

Дифференциальная диагностика субклинического изолированного повышения трансаминаз печени во второй половине беременности

Ю.Б.Успенская[✉], И.В.Кузнецова

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В обзоре рассматривается проблема повышения трансаминаз печени во второй половине беременности. Показатели печеночных аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) отражают процессы повреждения гепатоцитов, но не являются специфичными для диагностики конкретного заболевания печени. Вместе с тем определение причины изменения показателей печеночных проб в короткие сроки у беременных чрезвычайно важно из-за существенных различий как в прогнозе для матери и плода, так и в тактике лечения и ведения пациенток. Представлен алгоритм дифференциальной диагностики акушерских и неакушерских причин повышения АЛТ и АСТ на поздних сроках гестации.

Ключевые слова: беременность, повышение трансаминаз печени.

[✉]jusp@mail.ru

Для цитирования: Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В. Дифференциальная диагностика субклинического изолированного повышения трансаминаз печени во второй половине беременности. Гинекология. 2015; 17 (5): 14–18.

Differential diagnosis of subclinical isolated increase of hepatic transaminases in the second half of pregnancy

Yu.B.Uspenskaya[✉], I.V.Kuznetsova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

The review examines the problem of increase of liver transaminases in the second half of pregnancy. ALT and AST reflect processes of hepatocyte injury, but are not specific for the diagnosis of a particular disease of the liver. However, determining the cause of changes of liver samples in a short time in pregnant women is extremely important because of the significant differences in prognosis for the mother and the fetus, and the tactics of treatment and management of patients. Authors present algorithm of differential diagnosis of obstetric and non-obstetric causes of enlarged alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in the later stages of gestation.

Key words: pregnancy, increase of hepatic transaminases.

[✉]jusp@mail.ru

For citation: Uspenskaya Yu.B., Kuznetsova I.V. Differential diagnosis of subclinical isolated increase of hepatic transaminases in the second half of pregnancy. Gynecology. 2015; 17 (5): 14–18.

К наиболее клинически значимым показателям в лабораторной диагностике заболеваний печени относятся ферменты из группы трансаминаз, или аминотрансфераз: аспартатаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ). Повышение уровня этих ферментов является чувствительным маркером повреждения ткани печени. За последние десятилетия отмечается увеличение числа случаев выявления повышенных показателей АСТ и АЛТ во всем мире. Так, в США повышение уровня трансаминаз определяется почти у 10% населения [22]. Изолированное повышение АСТ и АЛТ во время беременности в клинической практике часто вызывает трудности интерпретации. Это не только связано с необходимостью исключения широкого круга заболеваний печени, но и требует дополнительного включения в него патологий, свойственной только периоду беременности. Показатели печеночных АСТ и АЛТ лишь отражают процессы повреждения гепатоцитов, но абсолютно не являются специфичными для диагностики конкретного заболевания печени. Вместе с тем определение причины изменения показателей печеночных проб в короткие сроки у беременных чрезвычайно важно из-за существенных различий как в прогнозе для матери и плода, так и в тактике лечения и ведения пациенток. На сегодняшний день фактически не существует специфических маркеров для дифференциальной диагностики патологии печени, обусловленной беременностью, и диагноз ставится на основании совокупности лабораторных и клинических данных. Более того, беременность является ограничением для биопсии с морфологическим исследованием ткани печени, позволяющих в сомнительных и диагностически сложных случаях поставить окончательный диагноз. В некоторых случаях лабораторные изменения печеночных ферментов могут быть первым и единственным признаком еще до формирования полной разверну-

той картины опасных осложнений беременности: преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром (Hemolysis – гемолиз, Elevated Liver enzymes – повышение ферментов печени, Low Platelet counts – низкое число тромбоцитов); острая жировая печень беременных (ОЖПБ). Зачастую это приводит к неверным заключениям об этиологии заболевания и выборе неправильной тактики лечения, что недопустимо у данной категории больных. Как правило, изолированное повышение трансаминаз, не более чем в 5 раз, у бессимптомных пациенток во второй половине беременности выявляется случайно при плановом обследовании или при комплексном обследовании беременных с клиническими симптомами гестоза/преэклампсии, эклампсии.

Условно можно разделить причины повышения печеночных трансаминаз на акушерские и неакушерские.

