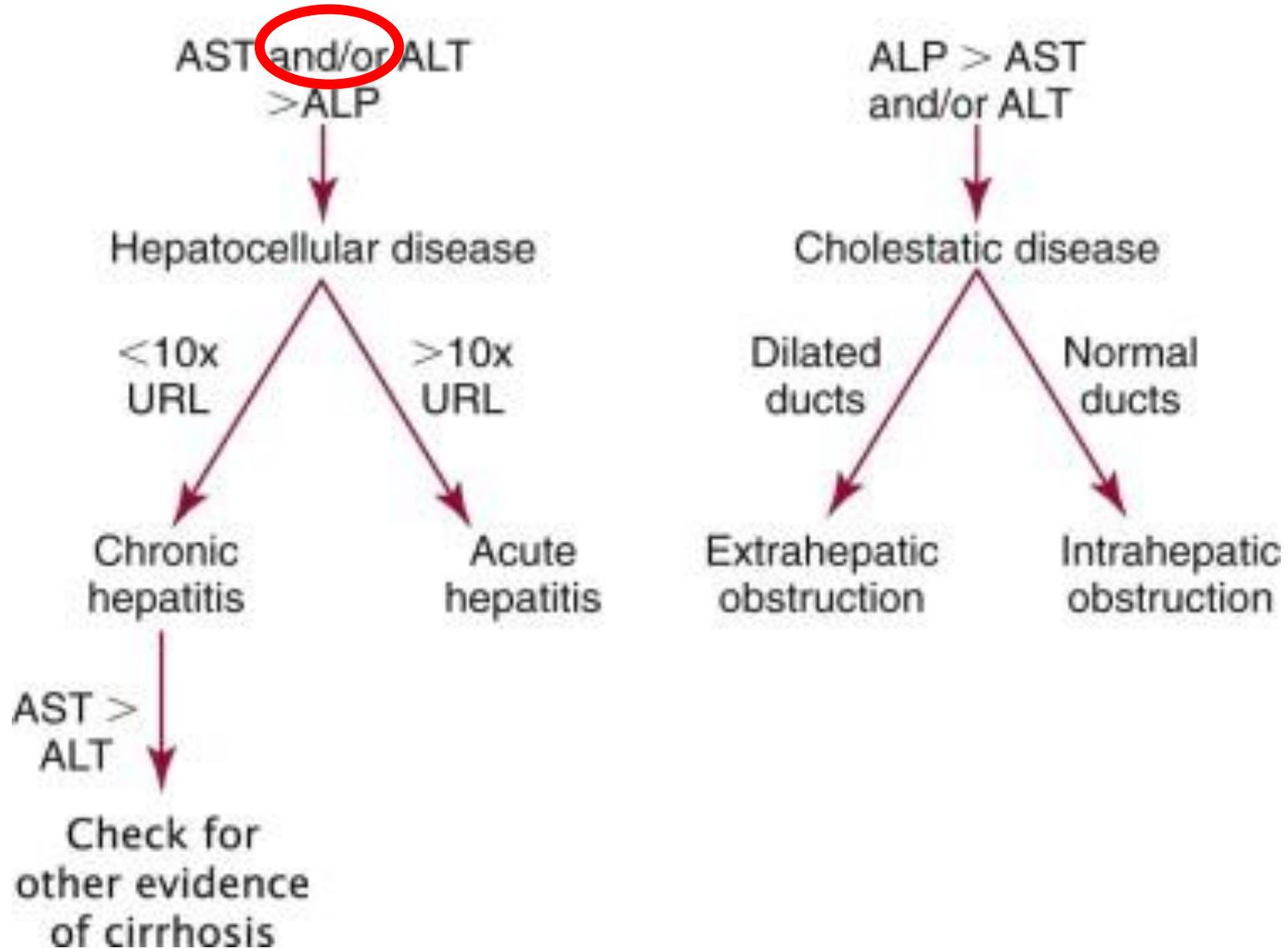
Extrahepatic
cholestasis

**Tietz Fundamentals of
Clinical Chemistry and
Molecular Diagnostics**

7th Edition

By Carl A. Burtis, PhD and
David E. Bruns, MD

Abnormal Liver-Associated Enzymes





Измерение АЛТ и АСТ дает немного дополнительной информации по сравнению с одним показателем.

