

LABORATORY DIAGNOSIS OF DRUG-INDUCED LIVER DAMAGE IN PREGNANCY

Dorofeykov V.V.¹, Borisova I.V.², Tarasova M.A.², Gestkova N.V.², Vavilova T.V.¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O.Ott, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vladimir V. Dorofeykov
Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: vdorofeykov@ya.ru

Received 21 June 2017; accepted 07 August 2017.

Abstract

The publication provides the latest data on the problem of drug liver disease, particularly during pregnancy. Classification of liver diseases, selected risk factors, mechanisms of drug liver damage and laboratory tests are described. Physiological changes in liver function during pregnancy that must be considered in the diagnosis of drug liver disease in pregnancy are outlined.

Key words: drug-induced liver injury, pregnancy, diagnosis, biochemical parameters.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (3): 35–44.

К сожалению, до настоящего времени большинство клиницистов, в том числе, акушеры-гинекологи, в диагностике патологии печени ориентируются на лабораторные показатели, известные с середины XX века. Это уровень билирубина, активность трансаминаз, в некоторых случаях общий белок и альбумин сыворотки крови. Данная публикация призвана обратить внимание врачей на лабораторные маркеры повреждения печени с использованием новых автоматизированных методов анализа, имеющих необходимые разрешения для диагностического использования на территории России.

До настоящего времени не существует единой классификации болезней печени, поскольку этиология и патогенез многих из них окончательно не установлены. В связи с этим большинство классификаций основано на морфологических изменениях в печени. Согласно классификации Harrison (2005), выделяют следующие заболевания печени: паренхиматозные (острые и хронические гепатиты; циррозы печени; инфильтративные поражения печени - гликогенозы, амилоидозы; объемные образования печени, в том числе абсцессы, кисты, печеночно-клеточный рак; функциональные нарушения, сопровождающиеся желтухой), гепатобилиар-

ные (холангит, внепеченочная обструкция желчного протока), сосудистые (тромбоз печеночных вен, тромбоз воротной вены, пилефлебит и др.). К паренхиматозным заболеваниям печени относится лекарственно-индуцированное поражение печени.

При беременности, выделяют 3 группы заболеваний печени:

- заболевания, обусловленные беременностью — внутрипеченочный холестаз беременных; острая жировая печеночная болезнь; поражение печени при неукротимой рвоте, при преэклампсии/эклампсии, при HELLP-синдроме, при разрыве или кровоизлиянии в печень.
- заболевания, имеющие особенности при беременности — заболевание билиарного тракта; гепатит E; гепатит, вызванный вирусом простого герпеса; синдром Бадда-Киари.
- заболевания, не связанные с беременностью — острый и хронический гепатит (вирусный, лекарственный, токсический).

Лекарственное поражение печени — это повреждение гепатоцитов, которое вызвано лекарственными веществами, используемыми по медицинским показаниям в терапевтических дозах, развившееся, как правило, в период в среднем от 5

Таблица 1. Изменения биохимических показателей функции печени при беременности (по Долгову В.В. [20])

Показатель	Референсный интервал	Содержание в сыворотке
АЛТ	5-30 Ед/л	Не изменяется
АСТ	5-35 Ед/л	Повышается примерно на 20%
ЩФ общая	80-270 Ед/л	Повышается в 2 раза
Гаммаглутаматтранспептидаза (ГГТП)	5-50 Ед/л	Снижается, не выходя за пределы референтного интервала
Глутаматдегидрогеназа, ГЛДГ	До 5 Ед/л	Не изменяется
Лактатдегидрогеназа, ЛДГ	140-350 Ед/л.	Несколько повышается, не выходя за пределы референтного интервала
Холинэстераза	4,7-10,4 Ед/л	Не изменяется
Билирубин общий	3,4-20,5 мкмоль/л	Не изменяется
Общий белок	65-80 г/л	Несколько снижается, не выходя за пределы референтного интервала
Альбумин	35-50 г/л	Снижается примерно на 20%
γ-глобулины	8-16 г/л	Снижаются
Холестерол общий	3,5-5,5 ммоль/л	Повышается в 2 раза
Триглицериды	0,55-2,29 ммоль/л	Постепенно повышается в течение беременности
Аполипопротеин А ₁	1,15-2,2 г/л	Может повышаться до верхней границы нормы
С-реактивный протеин (высокочувствительный метод)	Менее 1 мг/л	Не изменяется
Мочевина	1,7-8,2 ммоль/л	Снижается, оставаясь в пределах референтного интервала
Желчные кислоты	2,5-8,1 мкмоль/л	Не изменяется
α-2-макроглобулин	1,5-2,5 г/л	Может повышаться до верхней границы нормы
Гаптоглобин	35-250 мг/дл	Снижается, оставаясь в пределах референтного интервала