Акушерские причины

Гестоз/преэклампсия, эклампсия

В первую очередь при выявлении изолированного повышения трансаминаз у беременных на сроках более 20 нед гестации необходима настороженность в отношении скрыто или субклинически развивающихся гестоза/преэклампсии и их более тяжелых проявлений.

Терминами «преэклампсия», «эклампсия», используемыми за рубежом, или термином «гестоз», до сих пор употребляющимся в отечественной клинической практике, обозначается синдром полиорганной функциональной недостаточности, патогенетически связанный с беременностью, характеризующийся генерализованным сосудистым спазмом и перфузионными нарушениями в жизненно важных органах и плаценте [4]. Распространенность гестоза в последние годы остается стабильно высокой и варьирует, по разным данным, в диапазоне от 7 до 22%. Настороженность в отношении преэклампсии у беременных с аномальным повыше-

нием печеночных проб во второй половине беременности определяется не только ее распространенностью, но и высокой значимостью данного осложнения беременности в структуре причин перинатальной заболеваемости, материнской (10,8%) и перинатальной смертности (18–30%).

Характерными и значимыми в дифференциальной диагностике изменений печеночных проб при гестозе/преэклампсии являются артериальная гипертензия, протеинурия, тромбоцитопения, повышение креатинина, отеки. При вовлечении печени в системные поражения при преэклампсии возможны, но не постоянными симптомами являются боли в эпигастральной области, тошнота, рвота. Выраженность увеличения АСТ при гестозе может иметь прогностическое значение: уровень свыше 75 Ед/л расценивается как значительный, а превышающий 150 Ед/л – связан с повышенным риском осложнений у матери [17].

HELLP-синдром

HELLP-синдром является редким тяжелым осложнением гестоза и сопровождается разнообразными клиническими проявлениями. Заболевание наблюдается в 0,1–0,6% беременностей и осложняет течение преэклампсии в 3–20% случаев [2]. В клинической картине присутствуют головная боль, тошнота, рвота, нарушения зрения, отеки, асцит. Следует отметить, что не всегда это опасное осложнение сопровождается высоким подъемом артериального давления или протеинурией [34]. При лабораторном обследовании выявляются признаки гемолиза (снижение гемоглобина, повышение уровня билирубина, шистоцитоз-фрагментированность эритроцитов), повышение АСТ и АЛТ не более чем в 3 раза, тромбоцитопения. В 12–65% случаев при HELLP-синдроме развиваются тяжелые, угрожающие жизни осложнения: диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, преждевременная отслойка плаценты, острая почечная недостаточность, отек легких, выраженный асцит, разрыв или инфаркты печени [9].

Другим акушерским осложнением, сопровождающимся нарушениями со стороны печени и часто сочетающимся с гестозом, является ОЖПБ.

Острая жировая печень беременных

Редкое тяжелое патологическое состояние, развивающееся с частотой 1 на 7000–16 000 беременностей [13]. Характеризуется высокой материнской (7–18%) и перинатальной смертностью (9–23%). В основе патогенеза заболевания лежит врожденное нарушение процессов митохондриального β -окисления жирных кислот с развитием выраженной мелкокапельной инфильтрации ткани печени, острой печеночной недостаточности и энцефалопатии [35]. Заболевание преимущественно манифестирует в III триместре беременности. Клинические проявления неспецифичны: слабость, утомляемость, головная боль, тошнота, рвота, боли в эпигастральной области или в правом подреберье, желтуха. Часто сочетаясь с преэклампсией, заболевание может сопровождаться артериальной гипертензией, протеинурией, асцитом. При развитии нарушений в системе свертывания крови возникают коагулопатические кровотечения. Прогрессирование поражения печени с развитием печеночной недостаточности сопровождается признаками энцефалопатии: возбуждение, спутанность сознания, сонливость, кома.

При лабораторном обследовании определяются значительный лейкоцитоз (до $20-30 \times 10^9$), тромбоцитопения. Выявляется увеличение маркеров повреждения печени: повышение АСТ и АЛТ, как правило, до 300–500 Ед/л. В тяжелых случаях значительного повреждения ткани печени увеличение показателей трансаминаз может быть обманчиво-умеренным, однако это свидетельствует о массивном некрозе гепатоцитов и невозможности синтеза в них АСТ и АЛТ. Увеличиваются уровни щелочной фосфатазы и билирубина, в основном за счет связанного. Нарушения синтетической функции печени отражаются в гипогликемии, снижении протромбина, фибриногена и увеличении протромбинового времени. При присоединении панкреатита определяются повышенные показатели амилазы и липазы. Возможно повышение уровня креатинина, мочевой кислоты.