Исключение

- жировая болезнь печени: алкоголь АСТ/АЛТ >2 (< 1 не алкоголь)



Какие действия должны быть приняты при неожиданно высокой АЛТ:

- повышение <2 ВГРИ и неизменных других показателях ПФТ – повтор через 1-2 мес.

Повторное повышение <3 ВГРИ – дальнейшее исследование (*вирусный гепатит*)

- повышение >3 ВГРИ – дальнейшее исследование (*вирусный гепатит*) вне зависимости от других показателей



Референтный интервал: < 34 МЕ/л (жен.); < 45 МЕ/л (муж.)

Межиндивидуальная вариация – 24%

Внутрииндивидуальная вариация – 16%

Индекс индивидуальности - 0,66 (<0,6 использование референтного интервала ограничено, лучше RCV)

CV метода – 12,5%

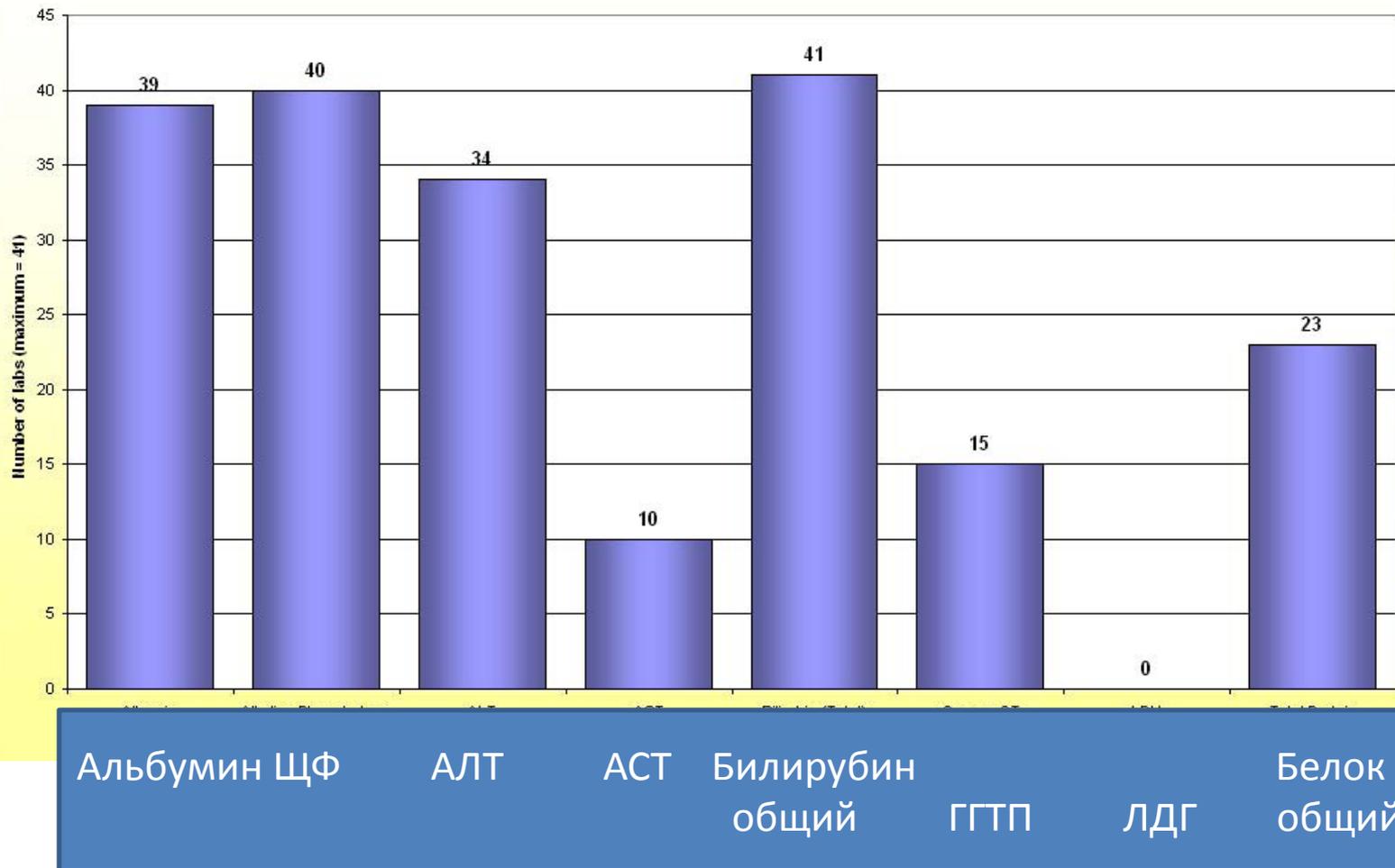
Критическая разница - 57%

ACB SCIENTIFIC COMMITTEE TASK FORCE ON THE STANDARDISATION OF “TEST PROFILES

Draft Proposal for “Liver Function Tests” (LFTs)

Authors: Dr W S A Smellie, Dr J H Barth

Number of labs performing each test as part of a Liver Function Test profile



ACB SCIENTIFIC COMMITTEE TASK FORCE ON THE STANDARDISATION OF
 “TEST PROFILES

Draft Proposal for “Liver Function Tests” (LFTs)

Authors: Dr W S A Smellie, Dr J H Barth

Albumin	Alkaline Phosphatase	ALT	AST	Bilirubin (Total)	Gamma GT	LDH	Total Protein	Number of labs	Percentage of labs
	X	X		X				2	4.88%
X		X		X				1	2.44%
X	X		X	X				1	2.44%
X	X		X	X			X	4	9.76%
X	X		X	X	X		X	2	4.88%
X	X	X		X				8	19.51%
X	X	X		X			X	8	19.51%
X	X	X		X	X			4	9.76%
X	X	X		X	X		X	8	19.51%
X	X	X	X	X				1	2.44%
X	X	X	X	X			X	1	2.44%
X	X	X	X	X	X			1	2.44%