до 90 дней от начала приема медикаментов [1,2,3]. В последние годы во всем мире растет число употребляемых населением лекарственных препаратов, что привело к увеличению числа лекарственно-индуцированных поражений печени (ЛИПП). Так, специалисты Всемирной организации здравоохранения отметили существенный рост частоты ЛИПП начиная с 1990-х годов [4]. Частота развития лекарственно-индуцированных поражений печени не известна, но по данным ряда авторов она составляет не менее 6-10 случаев на 100,000 пациентов, получающих медикаментозное лечение

[5, 6]. К факторам риска лекарственно-индуцированного поражения относят возраст старше 40 лет, женский пол, наличие беременности, ожирение, полипрагмазию (употребление одновременно трех и более лекарственных препаратов), длительный прием лекарств, высокую дозировку препаратов, наличие хронических заболеваний печени [7, 8, 9].

Изменения лабораторных показателей при нормально протекающей беременности суммированы в таблице 1.

Метаболизм лекарственных препаратов в организме включает две фазы их биотрансформации.

Большинство лекарств из синусоидных капилляров поступают в гепатоцит в результате простой диффузии через клеточную мембрану, затем связываются со специфическими внутриклеточными белками и переносятся в эндоплазматический ретикулум, где происходят процессы биотрансформации. Первая фаза биотрансформации ксенобиотиков происходит с участием системы цитохрома P450 (СУР) и включает в себя опосредованные реакции микросомального окисления, а также реакции гидроксилирования с образованием активных промежуточные метаболитов, которые могут обладать гепатотоксическим действием. Во второй фазе биотрансформации ксенобиотиков происходит конъюгация их метаболитов с глутатионом, сульфатом и глюкуроновой кислотой, в результате происходит образование нетоксичных гидрофильных соединений, которые поступают затем в кровь или желчь. Однако активные метаболиты, которые образовались в первой фазе биотрансформации, могут не подвергнуться детоксикации, в силу того, что они не являются субстратами для воздействия с ферментами II фазы или по причине генетических особенностей ферментов II фазы (отсутствие необходимого детоксикационного потенциала). Активность метаболизирующих ферментных систем может быть усилена или ослаблена под действием определенных веществ. К важным индукторам метаболизма лекарств, наряду с этанолом, изониазидом, преднизолоном относятся синтетические гормональные стероиды [10]. Факторы, влияющие на усиление метаболизирующих систем, одновременно усиливают токсичность большинства веществ.

К одному из факторов риска развития ЛИПП относится беременность. При беременности происходит перестройка метаболических процессов, которая определяет большую чувствительность печени к действию гепатотоксических агентов. Благодаря деятельности плаценты при беременности увеличивается синтез половых гормонов, а значит, возрастает нагрузка на печень в силу необходимости их инактивации. Перестройка метаболических процессов при беременности связана также с потребностью в обезвреживании продуктов жизнедеятельности плода и обеспечении его пластическим материалом [11]. У соматически здоровых беременных женщин изменения в функционировании печени обусловлены адаптацией к беременности и большинство биохимических показателей остаются в пределах нормы. К физиологическим изменениям при беременности, которые могут влиять на всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарственных препаратов относятся: увеличение рН желудочного сока, снижение перистальтики, повышение сердечного выброса, повышение ско-

рости клубочковой фильтрации [12, 13]. Снижение концентрации альбумина при беременности, как ведущего переносчика метаболитов лекарств, также может приводить к нарушению их связывания и переноса. Изменения гормонального фона при беременности приводят к ослаблению моторно-кинетической функции желчного пузыря, сгущению желчи, образованию микролитов и развитию холестаза с нарушением выделения метаболитов лекарственных веществ [14]. Данные изменения при беременности могут обуславливать гепатотоксическое действие лекарственных препаратов.

Развитие фармацевтической промышленности в последние десятилетия привело к росту числа употребляемых при беременности лекарственных препаратов. Так, опубликованные международные исследования показывают, что лекарственные средства получают более 75% беременных женщин [15, 16, 17]. Наиболее часто используемыми рецептурными препаратами при беременности, по данным Mitchell A.A. (2011), являются: левотироксин, прогестерон и амоксицилин [18].

При беременности у 3-5% женщин выявляются нарушения показателей функционального состояния печени, которые проявляются следующими синдромами: цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности и иммуновоспалительным синдромом [19]. ЛИПП у беременных чаще всего характеризуется преобладанием цитолитического или холестатического синдромов с тенденцией к быстрому прогрессированию. Для установки диагноза ЛИПП необходимо учитывать физиологические изменения показателей функции печени при беременности.