При ультразвуковом исследовании определяется снижение эхогенности паренхимы печени, что, однако, не является строго специфичным для ОЖПБ.

Наиболее сложным является дифференциальная диагностика ОЖПБ с HELLP-синдромом из-за возможного перекреста клинических и лабораторных проявлений и их частого сочетания с гестозом. Выраженная желтуха, гипогликемия, признаки энцефалопатии являются аргументами в пользу ОЖПБ.

В клинической практике часто при выявлении повышения уровня печеночных трансаминаз на поздних сроках беременности при отсутствии какой-либо клинической симптоматики и изменений других лабораторных показателей (или без их определения) необоснованно ставится диагноз внутривенного холестаза беременных (ВХБ), основываясь лишь на наличии признаков «изменения функции печени». Действительно, ВХБ занимает 2-е место среди причин желтух беременных, но при этом имеет и ряд характерных клинических и лабораторных признаков. Следует напомнить, что в основе патогенеза ВХБ лежит, в первую очередь, холестаз с нарушением оттока желчи из желчных канальцев под влиянием высоких уровней половых гормонов у предрасположенных лиц, который сопровождается в подавляющем большинстве случаев выраженным кожным зудом. Доказана роль генетической предрасположенности к развитию холестатической реакции на высокие уровни эстрогенов и прогестерона, как во время беременности, так и при приеме препаратов женских половых гормонов [19, 23, 31]. В 45–70% случаев ВХБ рецидивирует при последующих беременностях. Подтверждающими лабораторными маркерами холестаза являются увеличение показателей желчных кислот, билирубина, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, а при присоединении желтухи – уробилинурия. Трансаминазы печени повышаются не всегда, как правило, умеренно, и отражают вторичное повреждение гепатоцитов на фоне персистирующего холестаза. Таким образом, диагноз ВХБ ставится по совокупности клинических, анамнестических и лабораторных данных. Заболевание имеет благоприятный прогноз для матери и самостоятельно разрешается после родов. Однако для плода ВХБ сопряжен с повышенным риском преждевременных родов, синдромом дыхательных расстройств и высокой перинатальной смертностью [21, 27, 29, 33]. В связи с этим тактика при ВХБ предусматривает активное ведение пациенток с динамическим контролем состояния матери и плода, а при развитии угрозы осложнений – экстренным родоразрешением. Именно по этим причинам необоснованная постановка диагноза ВХБ у пациенток с изолированным повышением АСТ и АЛТ может направить врачей по неправильному пути ведения больной.

При отсутствии признаков описанной патологии следующим шагом в диагностическом поиске является исключение наиболее частых неакушерских причин повышения печеночных ферментов.

Неакушерские причины

К наиболее частым заболеваниям печени, сопровождающимся повышением АСТ и АЛТ, относят хронические вирусные гепатиты, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), лекарственный гепатит, алкогольное поражение печени, гемохроматоз.

Вирусные гепатиты

Среди хронических заболеваний печени вирусные гепатиты В и С на протяжении последних лет занимают лидирующее место. Помимо этого на любом сроке беременности может развиваться острый вирусный гепатит. Поэтому в диагностический алгоритм обследования беременных с признаками повреждения ткани печени следует включать серологическое определение маркеров острых вирусных гепатитов (А, В, С, D, а также вызванных вирусами Эпштейна–Барр, простого герпеса, цитомегаловируса) и хронических форм вирусных гепатитов В и С.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Наиболее частой причиной хронического субклинического необъяснимого увеличения трансаминаз в популя-

ции является НАЖБП [36]. Это заболевание признано наиболее распространенной патологией печени в развитых странах и выявляется у 20–30% населения, а у лиц с избыточной массой тела и ожирением его распространенность достигает 50–90% [3]. К признанным и наиболее значимым факторам в развитии НАЖБП относят избыточную массу тела, ожирение, сахарный диабет и нарушения жирового обмена. С учетом этого и в связи со стремительным ростом распространенности избыточной массы тела и ожирения во всем мире, в ближайшие годы ожидается рост заболеваемости НАЖБП.