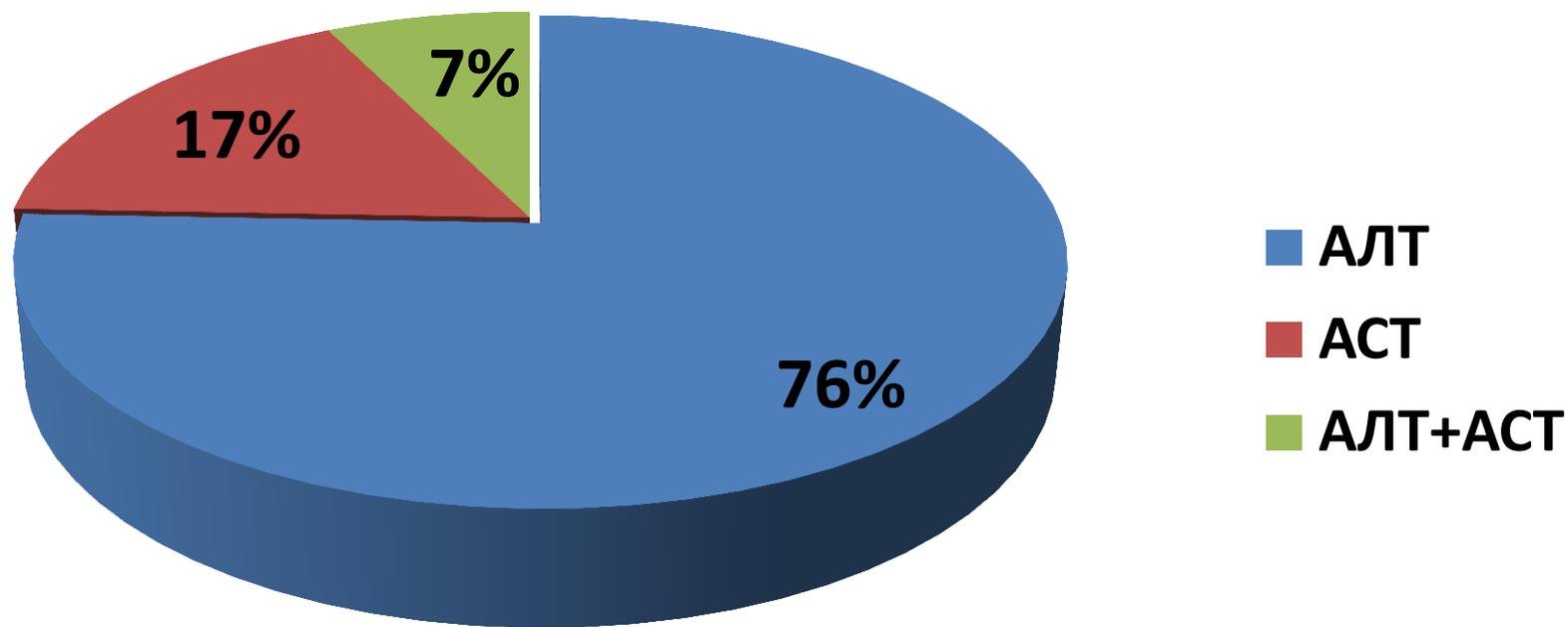
ACB SCIENTIFIC COMMITTEE TASK FORCE ON THE STANDARDISATION OF
 “TEST PROFILES

Draft Proposal for “Liver Function Tests” (LFTs)

Authors: Dr W S A Smellie, Dr J H Barth

Albumin	Alkaline Phosphatase	ALT	AST	Bilirubin (Total)	Gamma GT	LDH	Total Protein	Number of labs	Percentage of labs
	X	X		X				2	4.88%
X		X		X				1	2.44%
X	X		X	X				1	2.44%
X	X		X	X			X	4	9.76%
X	X		X	X	X		X	2	4.88%
X	X	X		X				8	19.51%
X	X	X		X			X	8	19.51%
X	X	X		X	X			4	9.76%
X	X	X		X	X		X	8	19.51%
X	X	X	X	X				1	2.44%
X	X	X	X	X			X	1	2.44%
X	X	X	X	X	X			1	2.44%

Выбор трансаминаз для исследования



ACB SCIENTIFIC COMMITTEE TASK FORCE ON THE STANDARDISATION OF
“TEST PROFILES

Draft Proposal for “Liver Function Tests” (LFTs)

Authors: Dr W S A Smellie, Dr J H Barth

В качестве основного профиля «печеночные функциональные тесты» предлагаются :

1 АЛТ

2 щелочной фосфатазы

3 Сывороточный альбумин

4 Общий билирубин

Включение *общего белка* - нет веских аргументов.