Метаболические процессы, протекающие в органах и тканях, осуществляются в основном за счет регуляции активности внутриклеточных ферментов, и печень не является исключением. Активность энзимов может нарушаться как в результате физиологических изменений, так и в результате патологических процессов, страдания клеток, сопровождающихся увеличением проницаемости мембран. Печеночные энзимы могут располагаться в мембране, цитоплазме или митохондриях гепатоцитов. Изменение активности энзимов, находящихся в мембране или цитоплазме гепатоцитов (лактатдегидрогеназы, аминотрансфераз и щелочной фосфатазы) характерно чаще для острого процесса, повреждение митохондриальных (глутаматдегидрогеназы, митохондриальной АСТ) - для глубокого поражения печеночной ткани с развитием некроза. Необходимо учитывать тот факт, что абсолютно специфичных маркеров для диагностики заболеваний печени не существует, так как ферменты

присутствуют в клетках разных органов и тканей, для диагностики повреждения печеночной ткани важно определять изменение активности различных ферментов и их соотношение.

Показатели ферментативного спектра при беременности свидетельствуют, что активность ферментов меняется незначительно. Однако необходимо учитывать, что только комплексная оценка биохимических параметров позволяет установить диагноз лекарственно-индуцированного повреждения печени при беременности. Важная роль в диагностике ЛИПП отводится сбору анамнеза - использованию лекарственных препаратов, дозировок, длительности их приема, а при приеме нескольких препаратов необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия. Диагноз ЛИПП требует исключения других возможных причин нарушения функции печени: вирусных гепатитов, желчнокаменной болезни, аутоиммунных заболеваний печени. Но ведущее место в диагностике ЛИПП занимают лабораторные методы определения показателей функции печени и выделение синдромов цитолиза, холестаза, иммунного воспаления и печеночно-клеточной недостаточности.

Оценка лабораторных показателей функции печени крайне важна, особенно у беременных женщин, в связи с тем, что большинство ЛИПП протекают бессимптомно или малосимптомно. В нашей стране для лабораторной диагностики используют стандартизированные Международной Федерацией клинической химии (IFCC) методики определения лабораторных показателей функции печени.

К рутинным, общераспространенным методам относится определение **активности трансаминаз**: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)- внутриклеточных ферментов, участвующих в реакциях трансаминирования и косвенного дезаминирования аминокислот. Наиболее высокая активность АЛТ определяется в печени, АСТ - в сердечной мышце, в меньшей степени - в печени и других органах. В печени АЛТ присутствует только в цитоплазме гепатоцитов, а АСТ — в митохондриях (80% печеночной АСТ - митохондриальная фракция) и в цитоплазме. Соотношение синтеза АСТ/АЛТ равно обычно 2,5/1. Однако при нормальном обновлении гепатоцитов активность АСТ и АЛТ в сыворотке крови практически одинакова (не более 30-40 Ед/л) по причине того, что период полувыведения АСТ в 2 раза короче (18 против 36 ч у АЛТ). Повышение активности трансаминаз отражает повреждение и гибель гепатоцитов, степень повышения активности энзимов напрямую связана с объемом поражения органа. Изменение активности трансаминаз может указывать

на активность острых или хронических заболеваний печени, стадию и наличие осложнений, таких как фиброз и цирроз. В 1957 г. Фернандо Де Ритис (Fernando De Ritis) впервые предложил определять соотношение сывороточной активности ферментов трансаминаз — АСТ и АЛТ в диагностике заболеваний печени. С тех пор этот показатель носит название коэффициент Де Ритиса. В норме соотношение АСТ/АЛТ у женщин выше (до 1,7), чем у мужчин (до 1,3) из-за меньшей активности АЛТ в сыворотке крови. Изменение коэффициента Де Ритиса происходит при острых и хронических заболеваниях печени (острые и хронические вирусные гепатиты, алкогольный гепатит), а так же может наблюдаться вследствие влияния гепатотоксических веществ и лекарств на клетки печени. Повышение коэффициента Де Ритиса до 2,0 и выше может наблюдаться вследствие влияния гепатотоксических препаратов на митохондрии гепатоцитов; соотношение трансаминаз менее 1,0 с повышенной активностью АЛТ говорит о немитохондриальных механизмах токсичности лекарственных препаратов [21]. Таким образом, благодаря коэффициенту Де Ритиса можно предположить степень тяжести лекарственного повреждения печени.

В основе классификации лекарственных поражений печени (CIOMS, 2003 г.) заложен принцип оценки биохимических показателей сыворотки крови АЛТ, щелочной фосфатазы (ЩФ) и билирубина. На основании полученных результатов выделяют 3 типа лекарственных поражений печени: гепатоцеллюлярное, холестатическое и смешанное [22]. Гепатоцеллюлярный тип поражений характеризуется повышением активности АЛТ более чем в 2 раза относительно верхней границы нормы или соотношением АЛТ/ЩФ \geq 5. Для холестатического типа поражения характерно повышение активности ЩФ более чем в 2 раза относительно верхней границы нормы или соотношение АЛТ/ЩФ \leq 2. Для смешанного типа поражений печени характерно повышение АЛТ более чем в 2 раза относительно верхней границы нормы или соотношение АЛТ/ЩФ от 2 до 5 раз. Гепатоцеллюлярный тип характерен для острого течения ЛИПП. Гепатоцеллюлярные повреждения, как правило, чаще, чем другие типы (холестатический и смешанный) характеризуются тяжелым течением.

