

## Внутрипеченочный холестаз беременных

П.В. Козлов<sup>1</sup>, И.В. Самсонова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

*Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) (син.: холестатический гепатоз) — это обратимая форма холестаза, характерная для беременности и проявляющаяся интенсивным кожным зудом, повышением уровня желчных кислот в сыворотке крови и/или ферментов печени, со спонтанным разрешением в послеродовом периоде (как правило, в течение 2–6 нед.) при отсутствии альтернативных причин. В статье приведены современные данные об этиологии, патогенезе и диагностических маркерах ВХБ. Представлен алгоритм ведения беременных пациенток (в т. ч. мониторинга функционального состояния плода), основанный на минимизации рисков перинатальной заболеваемости и смертности. Особое внимание уделено диагностическим критериям холестаза беременных, значимости изменения активности ферментов печени, а также вопросам дифференциальной диагностики основных осложнений беременности, связанных с риском материнской смертности, в т. ч. преэклампсии, острого жирового гепатоза, HELLP-синдрома. Обоснование медикаментозной терапии ВХБ, а также акушерской тактики ведения, в т. ч. сроков и метода родоразрешения, представлено с учетом современных данных отечественной и зарубежной литературы, методических рекомендаций профессиональных медицинских сообществ.*

**Ключевые слова:** беременность, холестаз беременных, внутрипеченочный холестаз, ферменты печени, лечение.

**Для цитирования:** Козлов П.В., Самсонова И.В. Внутрипеченочный холестаз беременных. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(4):274–279.

## Intrahepatic cholestasis of pregnancy

P.V. Kozlov<sup>1</sup>, I.V. Samsonova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

*Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a reversible form of cholestasis which occurs in pregnant women and manifests with itchy skin, elevated serum bile acids and/or liver enzymes, and postnatal spontaneous resolution (within 2 to 6 weeks) without any other causes. The paper addresses recent data on the etiology, pathogenesis, and diagnostic markers of ICP. Pregnancy management algorithms (including fetal functional monitoring) to minimize the risks of prenatal morbidity and mortality are described. Diagnostic criteria for intrahepatic cholestasis of pregnancy, the importance of the changes in liver enzyme activity, and differential diagnostic aspects of pregnancy complications associated with higher risks of maternal death (i.e., preeclampsia, acute fatty liver of pregnancy, HELLP syndrome etc.) are highlighted. Pharmacotherapy for ICP as well as obstetric management approaches including terms and methods of delivery are discussed considering recent domestic and foreign published data and guidelines provided by professional healthcare societies.*

**Keywords:** pregnancy, cholestasis of pregnancy, intrahepatic cholestasis, liver enzymes, treatment.

**For citation:** Kozlov P.V., Samsonova I.V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(4):274–279.

### ВВЕДЕНИЕ

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) (син.: холестатический гепатоз) — это обратимая форма холестаза, характерная для беременности и проявляющаяся интенсивным кожным зудом, повышением уровня желчных кислот в сыворотке крови и/или ферментов печени, со спонтанным разрешением в послеродовом периоде (как правило, в течение 2–6 нед.) при отсутствии альтернативных причин. ВХБ осложняет течение 0,7% всех беременностей в мультиэтнической популяции [1]. Патогенез ВХБ связан с генетическими, гормональными факторами, а также воздействием окружающей среды. Например, у женщин Индо-Азиатского и Пакистано-Азиатского регионов ВХБ

осложняет течение 1,2–1,5% беременностей, в Чили — 2,4%, в Скандинавских странах — 2,8%, а наибольшая частота ВХБ в мире наблюдается у беременных араукано-индейской народности. В странах Европы распространенность ВХБ составляет менее 1% [2].