Дополнительные тесты: *ГГТП, АСТ,*

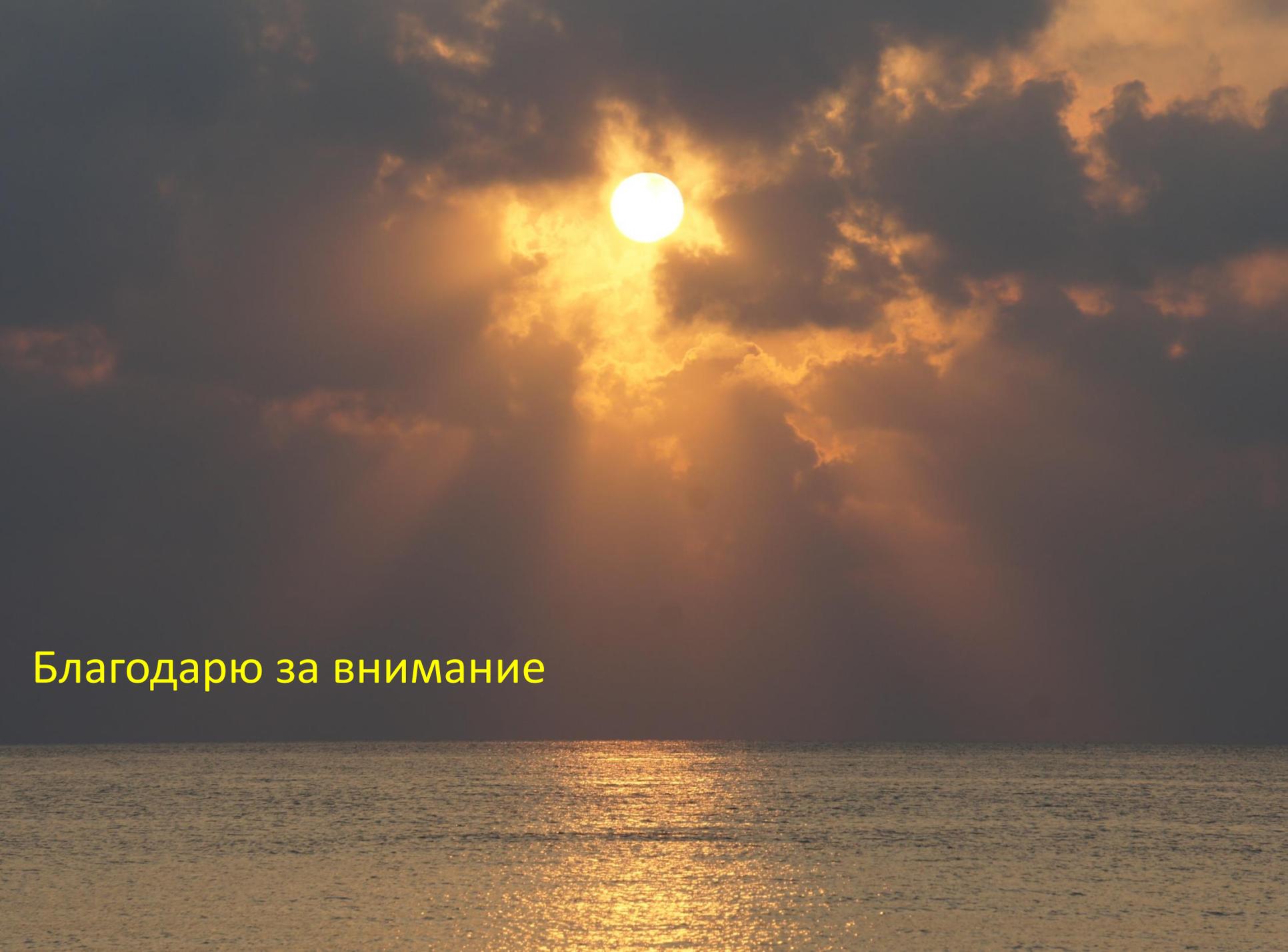
неконъюгированного билирубина и ЛДГ должны быть доступны для второй линии тестирования

При назначении лабораторных исследований руководствоваться:

- оптимальный набор тестов оценки состояния печени (**билирубин, ЩФ, АЛТ или АСТ**) назначать только тогда, когда состояние печени не определено (нет предварительных исследований) или вызывает настороженность (состояние изменилось);
- для скрининга использовать только АЛТ или АСТ (последняя предпочтительней у детей раннего возраста);
- уточняющие исследования проводить при повышении активности ферментов в 1,5-2 раза верхней границы референтного интервала;