При физиологически протекающей беременности активность АСТ может повышаться выше нормальных значений для небеременных на 20%, активность АЛТ остается без изменений, коэффициент Де Ритиса не выходит за рамки референсных значений [23]. К основным причинам повышенного уровня печеночных трансаминаз в первом триме-

стре беременности относятся ранний токсикоз, синдром гиперстимуляции яичников и значительные гормональные нагрузки на этапе планирования и в течение беременности [24]. Повышение активности трансаминаз могут вызывать такие осложнения беременности как гестоз, HELLP-синдром, внутривенный холестаза, острый жировой гепатоз беременных. В лабораторной практике для определения активности аминотрансфераз в настоящее время используют автоматизированные кинетические спектрофотометрические методы.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) является неспецифической фосфоэстеразой, гидролизующей *in vitro* фосфат от фосфомоноэфиров при щелочных значениях pH. Данные ферменты вовлечены в регуляцию большого числа биохимических реакций в клетке, участвующих в секреции и экскреции, дифференцировке и пролиферации посредством дефосфорилирования и трансфосфорилирования различных химических веществ. Самая высокая активность и концентрация ЩФ обнаруживается в костной ткани, в гепатоцитах, клетках почечных канальцев и плаценте. Фосфатазы отличаются по изоферментному составу, а также по целому ряду химических, физических и каталитических характеристик, определяемых особенностями физиологии данного органа или ткани, то есть обладают тканевой специфичностью. У здоровых взрослых людей активность щелочной фосфатазы определяется в пределах 30–90 Ед/л, а у беременных женщин — до 250 Ед/л.

При беременности активность общей ЩФ (ОЩФ) растет за счет изофермента плацентарной ЩФ. На самых ранних сроках внутриутробного развития в ворсинчатом хорионе присутствует термостабильный изофермент щелочной фосфатазы, к которому при дальнейшем развитии беременности (обычно на сроке 11–12 недель) добавляется специфическая термостабильная плацентарная щелочная фосфатаза. Плацентарная щелочная фосфатаза (ПЩФ) обнаруживается в крови с 11–12 недель беременности, активность фермента резко возрастает в процессе прогрессирования внутриутробного онтогенеза, достигая максимальных цифр к III триместру беременности, к этому времени активность ОЩФ увеличивается в 2 раза [25].

Повышение активности ОЩФ и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) часто обусловлено повреждением желчевыводящих путей. При повреждении печеночной ткани лекарственными средствами ЩФ будет повышаться в случае развития холестаза и оставаться в пределах нормальных значений при некрозе гепатоцитов без холестаза. Так как при беременности в норме возрастает активность ОЩФ, для диагностики лекарственно-индуциро-

ванного холестатического поражения печени у таких женщин необходимо оценивать ПЩФ, а также проводить оценку таких лабораторных показателей холестаза как желчные кислоты, ГГТП, общего и прямого билирубина, АЛТ, АСТ. В рутинной лабораторной практике ЩФ определяют кинетическим колориметрическим методом аналогично определению трансаминаз.

Фермент γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП) встречается во многих паренхиматозных органах и участвует в обмене аминокислот, катализируя перенос гамма-глутамилового остатка на аминокислоту или другой пептид. ГГТП в большом количестве содержится в почках, желчных путях и в печени. Активность ГГТП сыворотки обычно связана с экскрецией синтезируемого в печени фермента и в норме незначительна. Активность ГГТП может повышаться параллельно увеличению активности ЩФ при синдроме холестаза. Повышение активности фермента служит чувствительным, но неспецифичным индикатором гепато-билиарных заболеваний. Активность ГГТП в сыворотке крови наиболее высока в случаях обструктивных поражений печени (внутри- или постпеченочной закупорки), достигая повышения в 5–30 раз от нормальных значений. Это более чувствительный показатель патологии печени, чем АЛТ и АСТ в диагностике механической желтухи, холангитов, холециститов и лекарственных поражений печени с развитием холестаза (вызванных например приемом эстроген-содержащих препаратов, некоторых антибиотиков и психотропных веществ). ГГТП находится в нормальных пределах у здоровых беременных женщин — в условиях, при которых повышена щелочная фосфатаза, однако может несколько снижаться с увеличением срока беременности [26].