Факторами риска развития ВХБ являются наследственность, хронические заболевания печени, в т. ч. гепатит С и желчнокаменная болезнь, прием медикаментов, многоплодная беременность, индуцированная беременность (экстракорпоральное оплодотворение) [3]. Наиболее значимыми факторами риска являются наследственная предрасположенность и ВХБ в анамнезе. В таких случаях частота развития ВХБ в последующие беременности составляет 45–90% [2].

## Диагностика ВХБ

Диагностика ВХБ основывается на анализе клинической картины, лабораторных и инструментальных исследованиях [4]. Критериями диагноза являются наличие кожного зуда (который не может быть объяснен другими причинами) и повышение уровня ферментов печени и желчных кислот в сыворотке крови. При ВХБ зуд возникает у 23% беременных, как правило, после 24 нед. и нередко в течение длительного времени остается единственным симптомом. Типичная локализация зуда — ладони, стопы, живот, где, как правило, выявляются расчесы. Интенсивность зуда возрастает в ночное время, поскольку процесс желчеобразования непрерывен, и в ночной период суток практически весь пул желчных кислот (около 4 г) остается в желчном пузыре. Это снижает качество жизни беременных. Зуд может появиться за несколько дней до изменений биохимических маркеров функции печени [5]. В 10% случаев наблюдается легкая желтуха за счет конъюгированного билирубина. Крайне редкими симптомами холестаза являются светлый стул (стеаторея) и темная моча. Однако ВХБ не является доминирующей причиной желтухи и зуда, и с целью исключения других причин необходимо проведение дополнительных исследований [4].

Ранними лабораторными (биохимическими) маркерами и основанием для постановки диагноза при бессимптомном течении ВХБ является повышение концентрации в сыворотке крови желчных кислот и/или ферментов печени, а в дальнейшем конъюгированного билирубина. У большинства беременных отмечается увеличение 1–2 ферментов печени [5]. *Уровень желчных кислот* является самым чувствительным маркером ВХБ и может повышаться до изменения других печеночных проб. Во время беременности уровень желчных кислот в сыворотке крови остается в пределах нормы для небеременных, но может несколько повышаться в III триместре за счет изменения метаболизма желчных кислот в результате высоких уровней циркулирующих эстрогенов и прогестерона и свидетельствовать о риске развития холестаза при нормальной беременности. Изолированное повышение сывороточного уровня желчных кислот и билирубина встречается редко, однако нормальные концентрации не исключают диагноз ВХБ. Оценка концентрации желчных кислот и ферментов печени должна проводиться с учетом референсных значений для беременных строго натошак, т. к. уровень желчных кислот в плазме крови значительно увеличивается после приема пищи. Верхняя граница физиологических значений печеночных проб у беременных на 20% ниже, чем у небеременных. Нормальными показателями биохимических параметров следует считать концентрацию желчных кислот <14 мкмоль/л, концентрацию аланинаминотрансферазы (АЛТ) <32 МЕ/л [4, 5].

## Дифференциальный диагноз ВХБ

Дифференциальный диагноз ВХБ необходимо проводить с кожными болезнями, в т. ч. экземой, атопическим дерматитом, пиодермией, фолликулитом и др.; осложнениями беременности: преэклампсией, HELLP-синдромом [H (hemolysis) — внутрисосудистый гемолиз, EL (elevated liver enzymes) — повышение печеночных ферментов, LP (low platelet count) — снижение уровня тромбоцитов], острой жировой дистрофией печени; желчнокаменной бо-

лезнью; гепатитами А, В, С; инфекционным мононуклеозом (вирус Эпштейна — Барр) и цитомегаловирусной инфекцией; первичным билиарным циррозом (антимитохондриальные антитела, антитела к гладкомышечным волокнам) (табл. 1) [6].

Отдельного рассмотрения заслуживают случаи лекарственного холестаза, встречающиеся с частотой от 1 случая на 10 000 до 1 случая на 100 000 пациентов, принимающих лекарства в терапевтических дозах (рис. 1) [5, 6].