Приказ по ОДКБ
«Методические рекомендации по
использованию лабораторных тестов
для оценки состояния печени»

- в качестве дополнительных (уточняющих) исследований могут использоваться – вторая трансаминаза, ГГТП, ЛДГ;
- для скрининга функции печени использовать общий белок, для уточнения – альбумин, протромбиновое время;
- для мониторинга осложнений со стороны печени у тяжелых больных использовать одну трансаминазу с учетом исходного значения (у новорожденных и детей раннего возраста лучше АСТ), определив приемлемую частоту – при относительно стабильном состоянии не чаще 1 раз в 2 суток или реже;
- **при изменении состояния больного врач назначает исследования, которые считает необходимыми.**



Благодарю за внимание

Index-of-individuality (II)

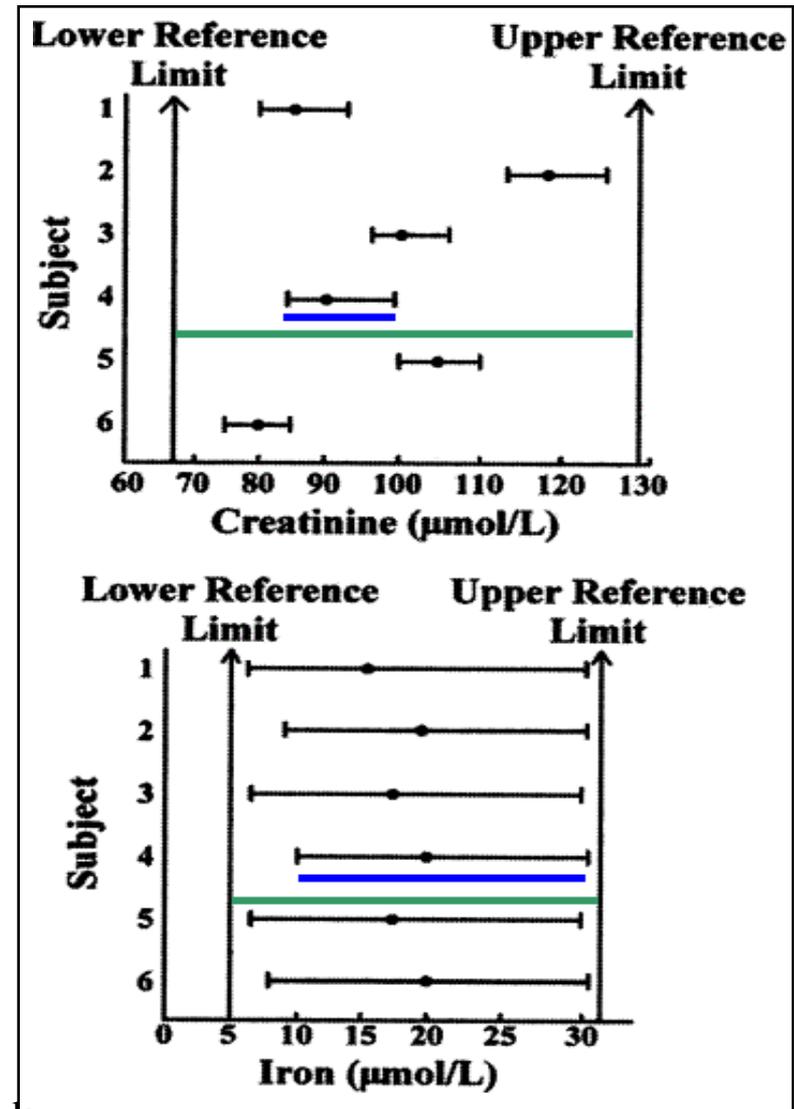
- Index-of-individuality (II)
- CV_{W-S}/CV_{B-S}
- is called
- "Index-of-individuality" =
- Ratio between within- and between-subject variation
- Often, the analytical variation is included, to give
- $II = (CV_{W-S}^2 + CV_A^2)^{1/2}/CV_{B-S}$
- Harris EK Clin Chem 1974;20:1535-42