Фермент глутаматдегидрогеназа (ГлДГ) катализирует превращение глутаминовой кислоты в альфа-кетоглутаровую кислоту и аммиак; фермент локализован в митохондриях клеток, преимущественно в гепатоцитах. Поскольку ГлДГ является митохондриальным белком, то степень повышения его ферментативной активности в крови отражает глубину цитолиза при заболеваниях печени, позволяет судить о тяжести патологического процесса. Увеличение активности глутаматдегидрогеназы в крови является признаком начала дистрофических процессов в печени, вызванных эндогенными или экзогенными факторами. К эндогенным факторам относят опухоли печени или метастазы в печень, а к экзогенным — токсины, повреждающие печень (лекарства, тяжелые металлы и т.д.), и инфекционные заболевания. Повышение активности глутаматдегидрогена-

зы наблюдается чаще при тяжелых лекарственных поражениях.

Совместно с определением активности аминотрансфераз рассчитывают коэффициент Шмидта (кШ) по формуле $kШ = (АСТ+АЛТ)/ГлДГ$. При обтурационной желтухе коэффициент Шмидта равен 5-15, при метастазах опухолевых клеток в печень — около 10, при остром гепатите — более 30.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) является широко распространенным энзимом в организме человека и относится к классу оксидоредуктаз (последняя обратимая реакция анаэробного гликолиза). Как известно, в сыворотке крови присутствует 5 изоформ ЛДГ. Нормальная активность ЛДГ в сыворотке крови составляет 140-350 Ед/л. При остром гепатите активность ЛДГ в сыворотке крови повышается в первые недели желтушного периода. При желчнокаменной болезни без закупорки желчных ходов повышения активности ЛДГ не происходит. Лактатдегидрогеназа может повышаться при ЛИПП, чаще при поражении печени с развитием синдрома холестаза. При беременности в норме может происходить незначительное усиление активности данного фермента, однако она не выходит за рамки референсных значений. Рутинный метод определения ЛДГ в крови - это кинетический тест с использованием автоматизированных биохимических анализаторов. Определение изоферментов лактатдегидрогеназы в настоящее время в рутинной лабораторной практике выполняют редко, так как метод является дорогостоящим, требует ручного труда в течение нескольких часов на проведение процедуры электрофореза в полиакриламидном геле, окраску белковых фракций, денситометрию.

Холинэстеразы относятся к классу гидролаз, катализируют гидролиз ацетилхолина. Для диагностики заболеваний печени используется сывороточная холинэстераза, которая присутствует в печени и поджелудочной железе. Активность холинэстеразы снижается при нарушении белково-синтетической функции печени; также активность холинэстеразы падает при приеме эстрогенов и/или пероральных контрацептивов, цитостатиков и миорелаксантов. Снижение активности холинэстеразы характерно для тяжелых ЛИПП, так как при глубоком повреждении гепатоцитов происходит нарушение белково-синтетической функции печени. Показатели активности холинэстеразы в динамике нормальной беременности существенно не изменяются, что указывает на благоприятное течение обменных процессов в печени. Активность холинэстеразы определяют с использованием в качестве субстрата бутирилтиохолина йодида кинетическим

методом, доступном на большинстве автоматических биохимических анализаторах.

Пигментная функция при беременности обычно не нарушается. При неосложненном течении беременности содержание общего билирубина в сыворотке крови не выходит за пределы физиологических норм. Как известно, **билирубин** — это желтый пигмент, один из основных компонентов желчи, в крови содержится в виде двух фракций: прямого (связанного) и непрямого (свободного). При повышении концентрации билирубина в сыворотке крови выше 27-34 мкмоль/л появляется желтуха. Повышение билирубина при лекарственном поражении печени вызвано способностью некоторых лекарств и их метаболитов нарушать функционирование ферментов и транспортных белков без существенного органического повреждения гепатоцитов. Маркерами цитолитического повреждения печени является повышение уровня аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) и общего билирубина, с преобладанием конъюгированных фракций [27]. При холестатическом лекарственном поражении происходит разрыв актиновых филаментов, расположенных в непосредственной близости от желчных каналькул, расстройство функции транспортных помп, что приводит к нарушению экскреции билирубина и других органических соединений с желчью [9]. При неосложненном течении беременности содержание общего билирубина в сыворотке крови не выходит за пределы физиологических норм, однако в III триместре билирубин может несколько повышаться, но не превышать верхние границы нормы, возможно, это связано с усилением гемолитических процессов в организме беременной [28].