Лекарственные поражения печени (ЛПП) могут быть обусловлены ингибированием экспрессии и/или функции гепатобилиарных транспортеров, приводящим к нарушению секреции желчи на гепатоцеллюлярном уровне, либо индукцией воспаления по типу идиосинкразии или гиперчувствительности на холангиоцеллюлярном уровне. Индивидуальная чувствительность к развитию холестаза под действием различных лекарственных препаратов может быть обусловлена генетически детерминированной экспрессией гепатобилиарных транспортеров и энзимов, участвующих в реакциях биотрансформации. ЛПП принято подразделять в зависимости от уровня повышения основных печеночных проб на гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные. Если уровень АЛТ повышен более чем в 5 раз от верхней границы нормы и индекс R (отношение АЛТ к щелочной фосфатазе (ЩФ))  $\geq 5$ , то следует предполагать гепатоцеллюлярное поражение печени. Повышение уровня ЩФ более чем в 2 раза и индекс  $R \leq 2$  свидетельствуют о холестатическом поражении печени. Доля холестатических поражений печени среди всех лекарственных гепатопатий составляет около 30%. Как правило, холестатические ЛПП протекают легче, чем гепатоцеллюлярные, но разрешаются значительно медленнее. При смешанном ЛПП отмечается одновременное повышение уровней АЛТ и ЩФ более чем в 2 раза от верхней границы нормы, а индекса R — от 2 до 5 [6].

При диагностированном ЛПП рекомендуется прекращение приема препарата и тщательное наблюдение за клинической симптоматикой и биохимическими показателями (III/C2). Применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и кортикостероидов при ЛПП часто бывает эффективно, однако доказательная база в виде контролируемых исследований отсутствует (III/C2) [6].

## Мониторинг холестаза беременных

При постановке диагноза ВХБ мониторинг концентрации печеночных ферментов и/или желчных кислот должно проводиться не реже 1 р./нед. до родоразрешения. В случаях персистирующего зуда и нормальных биохимических показателей необходимо проведение повторного анализа печеночных ферментов и желчных кислот не реже 1 р./нед. до появления патологических результатов или прекращения зуда [5]. Возвращение концентрации печеночных ферментов к нормальным значениям, вероятно, свидетельствует о неправильном диагнозе ВХБ.

## Клиническое значение и перинатальные риски при беременности, осложненной ВХБ

Развитие ВХБ связано с потенциальным риском преждевременных родов (4–12%), в первую очередь ятрогенных (7–25%), увеличением частоты кесарева сечения (с 10 до 36%), пассажа мекония (при доношенной бере-