Ключевыми звеньями в патогенезе НАЖБП являются инсулинорезистентность, гиперлипидемия и окислительный стресс. Перечисленные факторы сопровождают как физиологически протекающую беременность, являясь частью адаптивных изменений, так и могут быть проявлением дезадаптации у пациенток с осложненным течением беременности и сопутствующей экстрагенитальной патологией.

Нормально протекающая беременность сопровождается изменениями в углеводном и жировом обмене, что определяется влияниями со стороны плацентарных гормонов. Присущая беременности инсулинорезистентность, постепенно развивающаяся и достигающая максимума на поздних сроках гестации, биологически целесообразна как для поддержания эуликемии у матери, так и для обеспечения глюкозой плода, 50% энергозатрат которого осуществляется за счет глюкозы. Этот эволюционно сформировавшийся механизм обеспечивает повышенные потребности организма матери и плода в легко- и быстродоступных энергетических субстратах даже при длительных интервалах между приемами пищи матерью. По мере увеличения срока беременности выраженность нарушения чувствительности тканей к инсулину нарастает, и на поздних сроках инсулинзависимое потребление глюкозы снижается на 50%, а секреция инсулина, напротив, увеличивается на 200–250% [14, 26].

Во время беременности гормоны с контраинсулярным действием плацентарного (плацентарный лактоген, прогестерон, плацентарный гормон роста) и неплацентарного (гормон роста, кортизол, пролактин) происхождения играют значительную роль в переключении метаболизма беременной женщины на инсулинорезистентный статус. В последние годы была показана роль и других факторов в формировании инсулинорезистентности в период беременности. К ним относятся увеличение концентраций провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α – ФНО- α) и снижение адипонектина. Кроме того, существенный вклад в изменения жирового обмена на поздних сроках беременности вносят наблюдаемые в этот период лептинорезистентность и гиперлептинемия [24].

Беременности свойственно развитие транзитной дислипидемии, связанной с увеличением уровня триглицеридов, повышенным образованием липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и максимальной выраженностью этих изменений в III триместре, аналогичным атерогенным дислипидемиям, наблюдаемым у лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Во время беременности плазменные уровни триглицеридов увеличиваются на 200–400%, а холестерина – на 25–50%. Средняя концентрация ЛПНП с 10 до 35-й недели беременности может повышаться до 70% [37].

Несмотря на то, что гиперлипидемия в период беременности считается естественной приспособительной реакцией, в ряде случаев происходит срыв адаптационных механизмов с развитием супрафизиологической гиперлипидемии, с показателями липидного профиля, превышающими 95-й перцентиль для данного срока гестации. Причинами этого могут являться наследственные факторы, исходные и приобретенные во время беременности нарушения углеводного обмена, избыточная масса тела и ожирение. Беременность, таким образом, выступает своеобразным метаболическим стресс-тестом развития в будущем обменных нарушений [15].

Уже с 12-й недели беременности увеличивается концентрация фосфолипидов, холестерина и триглицеридов под влиянием повышенных уровней эстрогенов на фоне инсу-

линорезистентности. Переход к катаболическому типу метаболизма переключает материнский обмен на использование липидов в качестве основного источника энергии, таким образом перераспределяя глюкозу и аминокислоты для нужд плода. Кроме того, материнские липиды, например холестерин, необходимы как пластический ресурс для построения клеточных мембран плода, синтеза желчных кислот и стероидных гормонов. Свободные жирные кислоты (СЖК), окисляясь в печени матери с образованием кетоновых тел, представляют собой «альтернативное топливо» для плода [20].