Low index:
High individuality
(ex: creatinine 0.33)

High index:
Low individuality
(ex: iron 1.14)

- $CV_{W-S} = 26.5\%$
- $CV_{B-S} = 23.2\%$
- $CV_G = 35.2\%$

Fraser 2001



$$\text{II (индекс индивидуальности)} = \text{CV}_{\text{индив}} / \text{CV}_{\text{межиндив}}$$

Если < 0.6

- Высокая степень индивидуальности
- Использование референтного интервала ограничено (лучше использовать RCV!)

Если $\text{II} > 1.4$

- Низкая степень индивидуальности
- Использование референтного интервала более оправданно

Большинство анализов имеют $\text{II} < 1.4$!!

Analyte	CVw/CVb	Analyte	CVw/CVb
Iron, total	1.14	CK	0.57
Acid Phosph.	1.11	Magnesium	0.56
Ferritin	1.10	Triglycerides	0.56
Estradiol	0.93	LH	0.52
Phosphate	0.90	Uric acid	0.50
Potassium	0.86	TT4	0.50
Bilirubin	0.84	LDH	0.45
Chloride	0.80	Testosterone	0.41
Albumin	0.74	Cholesterol	0.39
TSH	0.72	Creatinine	0.33
Sodium	0.70	α-Amylase	0.32
Calcium	0.68	FSH	0.32
Protein	0.68	CA 125	0.29
Urea	0.67	CA 19-9	0.26
AST	0.66	Alk. Phosph.	0.26
Glucose	0.64	PSA (t)	0.19
fT4	0.62	CEA	0.17
TT3	0.60	PRL	0.11
ALT	0.58		

Dietmar Stöckl

Dietmar@stt-consulting.com

Gowans and Fraser demonstrated that the biological variation of serum creatinine is very low, approximately 4%, within any individual; consequently, application of a routine assay with an analytical variation of 2% enables very small changes in GFR to be identified. The implicit conclusions are that applying a reference interval for serum creatinine is inappropriate, thereby resolving the apparent incongruity of the Shemesh data (12), and that longitudinal monitoring of serum creatinine in any individual will ensure early detection of GFR decline and incipient renal disease. This example of truly personalized medicine in which reference intervals do not apply is applicable only when the biological variation of the analyte is low and analytical methods with the appropriate imprecision are available

Clinical Chemistry 56:5
687–689 (2010)

Editorials

Serum Creatinine and Glomerular Filtration Rate: Perception and Reality

R. Neil Dalton*

Unfortunately, this simple truth is not universally appreciated. In the example provided to justify the insensitivity of serum creatinine, the 50% decrease in GFR is associated with a creatinine increase from 53 mol/L to 106 mol/L (0.60 mg/dL to 1.20 mg/dL). The benign interpretation is based on not knowing the original value of 53 mol/L (0.60 mg/dL) and the final value remaining within the reference interval (13). *The creatinine concentration increases, and there is no “creatinine-blind range.”* The problem is the misuse of a reference interval (14). *With a precise assay, an increase from 53 mol/L to 60 mol/L (0.60 mg/dL to 0.68 mg/dL) in an individual becomes clinically important.*

Clinical Chemistry 56:5
687–689 (2010)

Editorials

Serum Creatinine and Glomerular Filtration Rate: Perception and Reality

R. Neil Dalton*

Критически значимое изменение (критическое различие)

$$RCV = Z \cdot [CV_A^2 + CV_I^2]^{0.5}$$

$$RCV = Z \cdot [CV_A^2 + CV_I^2]^{0.5} / n$$

Z - 1.96 для P < 0.05 и 2.56 для P < 0.01