

## ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ У БЕРЕМЕННЫХ

Машарова А. А.<sup>1</sup>, Еремина Е. Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

<sup>2</sup> ГОУВПО Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарева, г. Саранск

Еремина Елена Юрьевна

430011, Саранск, ул. Степана Разина, д. 23

Тел.: 9 (093) 276 263

E-mail: eeu61@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные о распространенности, клинике, методах диагностики и лечения внутрипеченочного холестаза беременных, а также о тактике ведения беременных с внутрипеченочным холестазом.

**Ключевые слова:** внутрипеченочный холестаз; беременность; диагностика, лечение.

### SUMMARY

The article includes the contemporary information about prevalence, clinical history, the methods of diagnostics and treatment of the intraliver pregnancy cholestasis, and about the tactics of the supervision of the pregnant women with intraliver cholestasis.

**Keywords:** intraliver cholestasis; pregnancy; diagnostics; treatment.

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) — одно из наиболее частых заболеваний печени, обусловленных патологией беременности (синонимы: зуд беременных, холестатическая желтуха, идиопатический внутрипеченочный холестаз, гепатоз беременных). Симптомы ВХБ в 1883 году первым описал Ф. Алфелд, а более подробно его охарактеризовали в 1954 году А. Сванборг и Л. Торлинг. Распространенность ВХБ составляет приблизительно 1 случай на 500 беременных, определяется географическими, этническими различиями и колеблется от 0,1 до 3% случаев среди беременных в Европе, Северной Америке и Австралии и от 9,2 до 24% — в южноамериканских странах [1; 2]. Наибольшая частота ВХБ в Европе описана в скандинавских странах и в Средиземноморье (1–3%) [3].

ВХБ может развиваться на любом сроке беременности, но чаще в III триместре, когда особенно высока концентрация эстрогенов в крови [1; 4]. В некоторых случаях кожный зуд, являющийся основным симптомом патологии, появляется уже на сроке 6–12 недель [5]. Появление зуда ранее III триместра наблюдается обычно у женщин, имеющих признаки ВХБ во время предыдущих беременностей или же применявших гормональные контрацептивы. Факторами риска развития ВХБ являются многоплодная беременность, отягощенный семейный анамнез (в 40–45% случаев), наличие признаков холестаза во время предыдущей

беременности или при приеме оральных гормональных контрацептивов [6; 7]. Если во время первой беременности женщина заболевает ВХБ, то вероятность его повторения при последующих беременностях составляет 45–70%. В то же время ВХБ может развиваться после нескольких беременностей с нормальным течением [4]. ВХБ наследуется по аутосомно-доминантному типу, чаще встречается среди женщин, матери или сестры которых перенесли это заболевание. Связь ВХБ с многоплодной беременностью, при которой риск ВХБ возрастает в 5 раз [7], объясняется большей, чем при одноплодной беременности, продукцией половых гормонов [6].

Предполагается влияние сезонных факторов на частоту развития ВХБ. Так, в Финляндии и Швеции замечено, что зимой ВХБ болеет больше женщин, чем летом [3], однако пока этому не найдено научного обоснования. Большинство исследователей считают, что развитие ВХБ не зависит от возраста женщины. Это относится как к первой, так и к повторным беременностям. Однако имеются данные о том, что риск его возникновения у беременных старше 30 лет выше, чем у женщин моложе 30 лет [1; 4].