Предполагается, что высокие концентрации плацентарной липазы, плацентарных половых гормонов, обладающих липолитическими эффектами, дополненные продукцией катехоламинов в ответ на материнскую гипогликемию и инсулинорезистентность, ответственны за мобилизацию жировых депо, в результате чего в III триместре беременности постепенно увеличивается плазменная концентрация СЖК и глицерина [12]. Главным адресатом продуктов липолиза, высвобождающихся из жировой ткани, является печень, где они конвертируются, включаются в состав липопротеидов, поступают в кровоток и далее транспортируются к тканям либо расходуются в качестве субстрата в процессах энергопродукции или используются для глюконеогенеза. Беременность ассоциирована с окислительным стрессом и даже при ее физиологическом течении повышает нагрузку на антиоксидантные системы. Однако при ее естественном течении сохраняется равновесие между окислительной агрессией и антиоксидантной защитой. Декомпенсация антиоксидантных ресурсов с дисбалансом активных форм кислорода и антиоксидантов развивается во время беременностей, осложненных преэклампсией, гестационным сахарным диабетом, невынашиванием и синдромом задержки роста плода [1].

Многие из перечисленных изменяющихся параметров обмена веществ в период беременности вовлечены в патогенез НАЖБП. Известна роль ФНО- α , помимо участия в механизмах развития инсулинорезистентности, окислительного стресса и процессах воспаления, составляющих основу стеатогепатита, второй «ступени» НАЖБП. Лептин играет значительную роль в развитии жирового гепатоза и процессах фиброгенеза при НАЖБП [8, 28]. С другой стороны, повышенное содержание СЖК в крови ведет к их захвату и накоплению в печени, что инициирует развитие окислительного стресса, нарушения функции митохондрий и повреждение гепатоцитов.

Таким образом, физиологическую инсулинорезистентность, гиперлипидемию, в том числе супрафизиологическую, гиперлептинемию, декомпенсированный окислительный стресс, в особенности при наличии таких дополнительных неблагоприятных факторов, как ожирение, избыточная масса тела и гестационный сахарный диабет, можно рассматривать как фундамент для развития НАЖБП во второй половине беременности. Безусловно, диагноз НАЖБП может быть поставлен лишь после тщательного исключения других возможных причин повреждения клеток печени. Пациентки с лабораторными маркерами цитолиза, свидетельствующими о наличии стеатогепатита, требуют особого внимания и после родов для определения состояния печени и предупреждения возможного дальнейшего прогрессирования заболевания и коморбидной ему патологии.

Гемохроматоз

Достаточно частое наследственное заболевание, связанное с нарушением обмена железа и его избыточным накоплением в организме. Наследуемое по аутосомно-доминантному типу мутации генов, участвующих в метаболизме железа, приводят к его повышенной абсорбции в желудочно-кишечном тракте. Клинически заболевание манифестирует спустя годы накопления железа в органах и тканях. Как правило, у женщин дебют заболевания развивается позже из-за регуляторных потерь железа с менструациями. Накопление железа в печени, поджелудочной железе, сердце, коже в развернутой стадии заболевания связано с появлением разных симптомов: слабость, утомляемость, боли в животе, артралгии, потемнение кожных покровов. Для ди-

агностики гемохроматоза определяют уровни сывороточного железа, ферритина, общую железосвязывающую способность сыворотки крови. Подтверждающим является и генетический тест на мутации генов, характерных для гемохроматоза.

Лекарственные поражения печени

В последние годы отмечается увеличение распространенности лекарственных поражений печени во всем мире. При этом женщины в большей степени подвержены развитию гепатотоксических лекарственных реакций, чем мужчины [32]. Причины этой предрасположенности неясны. Возможные гипотезы предполагают как большую врожденную восприимчивость ткани печени к повреждающим воздействиям, так и более высокую приверженность женщин лекарственной терапии.

Беременность сама по себе является ограничением для лекарственной терапии из-за опасности неблагоприятных эффектов на плод, вместе с тем неуклонный рост распространенности осложненного течения и невынашивания беременности, наличие хронической экстрагенитальной патологии ведут к назначению лекарственной терапии с ранних сроков и часто на протяжении всей беременности. Кроме того, высокую лекарственную нагрузку получают женщины перед подготовкой к зачатию и в дальнейшем во время беременности при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Методики вспомогательных репродуктивных технологий сопряжены с применением лекарственной, в том числе гормональной терапии как до наступления беременности с целью стимуляции суперовуляции, так и после ее наступления для поддержания и пролонгирования беременности из-за высокого риска ее невынашивания [18, 25]. Точных статистических данных по частоте применения лекарственной терапии у беременных в нашей стране нет. Можно лишь предположить, что эти цифры достаточно велики, если даже приблизительно их сопоставить с данными из США, где лекарственную терапию одним или более медикаментозными средствами, не относящимися к группе витаминов и микроэлементов, получают около 64% беременных женщин [7].