**Таблица 1. Дифференциальная диагностика акушерских осложнений**

**Table 1. Differential diagnosis of obstetric complications**

| Признак<br>Parameter   | ВХБ<br>ICP  | Презклампсия<br>Preeclampsia  | HELLP-синдром<br>HELLP syndrome  | ОЖДП<br>AFLP   |
|--|---|---|--|--|
| Частота, %<br>Occurrence, %  | 0,1–1,0   | 6–9   | 0,2–0,6  | 0,005–0,01   |
| Начало<br>Start  | II–III триместр<br>II or III trimester  | II–III триместр<br>II or III trimester  | III триместр или после родов<br>III trimester or after childbirth  | –  |
| Наследственность<br>Inheritance  | Часто<br>Common   | Нет<br>No   | Нет<br>No  | Редко<br>Rarely  |
| Типичная клиническая картина<br>Typical clinical manifestations                      | Зуд, увеличение АЛТ, АСТ, ГГТ, желчных кислот<br>Itching, elevated fasting AST/ALT/GGT/bile acids   | Гипертензия, протеинурия, гиперферментемия, тромбоцитопения<br>High blood pressure, proteinuria, elevated enzymes, thrombocytopenia | Гемолиз, гиперферментемия, тромбоцитопения (часто <math><50 \times 10^9 / \text{мкл}</math>)<br>Hemolysis, elevated enzymes, thrombocytopenia (<math><50 \times 10^9 / \mu\text{л}</math>) | Печеночная недостаточность с умеренной желтухой, коагулопатия, энцефалопатия, гипогликемия<br>Liver failure, moderate jaundice, coagulopathy, encephalopathy, hypoglycemia |
| Билирубин<br>Bilirubin   | <math><5 \text{ мг/дл}</math> (<math><85 \text{ мкмоль/л}</math>)<br><math><5 \text{ mg/dl}</math> (<math><85 \text{ }\mu\text{mole/dl}</math>) | –   | В большинстве случаев <math><5 \text{ мг/дл}</math> (<math><85 \text{ мкмоль/л}</math>)<br>In most cases <math><5 \text{ mg/dl}</math> (<math><85 \text{ }\mu\text{mole/dl}</math>)        | Часто <math><5 \text{ мг/дл}</math> (<math><85 \text{ мкмоль/л}</math>)<br>Common <math><5 \text{ mg/dl}</math> (<math><85 \text{ }\mu\text{mole/dl}</math>)               |
| Инструментальное обследование<br>Instrumental tests                                  | Норма<br>Normal   | Задержка роста плода (в тяжелых случаях)<br>Delayed fetal growth (in severe cases)  | Инфаркты печени, гематомы<br>Liver infarct, hematoma   | Жировая инфильтрация печени<br>Fatty liver   |
| Материнская смертность, %<br>Maternal mortality, %                                   | 0   | <math><1</math>   | 1–25   | 7–18   |
| Перинатальная смертность, ‰<br>Perinatal mortality, ‰                                | 4–14  | 4–20  | 110  | 90–230   |
| Рецидив при последующих беременностях, %<br>Recurrences in subsequent pregnancies, % | 45–70   | –   | 4–19   | 20–70 (при мутации 3-гидроксиацил-коэнзим А-дегидрогеназы)<br>20–70 (in mutations of 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase)  |

**Примечание.** ОЖДП – острая жировая дистрофия печени, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза.

**Note.** AFLP – acute fatty liver of pregnancy, ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase, GGT – gamma-glutamyl transferase.

менности до 25–44,3% в сравнении с 7,6–12% в популяции, при недоношенной — до 18 при 3% соответственно) и послеродовых кровотечений (с 2 до 22%) [7, 8]. Риск перинатальных осложнений, в т. ч. преждевременных родов, мекониального пассажа и асфиксии плода, значительно повышается при раннем начале зуда (до 34 нед. беременности) и концентрации желчных кислот >40 мкмоль/л [9]. Так, частота мекониального пассажа возрастает линейно на 19,7% при увеличении концентрации желчных кислот на каждые 10 мкмоль/л и при концентрации желчных кислот >40 мкмоль/л составляет 10–44%. Риск мертворождения при развитии ВХБ составляет 0–11%, при этом более 70% случаев наблюдаются до 37 нед. беременности [7–10]. Достоверные биохимические критерии и специфические методы антенатального мониторинга плода, прогнозирующие мертворождение, отсутствуют. Гибель плода при ВХБ, как правило, внезапная и не имеет связи с критериями плацентарной недостаточности, в т. ч. с задержкой роста плода, маловодием и патологическими параметрами доплерометрии.



**Рис. 1. Лекарственные препараты, вызывающие холестаз**  
**Fig. 1. Drugs provoking cholestasis**

*Мониторинг состояния плода* включает субъективную оценку шевеления плода, данные ультразвуковой эхографии, кардиотокографии (КТГ), амниоскопии (с 36–37 нед. при установленном диагнозе ВХБ). Прогностическая ценность ультразвуковой эхографии и КТГ в отношении оценки состояния плода и перинатального исхода при холестазах слабая [11].

## РОДРАЗРЕШЕНИЕ ПРИ ВХБ

При ВХБ показана дородовая госпитализация в 36 нед. с целью решения вопроса о времени и методе родоразрешения, в т. ч. об индукции родов. Доказательных данных о необходимости досрочного родоразрешения при ВХБ нет, однако существует практика индукции родов при тяжелых формах холестаза с выраженной гиперферментемией и концентрацией желчных кислот  $>40$  мкмоль/л [5, 7]. При обсуждении вопроса о родоразрешении необходимо предупредить о невозможности точного прогнозирования перинатальных осложнений при ВХБ и целесообразности досрочного родоразрешения с целью снижения риска мертворождения. Также необходимо предупредить о риске проведения интенсивной терапии новорожденным. Так, частота госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных при досрочной индукции родов в 37 нед. составляет 7–11%, в 38 нед. — 6% и в 39 нед. — 1,5%. Решение о родоразрешении должно основываться не только на лабораторных результатах, но и на других факторах риска, т. к. сильной корреляции уровня печеночных ферментов и исхода для плода не выявлено. Принятие окончательного решения о времени и методе родоразрешения возможно только после полного информирования беременной о рисках для плода при индукции родов и возможном ухудшении состояния плода при пролонгировании беременности [5].

## ЛЕЧЕНИЕ

При развитии зуда или повышении уровня печеночных ферментов необходимо по возможности прервать медикаментозную терапию. В первую очередь исключаются медикаменты, часто вызывающие холестаз, в т. ч. эритромицин, амоксициллин + клавулановая кислота.

*Местное лечение.* Водорастворимые кремы и гели с ментолом временно уменьшают интенсивность зуда и безопасны при беременности. Однако доказательная база, подтверждающая их эффективность, отсутствует. Возможен кратковременный эффект.

### СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ

*Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)* уменьшает интенсивность зуда и нормализует функцию печени. УДХК замещает в желчи более гидрофобные эндогенные желчные кислоты и снижает их повреждающий эффект на мембраны гепатоцитов. УДХК обладает плейотропными свойствами, цитопротективным, антиоксидантным и антифибротическим эффектами, снижает восприимчивость гепатоцитов к воспалительным агентам и нормализует спектр липидов. Комбинация УДХК и витамина Е имеет цитопротективный и метаболический эффекты, способствует снижению скорости апоптоза, активности сывороточных трансаминаз, восстанавливает циркулирующий уровень адипонектина [12]. При холестерин-ассоциированной патологии били-

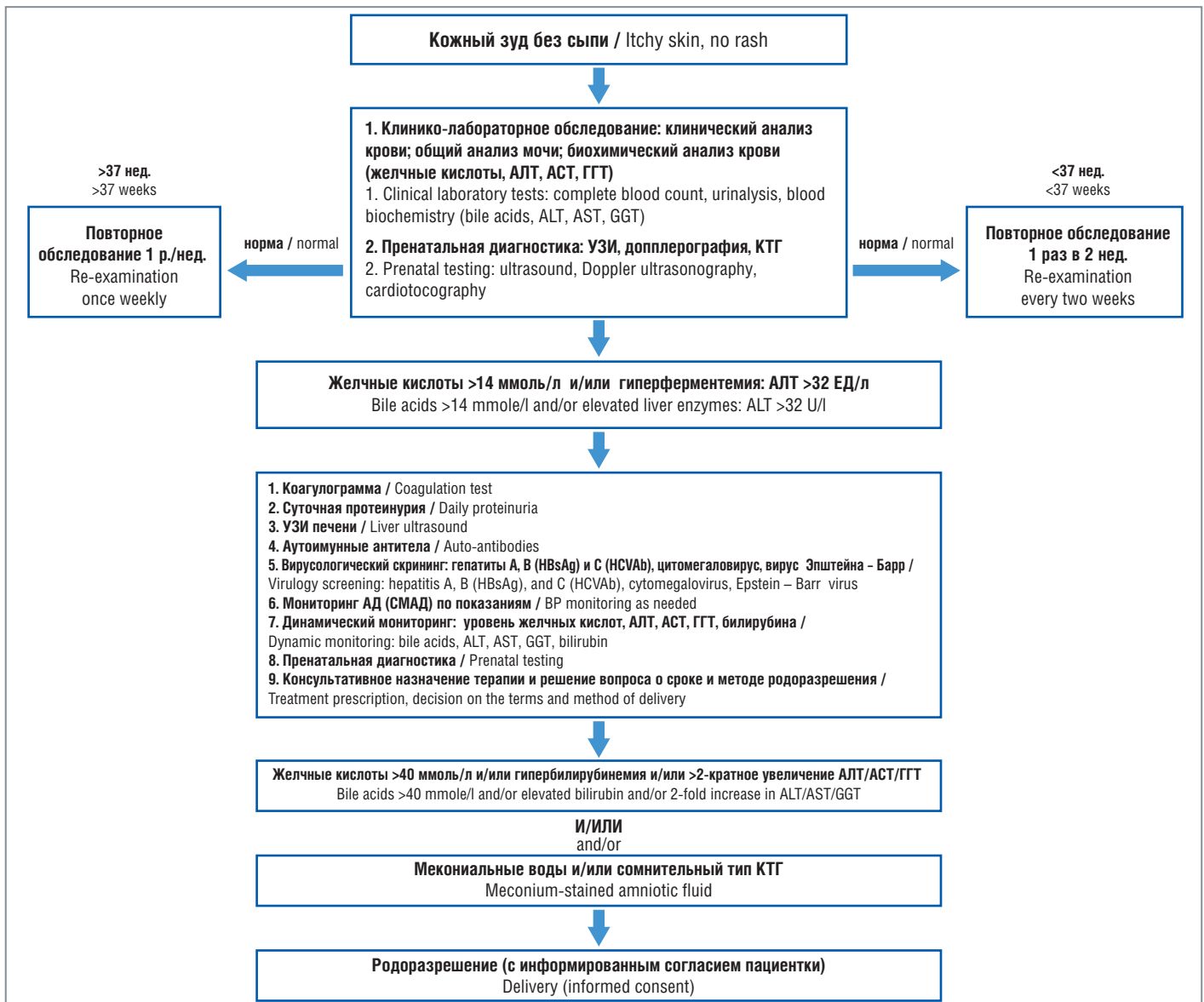
арного тракта, в т. ч. билиарном сладже, холецистолитиазе и холестерозе желчного пузыря, заместительная урсотерапия значительно снижает уровень холестерина и приводит к устранению билиарного сладжа. Для лечения клинически манифестных холестатических заболеваний печени у беременных УДХК применяется во II и III триместрах (I/V1). При ВХБ прием УДХК уменьшает выраженность зуда и концентрацию печеночных ферментов (I/V1) [6, 13, 14]. Однако достоверное снижение перинатальной смертности при применении УДХК отсутствует [15]. Рекомендованная доза составляет 10 мг на 1 кг массы тела в сутки. Начальная доза может составлять 1 г/сут (по 250 мг 4 раза) и быть увеличена до 1,5 г/сут. Принимать препарат целесообразно с приемом пищи или сразу после еды. Побочных эффектов применения УДХК у матерей и новорожденных не зафиксировано [16].

*Антигистаминные препараты* — блокаторы гистаминовых  $H_1$ -рецепторов — могут иметь положительный седативный эффект при приеме на ночь, но не оказывают существенного влияния на интенсивность зуда [16].

*Адеметионин* образуется из метионина в процессе АТФ-зависимой реакции, катализируемой метионин-аденозилтрансферазой, и участвует в биохимических реакциях трансметилирования, транссульфатирования, трансаминирования и декарбокислирования. Реакции метилирования необходимы для синтеза эндогенного фосфатидилхолина в гепатоцитах. В реакциях транссульфатирования адеметионин является предшественником цистеина, таурина, глутатиона. Адеметионин снижает токсичность желчных кислот в гепатоците, осуществляя их конъюгирование и сульфатирование. Конъюгация с таурином повышает растворимость желчных кислот и выведение их из гепатоцита. Процесс сульфатирования желчных кислот способствует их элиминации почками, облегчает прохождение через мембрану гепатоцита и выведение с желчью. Сульфатированные желчные кислоты защищают мембраны клеток печени от токсического действия нессульфатированных желчных кислот, в высоких концентрациях присутствующих в гепатоцитах при внутрипеченочном холестазах. В реакциях трансметилирования (85% которых протекает в печени) адеметионин является донором метильной группы для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот и белков. При ВХБ адеметионин снижает выраженность кожного зуда и концентрацию ферментов печени. Оказывает холеретическое и гепатопротективное действие, сохраняющееся до 3 мес. после прекращения лечения. Рекомендованная доза и режим введения адеметионина составляет 400–800 мг/сут (1–2 флакона) внутривенно в течение 2 нед. Поддерживающая пероральная терапия — 800–1600 мг/сут в течение 2–4 нед. [5, 16]. Препарат противопоказан в I и II триместрах беременности.

*Глюкокортикоиды* не являются препаратами терапии холестаза первой линии. Рандомизированные доказательные исследования эффективности препаратов отсутствуют. В некоторых исследованиях рекомендована схема применения дексаметазона по 10 мг перорально в течение 7 дней с перерывом в 3 дня [5, 16]. Использование преднизолона безопасно во II и III триместрах беременности и при лактации, однако при применении в I триместре увеличивается риск развития расщелины твердого неба у детей [6].

*Витамин К.* ВХБ возникает в результате сниженной абсорбции пищевого жира вследствие недостаточной секреции желчных кислот в ЖКТ и снижения формирования миелина. Увеличенная экскреция жира при ВХБ может быть



**Рис. 2.** Алгоритм тактики ведения беременности при холестазах беременных

**Fig. 2.** Pregnancy management algorithm cholestasis of pregnancy

субклинической (но с повышенным содержанием жира в кале) или клинической (стеаторея), что влияет на абсорбцию витамина К, который необходим для синтеза факторов II, VII, IX, X. У женщин с жировой мальабсорбцией, в первую очередь при обструкции желчевыводящих путей и заболеваниях печени, может наблюдаться дефицит витамина К. Водорастворимый витамин К (менадиона натрия бисульфит) может применяться при ВХБ и при увеличении протромбинового времени в дозе 5–10 мг/сут с 34 нед. беременности до родоразрешения с целью снижения риска послеродовых кровотечений более чем в 3 раза (III/C2), при этом необходимо соотнести пользу для матери и риск для плода [5, 6]. В случаях холестаза, стеатореи или доказанного низкого уровня жирорастворимых витаминов рекомендуется комплексное применение витаминов А, Е и К (III/C2) [6].

## ВЕДЕНИЕ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Снижение гиперферментемии после родов подтверждает диагноз ВХБ. Родильницам с ВХБ необходимо проведение биохимического анализа крови в течение 7–10 дней

после родов с целью подтверждения диагноза, а с целью оценки динамики снижения концентрации печеночных ферментов и/или желчных кислот — через 6 и 8 нед. после родов [5, 16]. Если после родов симптоматика не купируется (или прогрессирует), необходимо провести дифференциальную диагностику с другими хроническими заболеваниями печени, в т. ч. с первичным билиарным циррозом, первичным склерозирующим холангитом, хроническим гепатитом С, при которых кожный зуд может появиться на последних неделях беременности.

Родильницам с ВХБ целесообразно избегать эстрогенсодержащие методы контрацепции, которые провоцируют появление зуда у 10% женщин.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ввиду прогрессивного увеличения возраста беременных и сопутствующей экстрагенитальной патологии вопросы своевременной диагностики нарушений функции печени и желчевыводящих путей и рациональной акушерской тактики являются актуальными и требуют дифференциро-

ванного подхода. Некоторые осложнения беременности, в т. ч. преэклампсия, HELLP-синдром, нередко имеют неспецифические симптомы печеночной дисфункции. Таким образом, знание алгоритмов дифференциальной диагностики и акушерской тактики позволяет достоверно уменьшить риски материнской и перинатальной заболеваемости и смертности (рис. 2).

### Литература/References

1. Kenyon A.P., Tribe R.M., Nelson-Piercy C. et al. Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis. *Obstet Med.* 2010;3:25–29. DOI: 10.1258/om.2010.090055.
2. Williamson C., Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):120–133. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000346.
3. Bolukbas F.F., Bolukbas C.Y., Balaban H.I. et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Spontaneous vs in vitro Fertilization. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2017;7(2):126–129. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1232.
4. Wood A.M., Livingston E.G., Hughes B.L., Kuller J.A. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Review of Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Surv.* 2018;73(2):103–109. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000524.
5. Royal College of obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. RCOG: Green-top Guideline. 2011. (Electronic resource). URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg43>. Access date: 02.08.2019.
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению холестаза. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Российское общество по изучению печени. М.; 2013. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of cholestasis. Ministry of Health of the Russian Federation. Russian Gastroenterological Association. Russian Society for the Study of the Liver. М.; 2013 (in Russ.).]

7. Ovidia C., Seed P.T., Sklavounos A. et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet.* 2019;393(10174):899–909. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4.
8. Senocak G.N.C., Yilmaz E.P.T. Maternal and Fetal Outcomes in Pregnancies Complicated by Intrahepatic Cholestasis. *Eurasian J Med.* 2019;51(3):270–272. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2019.18447.
9. Lin J., Gu W., Hou Y. Diagnosis and prognosis of early-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;7:1–7. DOI: 10.1080/14767058.2017.1397124.
10. Li L., Chen Y.H., Yang Y.Y., Cong L. Effect of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy on Neonatal Birth Weight: A Meta-Analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018;10(1):38–43. DOI: 10.4274/jcrpe.4930.
11. Çelik S., Çalışkan C.S., Çelik H. et al. Predictors of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ginekol Pol.* 2019;90(4):217–222. DOI: 10.5603/GP.2019.0039.
12. Balmer M.L., Siergrist K., Zimmermann A., Dufour J.F. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2009;29;8:1184–1188. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02037.x.
13. Gurung V., Middleton P., Milan S.J. et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;24; (6): CD000493. DOI: 10.1002/14651858.CD000493.pub2.
14. Kong X., Kong Y., Zhang F. et al. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine (Baltimore).* 2016;95(40): e4949. DOI: 10.1097/MD.00000000000004949.
15. Chappell L.C., Bell J.L., Smith A. et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10201):849–860. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31270-X.
16. Bicocca M.J., Sperl J.D., Chauhan S.P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod. Biol.* 2018;231:180–187. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.10.041.

### Сведения об авторах:

<sup>1</sup>Козлов Павел Васильевич — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, врач высшей категории, ORCID iD 0000-0002-9916-6128;

<sup>2</sup>Самсонова Инна Владимировна — к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, врач высшей категории, ORCID iD 0000-0002-1228-1765.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

<sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3.

**Контактная информация:** Козлов Павел Васильевич, e-mail: [drkp@mail.ru](mailto:drkp@mail.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 21.08.2019.

### About the authors:

<sup>1</sup>Pavel V. Kozlov — MD, PhD, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0002-9916-6128;

<sup>2</sup>Inna V. Samsonova — MD, PhD, Deputy Head Doctor for Medical Work, ORCID iD 0000-0002-1228-1765.

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 52. 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.

**Contact information:** Pavel V. Kozlov, e-mail: [drkp@mail.ru](mailto:drkp@mail.ru). **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 21.08.2019.