Исходя из разноречивости имеющихся данных, следует признать, что на сегодняшний день этиология и патогенез ВХБ изучены недостаточно [1]. Наиболее распространены гормональная и генетическая теории развития ВХБ, согласно которым в основе патологии лежит, во-первых, генетическая

предрасположенность к необычной холестатической реакции на продуцируемые во время беременности эстрогены и прогестерон [8], а во-вторых, нарушение метаболизма эстрогенов в печени, которые снижают образование и выделение желчи [4]. Установлено, что при ВХБ уровень конъюгированных эстрогенов в сыворотке крови повышен, а экскреция их с желчью и мочой снижена. Эта точка зрения подтверждается данными о частом развитии ВХБ на фоне гиперэстрогении при многоплодной беременности [4]. Имеются работы, авторы которых связывают развитие патологии с повышением секреции прогестерона и плацентарных гормонов [9; 10]. В пользу роли гормональных факторов свидетельствует развитие ВХБ в период наивысшей гормональной активности; исчезновение симптомов ВХБ после рождения ребенка; рецидивы кожного зуда при повторных беременностях, а также в связи с менструациями и приемом эстрогенов; более частое развитие у женщин, применявших до беременности пероральные контрацептивы [8; 11]. Продемонстрирована генетическая гетерогенность ВХБ [8; 12]. Не исключается связь развития ВХБ с острой или хронической инфекцией, в том числе вирусными гепатитами С, В, цитомегаловирусной и аденовирусной инфекцией [13]. Изучается роль дефицита витамина D [14]. В ряде работ отмечают похожие иммунологические изменения при ВХБ и вирусном гепатите. Однако эти данные требуют дальнейшего изучения.

В основе формирования клинических и лабораторных проявлений ВХБ лежат три основных фактора [7; 15]: избыточное поступление желчи в кровь и ткани, уменьшение количества или отсутствие желчи в кишечнике, воздействие компонентов желчи и ее токсических метаболитов на печеночные клетки и их мембраны.

Заболевание обычно начинается на 28–30-й неделе беременности с появления генерализованного кожного зуда туловища и конечностей [3]. Зуд характеризуется изменчивостью, часто усиливается ночью, нарастает к концу беременности и исчезает в первые 2 недели после родов [16]. У 20–25% пациенток на фоне кожного зуда появляется желтуха, которая сопровождается потемнением мочи и посветлением кала [17]. При этом общее состояние беременной не нарушается в противоположность острому вирусному гепатиту. Характерны симптомы, связанные с билиарной недостаточностью и нарушением всасывания жиров: стеаторея, похудание, дефицит жирорастворимых витаминов [18]. При длительно существующем ВХБ может возникнуть дефицит кальция, витамина D с оссалгиями, проксимальной миопатией и остеопорозом. Дефицит витамина E проявляется мышечной слабостью и мозжечковой атаксией, витамина А — «куриной слепотой», гиперкератозом кожи, ксерофтальмией и кератомалицией, витамина К — геморрагическим синдромом и гипопротромбинемией. После родов все симптомы витаминдефицитных состояний постепенно регрессируют. В более тяжелых случаях беременных

беспокоят слабость, сонливость, раздражительность, нарушения сна, тупые боли в правом подреберье, рвота, стойкие запоры, мучительная изжога, интенсивность которой нарастает с увеличением срока беременности [19]. Возможно развитие симптомов диспепсии — тошноты, тяжести в эпигастральной области после еды, чувства быстрого насыщения. При осмотре отмечают желтушность кожи и видимых слизистых оболочек, следы от расчесывания. Размеры печени и селезенки не изменяются. При отсутствии адекватной терапии могут постепенно нарастать явления энцефалопатии.

Диагноз ВХБ ставится на основании клинико-анамнестических, биохимических данных и результата УЗИ. В анализах крови у пациенток с ВХБ наблюдается значительное увеличение концентрации желчных кислот, что может быть первым и единственным патологическим изменением при ВХБ. В 7–10 раз возрастает уровень сывороточной щелочной фосфатазы (ЩФ), в 2–5 раз — прямого билирубина,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), повышается уровень холестерина, триглицеридов, активность трансаминаз нормальная или умеренно повышена, хотя иногда может повышаться значительно [4; 20; 21]. Считается, что повышение активности трансаминаз коррелирует с тяжестью ВХБ [1]. Косвенные признаки ВХБ, такие как расширение внутривенных желчных ходов и изменение акустической плотности печени, могут быть выявлены при проведении УЗИ печени и желчевыводящей системы.

Характерным для ВХБ является нарастание уровня трансаминаз на 1–2-е сутки после родов, связанное с усилением цитолиза на фоне гиперэстрогении. Усиление цитолиза после родов на фоне дефицита витамина К может привести к развитию или манифестации коагулопатии, которая проявляется нарастанием протромбинового времени и АЧТВ. Все биохимические изменения обычно нормализуются через 2–6 недель после родов: к 14–15-м суткам после родов постепенно снижается уровень трансаминаз, а к концу 1-го месяца — уровень холестерина и ЩФ. Тем не менее и через 1 год после родов у некоторых женщин уровень холестерина и ЩФ находится на верхних границах нормы или слегка повышен, может отмечаться умеренная гипербилирубинемия.

Дифференциальная диагностика ВХБ проводится с широким спектром заболеваний — с острыми и хроническими гепатитами вирусной и иной этиологии, цитомегаловирусной инфекцией, инфекционным мононуклеозом, желчнокаменной болезнью, холангиоцеллюлярным раком, острой жировой печеню беременных, первичным билиарным циррозом печени и первичным склерозирующим холангитом, заболеваниями кожи и аллергическими реакциями, протекающими с зудом, а также с гестозом второй половины беременности и наследственными заболеваниями печени (болезнью Вильсона — Коновалова, гемохроматозом, дефицитом  $\alpha_1$ -антитрипсина) [9; 22]. Если клиническая симптоматика у беременной прогрессирует, появляются рвота, симптомы

энцефалопатии, печеночной и почечной недостаточности, повышается активность печеночных ферментов, следует предположить наличие острой жировой печени беременных, начать неотложное лечение и провести экстренное родоразрешение [13]. В тех случаях, когда зуд не исчезает после родов, следует заподозрить первичный билиарный цирроз печени и исследовать сыворотку крови беременной в динамике на активность ЩФ, ГГТП, уровень антимитохондриальных и антинуклеарных антител.

ВХБ в большинстве случаев относительно не опасен для матери и ребенка. Однако кожный зуд, особенно в ночное время, может привести к расстройству сна, а анорексия и тошнота — к нарушению питания и снижению массы тела беременной. У 20% женщин с ВХБ развиваются послеродовые кровотечения вследствие дефицита витамина К и нарушения синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания [14; 15]. В послеродовой период у женщин, перенесших ВХБ, повышен риск формирования, клинического манифестирования или прогрессирования билиарной патологии (холецистита, билиарного сладжа, желчнокаменной болезни), более часто встречаются воспалительные послеродовые заболевания, в основном инфекции мочевыводящих путей. Имеются данные о том, что около 50% всех беременных с диагностированной инфекцией мочевыводящих путей страдают ВХБ. У пациенток, перенесших ВХБ, в последующем значительно чаще развиваются гепатит С, стеатогепатит и панкреатит. Риск сочетанных поражений печени у этой категории пациенток также более высокий, чем в популяции.

Исследования А. М. Germain и соавт. [23], А. Roronen [7] свидетельствуют о том, что избыточное количество желчных кислот в крови беременной с ВХБ может стимулировать выделение простагландинов, повышать чувствительность миометрия к окситоцину и его контрактильность, что в 12–44% случаев вызывает преждевременные роды [1; 17].

ВХБ может способствовать ухудшению состояния плода (гипоксии, недоношенности, низкому весу при рождении, патологии печени, развитию респираторного дистресс-синдрома в 10–44% случаев) или даже его гибели в 1–3% случаев [1; 7]. Механизм токсического воздействия холемии на плод до сих пор окончательно неясен. Его связывают с нарушением плацентарного клиренса фетальных желчных кислот и их отложением в печени плода [7; 20]. Делается предположение, что при наличии ВХБ в результате отека трофобластов ухудшается сцепление плаценты со стенкой матки. Согласно другой гипотезе [2; 20], высокие (свыше 10 ммоль/л) уровни желчных кислот у женщин с ВХБ изменяют действие фосфолипазы А<sub>2</sub> в альвеолах младенцев, что приводит к несостоятельности сурфактанта и развитию респираторного дистресс-синдрома у новорожденных.

При ведении беременных с ВХБ и определении вида родоразрешения следует исходить из того факта, что состояние и возможность гибели плода напрямую не зависят от тяжести заболевания. В этой

связи большинство клиницистов во многих странах предпочитают выжидательную тактику родоразрешения с тщательным наблюдением за беременной, начиная с 34-й недели (еженедельный мониторинг уровня желчных кислот, трансаминаз, билирубина, ЩФ, ГГТП, а также других показателей, характеризующих функциональное состояние печени) [1; 20]. При появлении негативной тенденции проводится стимуляция родов. Считается, что такая тактика способствует снижению риска гибели плода [24]. Однако имеются и другие данные: Y. Vasq [25] отмечает, что пассивное наблюдение за беременной до родов не предохраняет плод от возможного летального исхода.

Беременную с ВХБ необходимо тщательно инструктировать о симптомах преждевременных родов. Начиная с 26–28 недель, рекомендуется обращать внимание на признаки повышения сократительной активности матки (напряжение матки, тянущая, схваткообразная боль внизу живота). Каждые 3–4 недели с помощью УЗИ оценивается гестационный возраст и развитие плода.

Оптимальный срок родоразрешения пациенток с ВХБ на сегодняшний день не определен. Т. Puhl, U. Beuers [1] и F. Lammert и соавт. [4] рекомендуют родовозбуждение на сроке 38 недель с предварительной оценкой зрелости легких плода путем исследования околоплодных вод. Но при тяжелом холестазах, протекающем с интенсивной желтухой, выраженными биохимическими изменениями крови, родоразрешение может быть проведено уже в 36 недель [16]. Другие авторы [24], напротив, считают, что досрочное родоразрешение следует проводить лишь при появлении признаков гипоксии плода. Роды через естественные родовые пути при ВХБ не противопоказаны. Кесарево сечение этой категории беременных может быть выполнено в связи с угрожающей или начавшейся асфиксией плода.

**Лечение беременных с ВХБ** направлено на ликвидацию симптомов холестаза — уменьшение кожного зуда, желтухи, уровня ЩФ, билирубина, желчных кислот в сыворотке крови, которые способны оказывать патологическое воздействие на организм плода. Эффективное лечение холестаза позволяет пролонгировать беременность и уменьшить риск внутриутробной гибели плода.

Женщинам с ВХБ рекомендуется полноценное 4–5-разовое питание с ограничением содержания жиров, острой, жареной пищи, с обогащением рациона белком (до 120 г/сут), липотропными ферментами (овсяная и гречневая каши, творог), витаминами группы В, жирорастворимыми витаминами, линолевой и фолиевой кислотами, пищевыми волокнами (например, эубикор по 1–2 пакетика 3 раза в день курсами или в течение всего периода беременности). Эубикор обладает комплексным позитивным действием на организм беременной.

Являясь энтеросорбентом, он также нормализует функционирование билиарного тракта, снижает литогенность желчи, связывает и выводит из кишечника токсичные желчные кислоты, холестерин и токсины, препятствует их реабсорбции, нормализует моторно-эвакуаторную функцию кишечника, в связи с чем особенно полезен при сопутствующем запоре, а также положительно влияет на состав кишечной микрофлоры. Важную роль для лечения ВХБ играет достаточный отдых.

В прежние годы для лечения ВХБ использовались антигистаминные препараты, малые транквилизаторы, фенobarбитал, холестирамин и даже дексаметазон в тяжелых случаях. В настоящее время они считаются недостаточно эффективными и к тому же имеют значительное число побочных эффектов. Так, например, антигистаминные препараты, бензодиазепины и малые транквилизаторы уменьшают зуд, но не влияют на биохимические маркеры холестаза и состояние плода [1; 4]. То же относится к фенobarбиталу — его малые дозы (15 мг внутрь 3–4 раза в сутки) способствуют уменьшению кожного зуда у 50% пациенток, однако не оказывают позитивного воздействия на обмен желчных кислот при ВХБ [15]. Предпринималась попытка лечить беременных с ВХБ дексаметазоном (в суточной дозе 12 мг в течение 7 дней), подавляющим выработку эстрогенов плацентой [4; 15]. Установлено, что прием дексаметазона при нетяжелом ВХБ нормализует уровень желчных кислот и трансаминаз, значительно снижает зуд. В то же время с учетом системности эффектов глюкокортикоидов его использование для лечения ВХБ требует дальнейшего всестороннего изучения и обсуждения.

Снижению уровня желчных кислот в сыворотке крови и уменьшению зуда при ВХБ способствовал ранее назначаемый с этой целью после 20–24-й недели беременности холестирамин (3 г внутрь 4 раза в сутки), особенно в сочетании с фитоменадионом (10 мг п/к 1 раз в 5–7 суток) и фолиевой кислотой (1 мг внутрь 1 раз в сутки) [1, 4]. Однако на сегодняшний день установлено, что холестирамин не влияет на улучшение биохимических показателей печени у беременных с ВХБ и состояние плода. Побочным действием холестирамина является нарушение всасывания жиров, жирорастворимых витаминов и некоторых лекарственных средств, поэтому у многих беременных, принимавших холестирамин, развивалась стеаторея, ухудшалось усвоение в кишечнике жирорастворимых витаминов, в особенности витамина К, нарушалась свертываемость крови, усиливалась гипопротромбинемия [3]. В литературе описано несколько случаев острых интракраниальных геморрагий у плода, которые наблюдались при лечении беременных холестирамином [7]. При назначении этого препарата рекомендуется дополнительно применять витамин К и наблюдать за показателями свертываемости крови.

В некоторых исследованиях продемонстрирован положительный эффект S-аденозин-L-метионина

при выраженной астенизации беременной с ВХБ. Препарат назначается в дозе 400–800 мг в /в или в /м в течение 5–10 дней, затем внутрь по 400 мг 2–4 раза в сутки. S-аденозин-L-метионин уменьшает отрицательное воздействие эстрогенов на обмен желчных кислот, способствует не только ослаблению зуда, но и нормализации биохимических показателей крови [26]. Однако эффективность препарата при ВХБ не всеми исследователями оценивается однозначно — в двух контролируемых двойных слепых исследованиях она не была подтверждена [4; 22].

Положительный эффект наблюдается у некоторых пациенток с ВХБ при применении препаратов артишока. Однако следует учитывать, что все гепатопротекторы, в том числе растительные, а особенно фосфолипидсодержащие, при ВХБ нужно назначать чрезвычайно осторожно, под контролем активности ЩФ, ГГТП, трансаминаз и АЧТВ не реже 2 раз в неделю, поскольку их применение может способствовать нарастанию холестаза, цитолитического синдрома и, как следствие, повышению кровоточивости и развитию ДВС-синдрома.

Поскольку у женщин с ВХБ повышен риск послеродовых кровотечений из-за сниженной абсорбции витамина К, в лечение рекомендуется включать препараты витамина К в инъекциях за 3 дня до родов и в раннем послеродовом периоде. При развитии кровотечения в послеродовом периоде проводится переливание свежзамороженной плазмы и эритроцитарной массы.

В последнее десятилетие накоплен значительный опыт по использованию урсодеооксиголевой кислоты (УДХК) для лечения заболеваний, сопровождающихся холестазом, в том числе для лечения ВХБ. Установлено, что благодаря своей гидрофильности УДХК способствует защите от повреждения желчных протоков гидрофобными желчными кислотами и стимулирует экскрецию всех гепатотоксичных компонентов [27]. Тем самым устраняются предпосылки для клинического манифестирования ВХБ. Долгое время беременным препараты УДХК не назначались, поскольку не было известно их действие на плод. Результаты исследований Е. А. Fagan [9] и др. показали, что УДХК не оказывает побочного действия на плод и поэтому может применяться при беременности. На сегодняшний день использование УДХК считается терапией 1-й линии при ВХБ [1; 4].

В сравнительных исследованиях лечения ВХБ с помощью УДХК и S-аденозин-L-метионина было показано, что у беременных, применявших УДХК, терапевтический эффект был более выражен, чем при лечении S-аденозин-L-метионином [28–30]. Продемонстрировано преимущество УДХК перед холестирамином и дексаметазоном [30], причем эффект УДХК оказался дозозависимым [30]. У женщин с ВХБ, принимавших УДХК, отмечалось значительное снижение интенсивности кожного зуда или его исчезновение, роды проходили в срок, улучшалась функция печени, что подтверждалось биохимическими тестами с определением билирубина, АЛТ

и желчных кислот в сыворотке крови [20; 31; 32]. Принципиально важным свойством УДХК является отсутствие токсичности для плода и новорожденного, по крайней мере при использовании во II и III триместрах беременности [32]. В проведенных исследованиях не было зарегистрировано мертворождений, а вес всех новорожденных соответствовал их гестационному возрасту [32]. Ограничение использования УДХК II и III триместрами беременности связано лишь с недостаточным опытом применения препарата, а не с его побочными эффектами [32]. Таким образом, на сегодняшний день только для препаратов УДХК (урсосана) доказана эффективность в отношении уменьшения проявлений холестаза у беременных и улучшения прогноза для плода [33].

Одним из доказанных эффектов препаратов УДХК является гепатопротекция. Так, урсосан приостанавливает усвоение цитотоксичных желчных кислот из кишечника, нормализует обменные механизмы в печени, в том числе участвующие в патогенезе холестаза. При его использовании улучшаются функциональные показатели печени, снижается

транспорт желчных кислот через трофобласт к плоду, что уменьшает вероятность его токсического повреждения и внутриутробной гибели [29]. Для лечения ВХБ урсосан назначается по 10 мг/кг массы тела в сутки однократно на ночь или дробно, например, 1 капсулу (250 мг) днем и 1–2 капсулы на ночь. Целесообразность использования препарата УДХК обусловлена еще и тем, что в послеродовой период у пациенток, перенесших ВХБ, повышен риск образования камней в желчном пузыре.

В заключение следует отметить, что, прежде чем начинать лечение, его следует обсудить с пациенткой и ее акушером. Пациентка должна быть подробно информирована о своем заболевании, его особенностях во время беременности, возможных рисках для ее течения и развития плода, в том числе при отсутствии адекватной терапии, а также о необходимости и характере назначаемой медикаментозной терапии и ее возможных побочных эффектах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Pusl T., Beuers U.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Orphanet J. Rare Dis.* — 2007. — Vol. 2. — P. 26.
2. *Zecca E.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome // *Pediatrics.* — 2006. — Vol. 117. — P. 1669–1672.
3. *Germain A.M., Carvajal J.A., Glasinovic J.C. et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an intriguing pregnancy-specific disorder // *J. Soc. Gynecol. Investig.* — 2002. — Vol. 9. — P. 10–14.
4. *Lammert F., Marschall H.U., Glantz A., Matern S.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management // *J. Hepatol.* — 2000. — Vol. 33. — P. 1012–1021.
5. *Fagan E.A.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Clin Liver Dis.* — 2002. — Vol. 3. — P. 603–632.
6. *Diaferia A., Nicastrì P., Tartagni M. et al.* Ursodeoxycholic acid in pregnant women with cholestasis // *Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 52. — P. 133–140.
7. *Roponen A.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy — genetic background, epidemiology and hepatobiliary consequences. Academic Dissertation. — Helsinki University Central Hospital, 2006.
8. *Pauli-Magnus C., Meier P.J., Stieger B.* Genetic determinants of drug-induced cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Semin. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 30, № 2. — P. 147–159.
9. *Fagan E.A.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Clin. Liver Dis.* — 2002. — Vol. 3. — P. 603–632.
10. *Reyes H., Sjövall J.* Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Ann. Med.* — 2003. — Vol. 32, № 2. — P. 94–106.
11. *Шехтман М. М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М., 1999.
12. *Painter J.N., Savander M., Roponen A. et al.* Sequence variation in the ATP8B1 gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2005. — Vol. 13. — P. 435–439.
13. *Paternoster D.M., Fabris F., Palu G. et al.* Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2002. — Vol. 81. — P. 99–103.
14. *Wikström Shemer E., Marschall H.U.* Decreased 1,25-dihydroxy vitamin D levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2010. — Vol. 89, № 11. — P. 1420–1423.
15. *Григорьев П. Я., Яковенко Э. П.* Внутрипеченочный холестаз при болезнях печени: от диагноза до лечения // *Леч. врач.* — 1999. — № 6. — С. 14–17.
16. *Beuers U., Pusl T.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy — a heterogeneous group of pregnancy-related disorders? // *Hepatology.* — 2006. — Vol. 43. — P. 647–649.
17. *Nichols A.A.* Cholestasis of pregnancy: a review of the evidence // *J. Perinat. Neonatal. Nurs.* — 2005. — Vol. 19. — P. 217–225.
18. *Mullally B.A., Hansen W.F.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2002. — Vol. 57. — P. 47–52.
19. *Riely C.A., Bacq Y.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Clinics in Liver Disease.* — 2004. — Vol. 8. — P. 167–176.
20. *Roponen A., Sund R., Riikonen S. et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study // *Hepatology.* — 2006. — Vol. 43. — P. 723–728.
21. *Castano G., Lucangioli S., Sookoian S. et al.* Bile acid profiles by capillary electrophoresis in intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Clin. Sci.* — 2006. — Vol. 110. — P. 459–465.
22. *Горикова З. А.* Внутрипеченочный холестаз беременных // *Med. Amicus.* — 2005. — Vol. 5. — P. 67–69.
23. *Germain A.M., Kato S., Carvajal J.A. et al.* Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 189. — P. 577–582.
24. *Шумскене Й., Купчинскас Л., Кондрацкене Ю.* Гепатологические и акушерские аспекты внутрипеченочного холестаза беременных // *Гастроэнтолетень, СПб.* — 2001. — № 1. — P. 12–14.
25. *Bacq Y.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Rose B.D., ed. UpToDate.* — Waltham, MA, 2006.
26. *Frezza M., Centuri C., Cammareri G.* S-adenosyl-methionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Results of a controlled clinical trial // *Hepatogastroenterology.* — 1990. — Vol. 37. — P. 122–125.
27. *Tribe R.M., Dann A. T., Kenyon A. P. et al.* Longitudinal profiles of 15 serum bile acids in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105, № 3. — P. 585–595.
28. *Binder T., Salaj P., Zima T., Vitek L.* Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy // *J. Perinat. Med.* — 2006. — Vol. 34. — P. 383–391.
29. *Zapata R., Sandoval L., Palma J. et al.* Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience // *Liver Int.* — 2005. — Vol. 25. — P. 548–554.
30. *Glantz A.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid // *Hepatology.* — 2005. — Vol. 42. — P. 1399–1405.
31. *Kondrackiene J.* Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 129. — P. 894–901.
32. *Leuschner U., Manns M.-P., Eisebitt R.* Ursodeoxycholsäure zur Therapie der primär biliären Zirrhose — Ihr Einfluss auf Krankheitsverlauf und Prognose // *Zeitschrift Für Gastroenterologie.* — 2005. — Vol. 43. — P. 1–10.
33. *Geenes V.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 2049.