Потенциально гепатотоксичность может проявлять любой лекарственный препарат. К лекарственным средствам, наиболее часто вызывающим повреждение ткани печени, относят нестероидные противовоспалительные препараты, и в особенности парацетамол, антиэпилептические средства, препараты женских половых гормонов, витамины А и Е в высоких дозировках, гепарин и низкомолекулярные гепарины, антимикотики, нифедипин. Гепатотоксичными могут быть и биологически активные добавки на основе лекарственного сырья. Этот список далеко не полный, но мы намеренно не включали в него препараты, абсолютно противопоказанные и не назначаемые в период беременности.

Гепатотоксические эффекты могут развиваться в любой момент от начала приема лекарств, но чаще в течение первых 1–2 мес. В связи с этим при выявлении у пациенток повышенных печеночных ферментов необходим тщательный сбор лекарственного анамнеза, включая прием «безопасных, натуральных» биологически активных добавок. Обычно повреждение ткани печени обратимо, и после отмены причинной лекарственной терапии биохимические маркеры повреждения печени нормализуются, однако данных относительно отдаленных лекарственно-обусловленных гепатотоксических эффектов пока недостаточно.

После исключения частых причин изменения печеночных проб на втором диагностическом этапе дифференциальная диагностика включает редкие заболевания печени и внепеченочные причины повышения трансаминаз.

Повышенные аминотрансферазы сыворотки крови могут быть как печеночного, так и внепеченочного происхождения. В организме АСТ и АЛТ – одни из самых распространенных ферментов, участвующих в важнейших процессах жизнедеятельности клетки, которые, помимо печени, присутствуют в почках, скелетной мускулатуре, кардиомиоцитах, поджелудочной железе, головном мозге, эритроцитах и лейкоцитах.

Внепеченочные причины повышения трансаминаз

Повреждение мышечной ткани, как при значительной физической нагрузке, так и при врожденных заболеваниях, связанных с нарушением метаболизма в миоцитах, и миопатии сопровождаются повышением в сыворотке мышечных фракций АСТ и АЛТ. Важным дифференциально-диагностическим критерием в этих случаях является одновременное увеличение уровня креатинфосфокиназы [30].

Повышение уровней трансаминаз может наблюдаться при заболеваниях щитовидной железы, что требует проведения определения уровней тиреоидных гормонов (тиреотропный гормон – ТТГ, тироксин) [11].

Целиакия

Целиакия – энтеропатия, поражающая тонкий кишечник у генетически предрасположенных детей и взрослых, проявляющаяся при употреблении пищи, содержащей глютен. Ранее считалось, что целиакия – крайне редкое заболевание, однако в настоящее время показано, что ее распространенность от 1:100 до 1:300 случаев. Женщины страдают целиакией в 2 раза чаще, чем мужчины. Симптомы целиакии неспецифичны (вздутие живота, нарушение стула, снижение массы тела и т.д.), а также заболевание может протекать бессимптомно, несмотря на наличие изменений в тонкой кишке. Таким образом, это усложняет постановку диагноза, на что могут уйти годы. Вместе с тем в многочисленных исследованиях показано, что повышение печеночных ферментов может выявляться при скрыто протекающей целиакии [10]. Скрининговым тестом на целиакию является определение серологических маркеров – антитела к глиадину, тканевой трансаминазе, эндомизию. При соблюдении безглютеновой диеты трансаминазы быстро возвращаются к нормальным значениям [5].

Другие причины

К редким заболеваниям печени, сопровождающимся повышением трансаминаз, относятся аутоиммунный гепатит и болезнь Вильсона–Коновалова, недостаточность α_1 -антитрипсина.