Общий белок - показатель белкового обмена, отражающий общее содержание всех белков в сыворотке крови. Их концентрация зависит в основном от соотношения между скоростью синтеза и выведения из организма. У беременных, в связи с возможными потерями белка с мочой из-за развития гестационных осложнений, необходимо определять общий белок и его фракции. Альбумин является одним из ключевых показателей в оценке белково-синтетической функции печени, он составляет около 60% общего белка, на 65-80% обуславливает онкотическое давление плазмы и выполняет функцию транспортировки многих биологически активных веществ, в частности гормонов, холестерина, билирубина, кальция и др. Концентрация сывороточного альбумина во время беременности уменьшается на 20%, что связано с увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК) и гемодилюцией, также происходит снижение γ -глобулинов, но не так

значительно, концентрация α -1, α -2 и β -глобулинов не изменяется [26]. В связи с этим в динамике беременности отмечают снижение альбумин-глобулинового коэффициента. Основную часть глобулинов составляют белки острой фазы воспаления, компоненты комплемента, иммуноглобулины. Закономерно, что гиперпротеинемия чаще связана с гиперглобулинемиями, а гипопротеинемия обычно обусловлена гипоальбуминемией. Гамма-глобулины сыворотки состоят из иммуноглобулинов, вырабатываемых В-лимфоцитами, повышение γ -глобулинов особенно характерно для аутоиммунного гепатита, может наблюдаться при лекарственно-индуцированном поражении печени [29].

В крови беременных женщин часто снижена концентрация общего белка по сравнению с небеременными. Небольшое снижение общего белка (до 60 г/л) во время беременности не считается патологией. Оно обусловлено как частичным разведением крови в результате задержки жидкости в организме, так и понижением концентрации альбумина в результате усиленного расходования его на биосинтетические процессы.

Гаптоглобин является белком острой фазы воспаления, он обладает способностью связывать свободный гемоглобин, освобождающийся из эритроцитов, предотвращая выведение гемоглобина из организма и поражение почек. Известно, что гаптоглобин составляет от 10 до 30% фракции α 2-глобулинов. Синтез гаптоглобина происходит преимущественно в печени, но также и в жировой ткани и легких. При разрушении эритроцитов наблюдается быстрое снижение уровня гаптоглобина плазмы, таким образом, он является высокочувствительным маркером внутрисосудистого гемолиза. При беременности происходит снижение гаптоглобина в плазме крови. При приеме эстроген-содержащих препаратов, при тяжелом поражении печени концентрация гаптоглобина снижается вследствие нарушения процессов его синтеза в гепатоцитах. Также как и макроглобулин, гаптоглобин определяют с помощью автоматизированных иммунохимических методик.

Альфа-2-макроглобулин - главный протеин α -2-глобулиновой фракции плазмы крови, который ингибирует активность плазмина, трипсина, является эндогенным ингибитором всех четырех известных классов протеиназ, а также участвует в работе каскадных протеолитических систем (свертывания крови, фибринолиза, регуляции тонуса сосудов). Макроглобулин относится к белкам острой фазы, его концентрация возрастает при остром повреждении гепатоцитов и защищает клетки за счет связывания протеиназ всех четырех классов. При токсическом

воздействии на гепатоциты, в том числе лекарственных средств, наблюдается повышение концентрации альфа-2-макроглобулина. Анализ на этот протеин входит в состав запатентованных комплексов анализов для неинвазивной диагностики фиброза печени. Наряду с α -2-макроглобулином в состав тестов для анализа поражений печени входит γ -глутамилтранспептидаза, билирубин общий, аполипопротеин A₁, АЛТ и гаптоглобин. Однако адаптации расчетов тяжести процессов нарушений функции печени для беременных пока не разработано.

Уже в первые недели беременности изменяются показатели **липидного спектра крови**. Повышенный синтез липидов связан с гиперинсулинизмом и угнетением активности липазы под влиянием гиперэстрогемии [26]. Эти изменения приводят к трехкратному повышению триглицеридов, холестерина, фосфолипидов в плазме и приводят к увеличению концентрации липидов (нейтрального жира) в ткани печени. Повышение синтеза липидов необходимо для организма беременной и плода в связи с увеличением синтетической функции печени беременной, в частности с возрастающей потребностью в синтезе стероидных гормонов из предшественника — холестерина, а также с тем, что возрастают энергетические потребности организма матери и плода. Несмотря на то, что при беременности происходит повышение концентрации всех липидных фракций, коэффициент эстерификации холестерина остается в пределах нормальных значений. Важно отметить, что аполипопротеин A₁, белок плазмы крови, входящий в состав липопротеинов высокой плотности, играет главную роль в профилактике развития атеросклероза сосудов. Уровень аполипопротеина A₁ повышается при беременности, при приеме эстрогенов. Снижение уровня этого белка сыворотки наблюдается при холестазах и атеросклерозе.

