

Клиника, диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных

Ю.Б. Успенская¹, А.А. Шептулин²

¹Кафедра акушерства и гинекологии № 1 и ²кафедра пропедевтики внутренних болезней
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

Clinical presentation, diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy

Yu.B. Uspenskaya¹, A.A. Sheptulin²

¹ Chair of obstetrics and gynecology No. 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель лекции. Познакомить врачей-гастроэнтерологов с современными взглядами на этиологию и патогенез *внутрипеченочного холестаза беременных* (ВХБ) и принятыми в настоящее время подходами к его диагностике и лечению.

Основные положения. Этиология и патогенез ВХБ связаны с нарушением обмена желчных кислот, обусловленным как гормональными факторами (повышением уровня эстрогенов и прогестерона), так и генетической предрасположенностью. Ведущими клиническими симптомами ВХБ являются кожный зуд и желтуха, возникающие преимущественно в третьем триместре беременности, а характерными изменениями лабораторных показателей являются увеличение уровня желчных кислот (более 10 мкмоль/л) и умеренное повышение активности трансаминаз. Тяжесть течения ВХБ и риск развития осложнений у матери и плода коррелируют со степенью повышения содержания желчных кислот.

Aim of the lecture. To present the modern concept of etiology and pathogenesis of the intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and the modern diagnostic and treatment approaches to gastroenterologists.

Summary. The etiology and pathogenesis of ICP are related to disorders of bile acid metabolism caused by hormonal factors (elevation of estrogen and progesterone levels) and genetic predisposition. The leading clinical signs of ICP include pruritus and jaundice that develop most commonly in the third trimester of pregnancy, and characteristic changes of laboratory scores: increase in bile acid level (over 10 $\mu\text{mol/l}$) and moderate elevation of transaminase activity. Severity of ICP and complication risk for mother and fetus correlate to the degree of bile acids elevation. The most effective agent for ICP treatment is ursodeoxycholic acid (UDCA).

Conclusion. Timely diagnostics of ICP and early UDCA administration, fetus condition control and early delivery

Успенская Юлия Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: jusp@mail.ru; 1199991, Москва, ул. Еланского, д.2, стр. 1.

Uspenskaya Yulia B. — MD, lecturer, Chair of obstetrics and gynecology No. 1, Sechenov University. Contact information: jusp@mail.ru; 119 9991, Moscow, Elanskogo St., 2, bld. 1.

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1.

Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld 1.

Поступила: 14.06.2017 / Received: 14.06.2017

Наиболее эффективным препаратом в лечении ВХБ является *урсодеоксихолевая кислота* (УДХК).

Заключение. Своевременная постановка диагноза ВХБ и раннее применение УДХК, контроль состояния плода и досрочное родоразрешение при тяжелых случаях ВХБ позволяют предотвратить развитие серьезных осложнений и добиться благоприятного течения исхода беременности.

Ключевые слова: беременность, внутрипеченочный холестаз, жёлчные кислоты, урсодеоксихолевая кислота.

at severe ICP cases allows to prevent development of serious complications and to achieve favorable pregnancy outcome.

Key words: pregnancy, intrahepatic cholestasis, bile acids, ursodeoxycholic acid.

Для цитирования: Успенская Ю.Б., Шептулин А.А. Клиника, диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2017; 27(4):96-101.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-96-101

For citation: Uspenskaya Yu.B., Sheptulin A.A. Clinical presentation, diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(4):96-101.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-96-101

Определение

Под *внутрипеченочным холестазом беременных* (ВХБ) [intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP] понимают холестатическое заболевание печени, возникающее при беременности, протекающее с кожным зудом, повышением уровня жёлчных кислот и трансаминаз и быстро спонтанно регрессирующее после родов.

Эпидемиология

Частота ВХБ в европейских странах колеблется в пределах 0,1–0,2%, повышаясь в скандинавских странах до 2%, и достигает в Южной Америке (Чили, Боливия) 9–16%. ВХБ является самым частым заболеванием печени у беременных и оказывается второй по частоте (после вирусного гепатита) причиной развития у них желтухи [1, 2, 3].

Этиология и патогенез

Причины и механизмы развития ВХБ остаются пока еще недостаточно изученными. Важная роль отводится увеличенной продукции эстрогенов и прогестерона во время беременности. Это подтверждается рецидивами ВХБ при повторных беременностях, более высокой частотой возникновения ВХБ при многоплодной беременности, а также у близнецов, у которых уровень данных гормонов бывает повышенным, выявленной способностью эстрогенов снижать активность *базолатерального транспортера жёлчных кислот* (NCTP) и *каналикулярного транспортера жёлчных кислот* (BSEP) и вызывать холестаз при приеме оральных контрацептивов, в состав которых они входят [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Метаболиты прогестерона также оказались способны тормозить активность BSEP. При этом

было показано, что высокий уровень сульфатированных метаболитов прогестерона при ВХБ наблюдается еще до возникновения клинических симптомов, и выявление их в высокой концентрации при беременности может служить предиктором высокого риска возникновения ВХБ, что позволяет отличить данное заболевание от обычного (доброкачественного) зуда беременных, при котором их уровень остается нормальным [7].

Большое значение в развитии ВХБ имеют генетические факторы. В частности, выявлены мутации гена ABCB4, кодирующего каналикулярный транспортный белок MDR3. В настоящее время идентифицировано около 10 различных гетерозиготных мутаций этого гена, ассоциированных с возникновением ВХБ, прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза III типа и *жёлчнокаменной болезни* (ЖКБ). Кроме того, обнаружены мутации гена ABCB11 (BSEP), связанные с развитием прогрессирующего семейного холестаза II типа и доброкачественного рецидивирующего холестаза II типа [8, 9]. Описан полиморфизм и других протеинов каналикулярной мембраны, ассоциированных с развитием ВХБ (в частности, ABCG2), некоторые варианты которого повышают риск развития ВХБ в 4 раза [10].

В последние годы установлена также возможная роль нарушенного метаболизма кортикостероидных гормонов в возникновении ВХБ [11].

Гистологическая картина

Морфологические изменения в печени при ВХБ характеризуются признаками умеренного центрлобулярного холестаза с расширением жёлчных капилляров и появлением в них жёлчных тромбов. При этом воспалительные и некробиотические изменения ткани печени отсутству-

ют, и нормальная гистологическая картина после родов быстро восстанавливается [5, 12].

Клиническая симптоматика

Клиническая картина ВХБ разворачивается обычно в третьем триместре беременности. Вместе с тем в последние годы все чаще наблюдается более ранняя манифестация его клинических проявлений: во втором и даже в первом триместрах беременности. Указанная тенденция прослеживается в группе пациенток, у которых беременность наступила после применения вспомогательных репродуктивных технологий и после индукции овуляции. По-видимому, это может быть связано как с более высоким уровнем эндогенных половых гормонов в первой половине беременности в результате их повышенной продукции под влиянием индукторов супероуляции (в том числе и на фоне увеличения частоты многоплодных беременностей), так и с широким назначением этой категории пациентов экзогенных гормонов (эстрогенов и прогестинов) с целью сохранения беременности [6].

Ведущим симптомом ВХБ служит кожный зуд, особенно выраженный в области ладонной поверхности кистей и подошвенной поверхности стоп, усиливающийся ночью, в ряде случаев очень мучительный и вынуждающий больных иногда первоначально обращаться к дерматологу [2, 12, 13]. Желтуха встречается у 10–20% больных с ВХБ. Она присоединяется через 1–4 недели после появления зуда, бывает, как правило, умеренно выраженной и может сопровождаться потемнением мочи, более светлой окраской кала, стеатореей. Другие симптомы (тошнота, рвота, снижение аппетита) наблюдаются редко. Печень остается нормальных размеров и плотности, селезенка не увеличивается.

Диагностика

Оценивая значимость биохимических показателей холестаза в диагностике ВХБ, нужно иметь в виду возможность изменения некоторых из них и при физиологически протекающей беременности, что обуславливается повышением уровня половых гормонов. К ним относятся двух-, трехкратное повышение уровня *щелочной фосфатазы* (ЩФ), холестерина, триглицеридов, факторов свертывания крови, снижение содержания гемоглобина, общего белка, альбумина, антитромбина III и мочевины. Важно, однако, что уровень билирубина, активность трансаминаз, показатели протромбинового времени в таких случаях не превышают норму. Повышение уровня билирубина (обычно до 5–6 норм) и γ -глутамилтранспептидазы наблюдается лишь у 10–25% с ВХБ. Активность транс-

аминаз, преимущественно *аланиновой* (АлАТ), возрастает умеренно (в 2–10 раз). При наличии стеатореи нарушается всасывание жирорастворимых витаминов (прежде всего витамина К), что сопровождается снижением уровня протромбина и увеличением протромбинового времени [2, 3, 6, 14].

Самым надежным биохимическим маркером ВХБ служит повышение (иногда в 10–30 раз) уровня желчных кислот (в большей мере холевой), что приводит к увеличению (более чем в 1,5 раза) индекса, характеризующего соотношение холевой и деоксихолевой кислот (в норме оно составляет 1,5:1 и может повышаться при ВХБ до 4:1). Обычно при беременности концентрация желчных кислот в сыворотке крови изменяется мало (возрастает максимально до 6,7 мкмоль/л при верхней границе нормы до 5,5 мкмоль/л). При ВХБ диагностически значимым является повышение их уровня выше 10 мкмоль/л [2, 3, 6, 12, 14, 15].

В литературе описана возможность бессимптомного течения ВХБ [16]. Однако авторы рассматривают такое течение не как самостоятельный вариант ВХБ, а как особую нозологическую форму — «бессимптомную гиперхоланемию беременных» (*asymptomatic hypercholanemia of pregnancy*) ([17, 18].

Дифференциальный диагноз

Обнаружение у больных ВХБ во многих случаях не вызывает значительных затруднений, особенно при рецидивирующем характере заболевания и семейном анамнезе холестаза в период беременности. Тем не менее, постановка этого диагноза предполагает исключение других заболеваний, протекающих с картиной холестаза или клиническими симптомами ВХБ [1].

При наличии изолированного зуда и отсутствии биохимических маркеров холестаза следует исключить кожные заболевания, зуд беременных, аллергические реакции, гематологические заболевания. При обнаружении биохимических маркеров поражения печени следует проводить дифференциальный диагноз в первом триместре — с поражением печени при неукротимой рвоте беременных, в третьем триместре — с острой жировой дистрофией печени, HELLP-синдромом (синдром, характеризующийся гемолизом [*Hemolysis*], повышением уровня печеночных ферментов [*Elevated Liver enzyme levels*] и снижением содержания тромбоцитов [*Low Platelet count*], преэклампсией. Во всех триместрах необходимо считаться с возможностью наличия у больных вирусных и лекарственных гепатитов. Механическая желтуха при ЖКБ исключается на основании клинической картины, а также данных лабораторных и инструментальных исследований.

Наибольшую сложность представляет собой дифференциальный диагноз ВХБ с хроническими холестатическими заболеваниями печени: *первичным билиарным холангитом* (ПБХ, прежнее название – первичный билиарный цирроз) и *первичным склерозирующим холангитом* (ПСХ). При этом важно помнить, что ПБХ может впервые манифестироваться клинически именно во время беременности. Иногда лишь отсутствие регресса клинических и биохимических признаков холестаза после родов заставляет пересмотреть первоначальный диагноз ВХБ в пользу ПБХ или ПСХ [5, 6, 13, 19].

Течение болезни

Прогноз ВХБ для матери чаще всего бывает благоприятным. Все клинические и лабораторные проявления ВХБ исчезают в первые 1–2 недели после родов, хотя нарушение всасывания витамина К с последующей гипопротромбинемией, обусловленное стеатореей, может стать в ряде случаев причиной кровотечений в послеродовом периоде. Риск развития рецидивов ВХБ при повторных беременностях остаётся высоким и достигает 60–70% [2, 6, 8].

Течение ВХБ может сопровождаться повышенным риском возникновения осложнений как у матери, так и у плода. К ним относятся: возможность преждевременных родов (20–60%), внутриутробная гипоксия плода (27%) и развитие у него синдрома дыхательных расстройств (22–41%), появление мекония в околоплодных водах, низкие показатели по шкале Апгар у новорожденных. Риск перинатальной смертности при ВХБ составляет 1–2%, но может достигать 10% [1, 2, 3, 6].

Тяжесть течения ВХБ коррелирует с концентрацией жёлчных кислот. При уровне жёлчных кислот <40 мкмоль/л течение ВХБ чаще всего бывает легким. Повышение их уровня >40 мкмоль/л значительно снижает качество жизни больных и увеличивает риск развития у матери и плода различных осложнений (преждевременные роды, мекониальные околоплодные воды, асфиксия плода) [1, 2, 20, 21]. Кроме того, риск появления мекония в околоплодных водах коррелирует с высоким уровнем АлАТ, ЩФ, прямого билирубина [22].

К факторам, вызывающих при ВХБ осложнения у плода, могут быть отнесены повреждающее воздействие жёлчных кислот на плаценту с развитием в ней нарушений перекисного окисления липидов и усилением процессов апоптоза, способность избытка жёлчных кислот вызывать у плода тяжелые нарушения сердечного ритма вплоть до внезапной смерти, снижение уровня кортизола, неблагоприятное влияние высокого уровня жёлчных кислот на легочную ткань плода и продукцию сурфактанта [6].

Примерно у 20% больных с ВХБ развивается ЖКБ [2]. Кроме того, имеются данные, что у женщин с ВХБ чаще впоследствии отмечаются холангит, билиарный панкреатит, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиоцеллюлярная карцинома [11].

Лечение

Препаратом выбора в лечении ВХБ в настоящее время является *урсодеоксихолевая кислота* (УДХК), которая назначается из расчета 10–15 мг/кг массы тела с момента постановки диагноза ВХБ и до момента родоразрешения и оказывается эффективной у 67–80% больных. При необходимости доза препарата может быть повышена до 20–25 мг/кг массы тела [13, 14]. Метаанализ *9 рандомизированных контролируемых исследований* (РКИ) со сравнительной оценкой результатов применения УДХК, холестирамина, дексаметазона, S-аденозил-L-метионина и плацебо показал, что наибольшая эффективность в отношении нормализации функции печени, уменьшения кожного зуда была отмечена при назначении УДХК. Применение УДХК способствовало также улучшению прогноза для плода, выражавшемуся в снижении случаев преждевременных родов, респираторного дистресс-синдрома плода, а также числа случаев госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии. Был отмечен высокий профиль безопасности применения УДХК как в отношении матери, так и плода [23].

Благоприятное влияние УДХК на состояние печени при ВХБ реализуется посредством холеретического, цитопротективного, антиапоптотического, гипохолестеринемического эффектов. Гидрофильная УДХК уменьшает энтерогепатическую циркуляцию токсичных гидрофобных жёлчных кислот и предупреждает их повреждающее воздействие на мембраны гепатоцитов и эпителий жёлчных протоков. Кроме того, УДХК предотвращает неблагоприятное воздействие жёлчных кислот на структуры плаценты и снижает маточно-плацентарный транспорт жёлчных кислот [24]. Американским Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) УДХК отнесена к категории безопасности В (отсутствие доказательств риска назначения во время беременности).

Опубликованный недавно мета-анализ 12 РКИ, включавших 662 пациента с ВХБ, показал, что УДХК уменьшала выраженность зуда, уровень АлАТ, жёлчных кислот, частоту преждевременных родов и проявления респираторного дистресс-синдрома у плода, повышала показатели шкалы Апгар у новорожденных. Значимых побочных эффектов у матери и плода в данных иссле-

дованиях отмечено не было [25]. Показано, что предиктором хорошего ответа на лечение УДХК и исчезновения зуда служит высокий уровень АлАТ до начала лечения (>175 ЕД/л). При этом наличие или отсутствие у больных ВХБ мутации гена ABCB4 не были ассоциированы с характером ответа на лечение УДХК [26].

Из всех препаратов УДХК предпочтительным для беременных является Урсофальк, который является референтным для УДХК в Европе. Большинство клинических исследований УДХК в период беременности проводилось именно с Урсофальком, в которых была подтверждена его эффективность и безопасность. Другие препараты УДХК, несмотря на подтвержденную биоэквивалентность, могут иметь различия, как по эффективности действия, так и по побочным реакциям.

Дексаметазон, назначаемый коротким курсом (7 дней), ускоряет созревание легочной ткани, но в значительно меньшей степени, чем УДХК, уменьшает кожный зуд и снижает активность трансаминаз, в связи с чем он не рассматривается в настоящее время как препарат выбора [3, 14].

S-аденозил-L-метионин (адеметионин) менее эффективен в лечении ВХБ, чем УДХК, но может применяться в сочетании с ней. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, включивших 311 пациенток с ВХБ,

показал, что УДХК более значительно, чем адеметионин, уменьшала выраженность кожного зуда, уровень общих желчных кислот и активность АлАТ, а также частоту преждевременных родов. Комбинация адеметионина и УДХК в большей степени снижала уровень общего билирубина, активность АсАТ и частоту преждевременных родов по сравнению с монотерапией обоими препаратами [27].

Что касается ведения беременности при ВХБ, то при легком течении возможно ожидание ее естественного окончания, при тяжелом течение показано досрочное родоразрешение на сроках 36–38 недель, а при витальных показаниях, связанных с угрозой жизни плода, – и в более ранние сроки [2, 3, 6]. Учитывая повышенный риск развития послеродовых кровотечений, связанный с нарушением усвоения витамина К, перед родами и в раннем послеродовом периоде в комплексную терапию включается парентеральное введение препаратов витамина К [6].

Таким образом, своевременная постановка диагноза ВХБ, динамическое наблюдение за состоянием матери и плода, раннее назначение УДХК, позволяет предотвратить серьезные осложнения у матери и плода, обеспечить нормальное течение беременности и ее благоприятный исход.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Keitel V., Dröge C., Stepanow S. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): case report and review of the literature. *Z. Gastroenterol* 2016; 54: 1327-33.
2. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыводительной системы (пер. с нем.). М. «МЕДпресс-информ» 2009 [Gerok V., Blum H.E. Liver disease and a bile excretory system (German transl.). М «Medpress-inform», 2009].
3. Maier K.P. Hepatitis – Hepatitisfolgen. 6. Auflage. Bern, Hans Huber Verlag 2010.
4. Бурков С.Г., Положенкова Л.А. Болезни органов пищеварения и беременность // Руководство по гастроэнтерологии (под ред. Ф.И. Комарова и А.Л. Гребенева). М., 1996, т.3.: 677-701 [Burkov S.G., Polozhenkova L.A. Digestive diseases and pregnancy// Gastroenterology: the guide (under ed.: F.I. Komarov and A.L. Grebenev). М, 1996, vol.3.:677-701].
5. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Практическая гепатология. Рига, «Звайгзне», 1984 [Bluger A.F., Novitsky I.N. Practical hepatology. Riga, «Zvaygzne», 1984].
6. Успенская Ю.Б., Гончаренко Н.В. Современное состояние проблемы холестаза у беременных. Проблемы женского здоровья 2017 (3): 70-7 [Uspenskaya Yu.B., Goncharenko N.V. Cholestasis of pregnancy: State-of-the-art. Problemy zhenskogo zdorovya; 2017 (3):70-77].
7. Abu-Hayyeh S., Ovdia C., Lieu T.M. et al. Prognostic and Mechanistic Potential of Progesterone Sulfates in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Pruritus Gravidarum. *Hepatology* 2016; 63 (4): 11287-298.
8. Floreany A., Carderi L., Paternoster D. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2006; 23 (11): 1649-53.
9. Jacquemin E., De Vree J.M., Cresteil D. et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001; 120 (6): 1448-58.
10. Sookofan S., Castano G., Burgueno A. et al. Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2008; 48:125.
11. Pařízek A., Hill M., Dušková M. A comprehensive evaluation of steroid metabolism in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *PLoS ONE* 2016; 11 (8): e0159203. Doi: 10.1371/journal.pone.0159203.
12. Kuntz E., Kuntz H.D. *Hepatology: principles and practice.* Springer Verlag. Berlin-Heidelberg-NewYork 2002.
13. Riely C.A., Davila R. Pregnancy-related hepatic and gastrointestinal disorders. In: Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathology, diagnosis, management [ed. by M. Feldman, L.S. Friedman, Sleisenger M.H.]. 7th ed. 2002.
14. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. М., «МЕДпресс-информ», 2-е изд. 2017 [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Zharkova M.S. et al. Diagnostic

- and treatment algorithm in hepatology. М, «Medpress-inform», 2nd ed., 2017].
15. *Pařízek A., Šimják P., Černý A.* Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Hepatol* 2016; 15 (5):757-61.
 16. *Feng D., He W.* Asymptomatic elevated total serum bile acids represent ting an unusual form of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2016; 134 (3):343-4.
 17. *Feng D., Yang X.J.* A clinical dilemma: pregnancy with asymptomatic elevated total serum bile acid levels. *J Obstet Gynecol* 2014.; 34 (5):444-5.
 18. *Pascual M., Serrano M.A., El-Mir M.Y., et al.* Relationship between asymptomatic hypercholanemia of pregnancy and progesterone metabolism. *Clin.Sci (Lond)* 2002;102 (5):587-93.
 19. *Лейшнер У.* Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. М., Анахарсис, 2005 [*Leyshner U.* Autoimmune liver diseases and overlap syndrome. М, Anakharsis, 2005].
 20. *Lee R.H., Kwok K.M., Ingles S., et al.* Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am.J. Perinatol* 2008; 25:341-5.
 21. *Glantz A., Marshall H.U., Mattsson L.A.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complications rates. *Hepatology* 2004; 40(2):467-74.
 22. *Estu M.C., Frailuna M.A., Otero C. et al.* Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. *PLoS ONE* 2017; 12(4): e0176504.
 23. *Bacq Y., Sentilhes L., Reyes H.B. et al.* Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2012; 143 (6): 1492-501.
 24. *Serrano M.A., Macias R.I., Vallejo M. et al.* Effect of ursodeoxycholic acid on the impairment induced by maternal cholestasis in the rat placentas-maternal liver tandem excretory pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 515-24.
 25. *Kong X., Kong X., Zhang F.* 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.
 26. *Bacq Y., Le Besco M., Lecuyer A.-I.* Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment. *Dig Liver Dis* 2017; 49:63-9.
 27. *Zhang Y., Lu L., Victor D.M., et al.* Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Hepat Mon* 2016; 16 (8):e38558.