Аутоиммунный гепатит

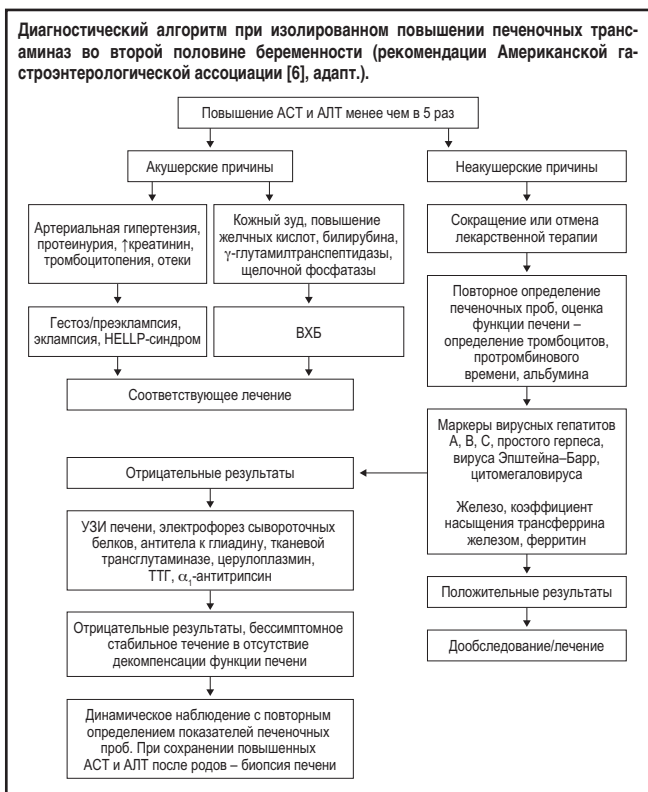
Чаще выявляется у женщин молодого и среднего возраста. Заболевание может протекать как в острой фульминантной форме, так и субклинически, бессимптомно или с неспецифическими и умеренно выраженными симптомами. Аутоиммунный гепатит часто ассоциирован с аутоиммунными заболеваниями, такими как патология щитовидной железы, артриты и т.д. Комплекс диагностических показателей при подозрении на аутоиммунный гепатит включает определение антиядерных антител, печеночных и почечных микросомальных антител, антител к гладкой мускулатуре и выявление гипергаммаглобулинемии при электрофорезе сывороточных протеинов [16].

Болезнь Вильсона–Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия)

Редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанное с нарушением секреции меди с желчью и ее избыточным накоплением в тканях, особенно в печени и мозге, с развитием психических, неврологических расстройств и поражением печени с исходом в цирроз и печеночно-клеточную недостаточность. Заболевание дебютирует преимущественно в возрасте до 40 лет. Патогномоничным для болезни Вильсона–Коновалова являются выявление кольца Кайзера–Флейшера по периферии роговой оболочки глаз, а также снижение сывороточного церулоплазмينا и избыточное выделение меди с мочой.

Недостаточность α_1 -антитрипсина

Редкое наследственное заболевание, связанное с мутацией генов, кодирующих образование этого белка. Помимо поражения легочной ткани с ранним развитием хронической обструктивной болезни легких и эмфиземы в молодом возрасте, заболевание может сопровождаться тяжелыми, прогрессирующими изменениями печени с разви-



тием цирроза, которые на начальных этапах манифестируют лишь изменением лабораторных показателей печеночных проб. Скрининг включает определение содержания в сыворотке α₁-антитрипсина.

Заключение

Таким образом, выявление повышенного уровня печеночных трансаминаз у беременных требует внимания клиницистов, так как может быть проявлением как осложнений беременности, так и разной сопутствующей патологии печени. В ряде случаев даже после проведения всего комплекса диагностических мероприятий в соответствии с предлагаемым нами алгоритмом обследования (см. рисунок) не удастся выявить причину повышения ферментов печени. Согласно данным литературы и собственным данным, при стабильном состоянии функции печени и отсутствии признаков ее декомпенсации вероятность развития осложнений беременности низкая. По-видимому, большая часть этих случаев необъяснимого субклинического повышения АСТ и АЛТ является проявлением НАЖБП. В связи с этим в неясных случаях следует проводить наблюдение пациенток на протяжении беременности и после родов с динамическим контролем лабораторных показателей печеночных проб. При отсутствии нормализации трансаминаз в послеродовом периоде для окончательной постановки диагноза проводится углубленное обследование, в том числе биопсия и морфологическое исследование ткани печени.