С-реактивный протеин (CRP) - один из основных показателей, позволяющих оценивать остроту воспалительного процесса. Именно С-реактивный белок является важным инициатором дальнейшего развития воспалительных реакций, запуская каскад активации системы комплемента. При беременности уровень этого белка в норме не изменяется. Прием некоторых лекарственных препаратов (например, эстроген-содержащие препараты) может повышать уровень CRP, что свидетельствует о системном воспалении.

Дезинтоксикационная функция при беременности обычно не страдает. Уровень мочевины и мочевой кислоты при беременности несколько снижается в силу физиологической гемодилуции и усиления скорости клубочковой фильтрации. **Желчные**

кислоты, наряду с водой и билирубином — являются основными компонентами первичной желчи. Желчь, проходя по желчным ходам, контактирует с плазмой крови, уравнивая электролитный состав с плазмой. В желчи также присутствует ряд ферментов, в числе которых щелочная фосфатаза. При нарушении оттока желчи активность этого фермента в сыворотке крови возрастает. Концентрация основных компонентов в пузырной желчи в 5–10 раз выше, чем в печеночной. При недостатке желчных кислот в составе желчи холестерол выпадает в осадок и образуются камни, которые на 90-95% состоят из холестерина.

Желчные кислоты синтезируются в печени из холестерина, часть желчных кислот конъюгируется (соединяется) с ионизированными молекулами глицина и таурина. Основная функция желчных кислот - эмульгирование жиров, участие во всасывании продуктов переваривания жиров, жирорастворимых витаминов и холестерина. Желчные кислоты многократно участвуют в этом процессе, всасываясь и через воротную вену снова поступая в печень. Концентрация общих желчных кислот повышаются при лекарственном поражении печени с развитием синдрома холестаза, например, при приеме эстроген-содержащих препаратов [30]. Определение желчных кислот доступно на всех видах биохимических анализаторов, хотя востребованность этого анализа в России не высока. Так, в Санкт-Петербурге такой важный биохимический анализ выполняют в 2017 г. только 2-3 лаборатории.

Заключение. Представленные данные свидетельствуют об актуальности изучения ЛИПП при беременности, о трудностях диагностики заболевания, которые связаны: с малосимптомностью или асимптомностью клиники ЛИПП, а также со сложностью трактовки результатов биохимических показателей функции печени с учетом ее физиологических изменений при беременности. Диагностика ЛИПП требует, в первую очередь, тщательного сбора анамнеза и проведения дифференциального диагноза с вирусными, аутоиммунными гепатитами, желчекаменной болезнью. Комплексная оценка биохимических показателей позволяет диагностировать лекарственно-индуцированное поражение печени у беременных и оценивать степень тяжести повреждения гепатоцитов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Klimenchenko NI, Hodzhaeva ZS, Shmakov RG. Diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clinical recommendations. Obstetrics and gynecology. 2017; 1: 112-119. In Russian [Клименченко Н.И., Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., и др. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 2017; 1: 112-119].
2. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. World J Gastroenterol. 2008;14(44): 6774-6785.
3. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. Gastroenterology. 2008; 135:1924-1934.
4. Björnsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. Dig Liver Dis. 2006; 38:33-38.
5. Ibanez L, Perez E, Vidal X, Laporte JR. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. J Hepatol. 2002; 37: 592-600.
6. Wilkes RA, Lin DW, Roden DM, et al. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. Nat Rev Drug Discov. 2007; 6:904-916.
7. Danan G. Causality assessment of drug-induced liver injury. Hepatology Working Group. J Hepatol. 1988; 7:132-136.
8. William M, Lee MD. Drug-Induced Hepatotoxicity. N Engl J Med. 2003; 349:474-485.
9. Galimova SF. Drug-induced liver injuries (Part 1). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2012; 3: 38-48. In Russian [Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 1-я). РЖГГК. 2012; 3: 38-48].
10. Ivannikov IO, Sjutkin VE. General hepatology. M.: Medpraktika, 2003. s. 160. In Russian [Иванников И.О., Сюткин В.Е. Общая гепатология. М.: Медпрактика, 2003. с. 160].
11. Genes SG. The role of the liver in the metabolism of hormones and in the regulation of their content in the blood. Archive of pathology. 1977; 39(6): 74-79. In Russian [Генес С.Г. Роль печени в обмене гормонов и в регуляции их содержания в крови. Архив патологии. 1977; 39(6): 74-79].
12. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. Clin Pharmacokinet. 2005; 44:989-1008.
13. Feghali MN, Mattison DR. Clinical therapeutics in pregnancy. J Biomed Biotechnol. 2011; 783528.
14. Eremina EJu. Medicinal Hepatitis in Pregnant Women. Vrach=The Doctor. 2015; 8: 11-13. In Russian [Еремина Е.Ю. Лекарственный гепатит у беременных. Врач. 2015; 8: 11-13].
15. Glover DD, Amonkar M, Rybeck BF, Tracy T.S. Prescription, over-the-counter, and herbal medicine use in a rural, obstetric population. Am J Obstet Gynecol. 2003; 188:1039-1045.
16. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, et al. Prescription drug use in pregnancy. Am J Obstet Gynecol.

2004; 2: 398-407.

17. Strizhenok EA, Gudkov IV, Stratchounski LS. Use of Medications in Pregnant Women: Results of the Multi-Center Pharmacoepidemiology Study in Russia. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2007; 9(2): 162–175. In Russian [Стриженок Е.А., Гудков И.В., Стречунский Л.С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клини. микробиология антимикр. химиотер. 2007; 9(2): 162–175].

18. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, et al. Medication Use Pregnancy, With Particular Focus On Prescription Drugs: 1976–2008. Am J Obstet Gynecol. 2011; 205(51): e1-8.

19. Hay JE. Liver disease in pregnancy. Hepatology. 2008; 47: 1067–1076.

20. Dolgov VV, Men'shikov VV. Clinical laboratory diagnostics. National guidelines in 2 vol. M.: Gjeotar-Media, 2012. p. 928. In Russian [Долгов В.В., Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство в 2х томах. М.: Гэотар-Медиа, 2012. с. 928].

21. Molchanov D. De Ritis coefficient: current significance in the diagnosis of liver diseases. Health of Ukraine. Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology. 2014; 3: 43. In Russian [Молчанов Д. Коэффициент Де Ритиса: современное значение в диагностике заболеваний печени. Здоровье Украины. Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология. 2014; 3: 43]

22. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. J Clin Epidemiol. 1993; 46:1323–1330.

23. Borisova IV, Palgova LK, Tarasova MA, Zhestkova NV. Essential phospholipids use in the treatment of drug-induced liver injury in pregnant women. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017; 66(2):14-23. In Russian [Пальгова Л.К., Борисова И.В., Жесткова Н.В., Тарасова М.А. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении лекарственных поражений печени при беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66(2): 14-23].

24. Morisco F. The liver and pregnancy: hypertransaminasemia and beyond. 6-th AISF Post-meeting course "Problem Solving in Hepatology". Rome. 2013.

25. Luk'janchikova N.L. Isoforms of placental alkaline phosphatase at various stages of intrauterine development. Author. diss. ... candidate of medical sciences. Novosibirsk, 2011. In Russian [Лукьянчикова Н.Л. Изоформы плацентарной щелочной фосфатазы на различных сроках внутриутробного развития. Автореф. дисс. Канд. Мед. Наук. Новосибирск, 2001]

26. Podymova S.D. Diseases of the liver. A guideline for physicians. M: Izdatel'stvo "Medicina", 2005. p. 768. In Russian [Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. М: Издательство "Медицина", 2005. с. 768].

27. Kovtun AV, Jakovenko AV, Ivanov AN, et al. Drug-induced liver damage. Diagnosis and treatment. Therapist. Gastroenterology. 2011; 2. In Russian [Ковтун А.В., Яковенко А.В., Иванов А.Н. и др. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение. Лечащий врач. Гастроэнтерология. 2011; 2].

28. Farber NA, Martynov KA, Gurtovoy BL. Viral hepatitis in pregnant women. M.: Medicine, 1990. p. 320.

In Russian [Фарбер Н.А., Мартынов К.А., Гуртовой Б.Л. Вирусный гепатит у беременных. М.: Медицина, 1990. с. 320].

29. Ivashkin VT. Diseases of the liver and biliary tract. M., 2005: 217-223. In Russian [Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. М., 2005: 217–223].

30. Kozlov AV, Slepysheva VV, Rebyakova Ye.N. Methods for the determination of bile acids. Terra Medica. Laboratory diagnostics. 2013; 1 (28): 3-8. In Russian [Козлов А.В., Слепышева В.В., Ребякова Е.Н. Методы определения желчных кислот. Terra Medica. Лабораторная диагностика. 2013; 1(28): 3-8].

Информация об авторах:

Дорофейков Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, кафедра клинической лабораторной диагностики и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», зав. кафедрой биохимии НГУ физической культуры, спорта и здоровья им. П. Ф. Лесгафта;

Борисова Ирина Витальевна, врач, акушер-гинеколог ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»;

Тарасова Марина Анатольевна, д.м.н., профессор, з.д.н. РФ, зам. директора по научной работе ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»;

Жесткова Наталья Владимировна, к.м.н., зав. поликлиническим отделением ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова».

Author information:

Vladimir V. Dorofeykov, MD, PhD, prof., Almazov National Medical Research Centre;

Irina V. Borisova, MD, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott;

Marina A. Tarasova, MD, PhD, prof., The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott;

Natalia V. Gestkova, MD, PhD, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott;

Tatiana V. Vavilova, MD, PhD, Almazov National Medical Research Centre.