Литература/References

1. Гехт АБ, Гуляева НВ, Доброхотова Ю.Э. и др. Окислительный стресс в плаценте при физиологической и патологически протекающей беременности. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2008; 6: 33–6. / Gekht AB, Gulyaeva NV, Dobrokhotova Ju.E. i dr. *Oksiditel'nyi stress v platsente pri fiziologicheskoi i patologicheski protekaiushchei beremennosti*. *Ros. vestr. akushera-ginekologa*. 2008; 6: 33–6. [in Russian]
2. Игнатова Т.М. Заболевания печени у беременных. *Мед. вестн. Северо-Кавказского Кавказа*. 2009; 2: 88–93. / Ignatova T.M. *Zabolevaniia pečeni i beremennyykh*. *Med. vestr. Severnogo Kavkaza*. 2009; 2: 88–93. [in Russian]
3. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и опре-

4. *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии*. Под ред. В.Е.Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / *Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoj pomoshchi v akusherstve i ginekologii*. Pod red. V.E.Radzinskogo. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
5. Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver abnormalities in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 107–12.
6. American Gastroenterological Association. Medical Position Statement: valuation of liver chemistry test. *Gastroenterology* 2002; 123: 136.
7. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 398–407.
8. Angulo P, Alba LM, Petrovic LM et al. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004; 41: 943–9.
9. Araujo AC, Leao MD, Nobrega MH et al. Characteristics and treatment of hepatic rupture caused by HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 129–33.
10. Bardella MT, Vecchi M, Conte D et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999; 29 (3): 654–7.
11. Bayraktar M, van Thiel DH. Abnormalities in measures of liver function and injury in thyroid disorders. *HepatoGastroenterology* 1997; 44: 1614–18.
12. Buch I, Hornes PJ, Kubl C. Glucose tolerance in early pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 112 (2): 263–6.
13. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB et al. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy; based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 (2): 389–95.
14. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalban SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 903–16.
15. Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction* 2010; 140 (3): 365–71.
16. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36: 479–97.
17. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330: 565.
18. Fábregues F, Balasch J, Ginès P et al. Ascites and liver test abnormalities during severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (4): 994–9.
19. Floreani A, Carderi I, Paternoster D et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (11): 1649–53.
20. Gbio A, Bertolotto A, Resi V et al. Triglyceride metabolism in pregnancy. *Adv Clin Chem* 2011; 55: 133–53.
21. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467–74.
22. Ioannou GN, Boyko EJ, Lee SP. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999–2002. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 76–82.
23. Keitel V, Vogt C, Häussinger D, Kubitz R. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131 (2): 624–9.
24. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S et al. TNF- α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002; 51 (7): 2207–13.
25. Kopylov U, Avidan B, Papageorgiou NP et al. Idiopathic liver function test abnormality in pregnancy is associated with assisted reproduction techniques. *Fertil Steril* 2013; 99 (2): 377–81.
26. Kubl C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21 (2): 19–26.
27. Laatikainen T, Tulenbeimo A. Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1984; 22: 91–4.
28. Lago F, Dieguez C, Gomez Reino J. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18: 313–25.
29. Lee RH, Kwok KM, Ingles S et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2008; 25: 341–5.
30. Natbhwani RA, Pais S, Reynolds TB et al. Serum alanine aminotransferase in skeletal muscle disease. *Hepatology* 2005; 41 (2): 380–2.
31. Schneider G, Paus TC, Kullak-Ublick GA et al. Linkage between a new splicing site mutation in the MDR3 alias ABCB4 gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 2007; 45 (1): 150–8.
32. Sgro C, Clinard F, Ouazir K et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36 (2): 451–5.
33. Shaw D, Frolich J, Wittmann BA, Wilms M. A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 621–5.
34. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000–6.
35. Sibai BM. Mitigators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007; 109 (4): 956–66.
36. Vital Durand D, Lega JC, Fassier T et al. Unexplained, subclinically elevated transaminases. *Rev Med Intern* 2013; 34 (8): 472–8.
37. Winkler K, Wetzka B, Hoffmann MM et al. Low density lipoprotein (LDL) subfractions during pregnancy: Accumulation of buoyant LDL with advancing gestation. *Metab* 2000; 85: 4543–45.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Успенская Юлия Борисовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. научно-исследовательского отд. женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.
E-mail: jusp@mail.ru

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. научно-исследовательского отд. женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова