

Акушерський холестаза: сучасні рекомендації щодо діагностики, лікування, ведення вагітності та пологів

I.M. Грицай, А.Є. Гусєва, В.І. Медведь

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Стаття присвячена найпоширенішому захворюванню печінки, пов'язаному з вагітністю, – акушерському холестазу. Частота даної патології серед усіх порушень стану печінки у вагітних становить майже 27%, поступаючись лише вірусним гепатитам. У середньому її діагностують у 2–4 випадках на 1000 вагітностей.

Характерною рисою акушерського холестазу є схильність до рецидивів при наступних вагітностях, що спостерігається у 60–70% повторних вагітностей. Дане порушення зазвичай проявляється у II або III триместрі гестації.

У статті стисло описані ланки патогенезу та диференціальна діагностика акушерського холестазу, основну увагу приділено лабораторно-діагностичним маркерам захворювання, серед яких визначальним є концентрація жовчних кислот у крові вагітної. Підвищення концентрації жовчних кислот ≥ 10 мкмоль/л на сьогодні є вирішальним діагностичним критерієм акушерського холестазу та може стимулювати виділення простагландинів, підвищувати чутливість міометрія до окситоцину та його контрактильність, що у 12–44% випадків спричинює передчасні пологи.

Також представлено сучасні рекомендації щодо ведення вагітності і тактики розродження жінок з акушерським холестазом і основні методи лікування. Сьогодні для терапії холестатичного гепатозу вагітних застосовують засоби, які специфічно зменшують явища внутрішньопечінкового холестазу – урсодезоксихолеву кислоту та 5-аденозилметіонін, а також симптоматичні засоби – холестирамін (або інші секвестранти жовчних кислот), блокатори H_1 -гістамінових рецепторів, фенобарбітал. Найбільш переконливими доказами ефективності й безпеки на сьогодні є дані щодо урсодезоксихолевої кислоти.

У даній статті описано клінічний випадок вагітності у жінки з акушерським холестазом. Для запобігання небажаній вагітності жінка протягом 10 років вживала комбіновані оральні контрацептиви, що, вочевидь, зумовило у майбутньому розвиток цього захворювання під час вагітності. Пацієнтці проведена своєчасна діагностика та відповідне лікування. На 37-у тижні вагітності відбулися вагінальні пологи. Народилася жива дитина жіночої статі, з масою тіла 3000 г, довжиною 48 см у задовільному стані.

Ключові слова: акушерський холестаза, вагітність, діагностика, жовчні кислоти, ускладнення, пологи, урсодезоксихолева кислота.

Obstetric cholestasis: modern recommendations for diagnosis, treatment, management of pregnancy and childbirth

I.M. Hrytsai, A.Ye. Husieva, V.I. Medved

The article is devoted to the most common liver disease which is associated with pregnancy – obstetric cholestasis. The frequency of this pathology among all liver disorders in pregnant women is almost 27%, second only to viral hepatitis. On average, it is diagnosed in 2–4 cases per 1000 pregnancies.

A characteristic feature of obstetric cholestasis is the tendency to the recurrent course in future pregnancies, which is observed in 60–70% of next pregnancies. This disorder usually manifests itself in the II or III trimester of pregnancy.

The links of pathogenesis and differential diagnosis of obstetric cholestasis are briefly described in the article, the main attention is paid to laboratory diagnostic markers of the disease, among which the concentration of bile acids in the blood of a pregnant woman is the most important. An increase concentration of bile acids ≥ 10 $\mu\text{mol/L}$ is currently a main diagnostic criterion for obstetric cholestasis and can stimulate the release of prostaglandins, increase the sensitivity of the myometrium to oxytocin and its contractility, which in 12–44% of cases causes premature birth.

Modern recommendations on pregnancy management and childbirth tactics for women with obstetric cholestasis and the main methods of treatment are also presented in the article. Today, for the treatment of cholestatic hepatitis in pregnant women, medicines are used that specifically reduce the phenomena of intrahepatic cholestasis – ursodeoxycholic acid and 5-adenosylmethionine, as well as symptomatic treatment – cholestyramine (or other sequestrants of bile acids), H_1 -histamine receptors blockers, phenobarbital. Today, the most convincing evidence of effectiveness and safety is the data on ursodeoxycholic acid.

This article describes a clinical case of pregnancy in a woman with obstetric cholestasis. The woman used combined oral contraceptives for 10 years to prevent an unwanted pregnancy, which obviously caused the future development of this disease during pregnancy. The patient had timely diagnosis and appropriate treatment. At the 37th week of pregnancy, a vaginal delivery took place. A live female child was born, body weight 3000 g, length 48 cm in satisfactory condition.

Keywords: obstetric cholestasis, pregnancy, diagnosis, bile acids, complications, childbirth, ursodeoxycholic acid.

Акушерський холестаз (АХ), відомий також як внутрішньопечінковий холестаз вагітних, холестатичний гепатоз вагітних, рецидивна жовтяниця вагітних, є найпоширенішим захворюванням печінки, пов'язаним з вагітністю [1–4].

Поширеність АХ серед усіх порушень стану печінки у вагітних становить майже 27%, поступаючись за частотою лише вірусним гепатитам [5]. У середньому його діагностують у 2–4 випадках на 1000 вагітностей.

Етіологія та патогенез

Існує генетично зумовлена схильність до холестазу – він може успадковуватися за аутосомно-домінантним типом. Генетичні фактори здатні пояснити сімейні та етнічні випадки АХ. Гетерогенні мутації гена ABCB4, який кодує білок множинної лікарської резистентності 3 (MDR3), були виявлені у сім'ях, жінки яких страждали від АХ. Частота цих мутацій серед пацієнток європейської популяції з АХ становить 16% [6–10]. Вагітність чи вживання естрогенів та/або гестагенів виступають як провокувальний фактор, що виявляє приховану спадкову ензимопатію.

Патогенез внутрішньопечінкового холестазу вагітних поки що точно не встановлений. Припускають, що надлишок ендогенних статевих гормонів, властивий періоду вагітності, стимулює вплив на процеси жовчотворення і інгібує жовчовиділення [11, 12].

Зниження виділення жовчі сприяє зворотній дифузії білірубину у кров. Це припущення підтверджується тим, що даний патологічний стан розвивається у жінок у другій половині вагітності, та підвищення вмісту естрогенів корелює у них з виникненням свербіжів. Відзначено певний взаємозв'язок між внутрішньопечінковим холестазом вагітних та жовтяницею, спричиненою гормональними контрацептивами, хоча ці захворювання не ідентичні [13–15]. Певна роль у розвитку внутрішньопечінкового холестазу вагітних відводиться генетичним дефектам метаболізму статевих гормонів, що виявляється лише під час вагітності.

Характерною рисою АХ є також схильність до рецидивів під час наступних вагітностей, що спостерігається у 60–70% повторних вагітностей [16, 17].

АХ зазвичай проявляється у II або III триместрі гестації.

Розвитку холестазу можуть сприяти також притаманні вагітності (особливо у III триместрі) анатомо-топографічні зміни печінки. Стиснення і підвищена проникність жовчних капілярів і атонія жовчного міхура призводять до розвитку дискінезії жовчовивідних шляхів [18].

Диференціальну діагностику внутрішньопечінкового холестазу вагітних слід проводити з гострим та хронічним гепатитом, холестазом, спричиненим медикаментами, холелітіазом з обтураційною жовтяницею та первинним біліарним цирозом печінки [6, 19].

Для холестазу вагітних характерні патогномонічний його початок у II–III триместрах вагітності, рецидивний характер при наступних вагітностях, відсутність збільшення печінки та селезінки, нормальні

показники активності трансаміназ у більшості хворих, зникнення всіх симптомів через 1–2 тиж після пологів. Гострий вірусний гепатит може розвиватися протягом періоду вагітності. Для нього характерне збільшення печінки та дуже часто селезінки, різке підвищення активності трансаміназ. Холелітіаз та обструкційну жовтяницю у вагітних розпізнають на підставі відомих клінічних ознак, а також даних ультразвукового дослідження жовчовидільної системи.

Клінічна картина і лабораторна діагностика

Провідним і часто єдиним клінічним проявом є шкірний свербіж, який турбує жінку частіше вночі, порушуючи сон та зумовлюючи втому. Інтенсивність його може бути різною – від легкої до вираженої, болісної.

Під час лабораторного дослідження виявляють значне зростання рівня жовчних кислот (у 10–100 разів), що є найбільш чутливим маркером для наявності АХ. Підвищення концентрації жовчних кислот відбувається переважно за рахунок холевої кислоти, значно меншою мірою – ксенодезоксихолевої [20–22].

Підвищення концентрації жовчних кислот ≥ 10 мкмоль/л на сьогодні є вирішальним діагностичним критерієм АХ [23–25].

Іноді можна спостерігати підвищення концентрації трансаміназ (АСТ, АЛТ), хоча підвищений їхній рівень не є необхідною умовою для встановлення діагнозу.

Підвищення концентрації білірубину діагностують у 10–20% вагітних [17].

Концентрація γ -глутамілтранспептидази лишається у межах норми або незначно підвищується.

Контроверсійним є питання щодо діагностичного значення лужної фосфатази (ЛФ). Згідно з гайдлайнами останніх років, не рекомендовано визначення її активності у крові з метою встановлення діагнозу «холестатичний гепатоз» і проведення диференціальної діагностики у зв'язку з низькою інформативністю під час вагітності [26, 27]. Проте на практиці дотепер традиційно активність ЛФ, що істотно перевищує гестаційну норму, вважають лабораторною ознакою холестатичного гепатозу. Слід лише пам'ятати, що рівень лужної фосфатази під час вагітності підвищується вдвічі або навіть більше, що зумовлено наявністю у крові численних плацентарних ізоформ ферменту.

За наявності АХ часто знижуються рівні факторів згортання крові (II, VII, IX, протромбін). У зв'язку з порушенням всмоктування вітаміну К можливий розвиток гіпопротромбемії, внаслідок чого збільшується ризик післяпологових кровотеч [28].

Вплив АХ на перебіг вагітності і стан плода

АХ є відносно сприятливим для жінок. Він зникає одразу або протягом першого місяця після розродження, проте характеризується серйозними наслідками для плода. Йдеться про підвищений ризик недоношеності та дистресу – аж до антенатальної загибелі плода [29–31].

Основні механізми розвитку несприятливих для плода наслідків недостатньо вивчені. Ризик ускладнень при акушерському холестазі збільшується пропорційно концентрації жовчних кислот у сироват-

ці крові понад 40 мкмоль/л, особливо якщо перші симптоми захворювання з'явилися до 33 тиж вагітності [23, 24].

Фактором високого ризику антенатальної загибелі плода вважається підвищення концентрації жовчних кислот до 100 мкмоль/л і вище [23–24, 32].

Пацієнткам, яким встановлено діагноз «Акушерський холестаза», рекомендовано здійснювати антенатальне спостереження за станом плода: ультразвукова доплерометрія матково-плацентарного кровотоку (з 24 тиж) та кардіотокографія з 30 тиж, як мінімум, двічі на тиждень.

Підвищена концентрація жовчних кислот у крові вагітних з холестатичним гепатозом може стимулювати виділення простагландинів, підвищувати чутливість міометрія до окситоцину та його контрактильність, що у 12–44% випадків зумовлює передчасні пологи [23].

Способи і терміни розродження

До термінів розродження слід підходити з урахуванням ймовірних ризиків для матері і плода, обов'язково ураховуючи концентрацію жовчних кислот. Доцільним є ведення пацієнток з рівнем жовчних кислот менше 40 мкмоль/л до періоду доношеності, тоді як для жінок, у яких концентрація жовчних кислот становить більше 40 мкмоль/л, слід планувати більш раннє розродження – у 36–37 тиж гестації. Розродження між 34-м та 36-м тижнями вагітності розглядається для жінок з концентрацією жовчних кислот більше 100 мкмоль/л та з будь-яким із таких факторів:

- болючий і нестримний свербіж, що не полегшується медикаментозно;
- невиношування в анамнезі внаслідок АХ.

Призначення кортикостероїдів для дозрівання легень плода рекомендовано пацієнткам, які народжують до 37 тиж, за умови, що раніше вони їм не призналися.

Під час пологів необхідно проводити безперервний моніторинг стану плода.

АХ не є показанням для оперативного розродження. Спосіб розродження вирішується згідно з акушерською ситуацією. Ведення третього періоду пологів – за загальноприйнятими діючими протоколами.

Лікування АХ

Сьогодні для терапії холестатичного гепатозу вагітних застосовують засоби, які специфічно зменшують явища внутрішньопечінкового холестазу – урсодезоксихолеву кислоту (УДХК) і 5-аденозилметіонін; а також симптоматичні засоби – холестирамін (або інші секвестранти жовчних кислот), блокатори H_1 -гістамінових рецепторів, фенобарбітал [33–35].

Найбільш переконливі докази ефективності й безпеки на сьогодні

існують щодо УДХК. Саме УДХК, згідно з рекомендаціями FDA і низкою національних клінічних протоколів, є препаратом першого вибору при АХ [36]. Це натуральна гідрофільна жовчна кислота, яка заміщує ліпофільні токсичні жовчні кислоти і чинить гепатопротекторну дію.

УДХК призначають усередину у дозі 10–15 мг/кг маси тіла. Добову дозу препарату можна вживати двічі на день або одноразово на ніч. Терапію зазвичай продовжують до розродження або до зникнення проявів холестазу у післяпологовий період. Наслідком вживання УДХК є статистично значуще зменшення інтенсивності свербіжу та поліпшення всіх біохімічних показників функції печінки [37–39].

Обов'язковим є призначення вітаміну К по 5 мг внутрішньом'язово за два тижні до передбачуваних пологів для профілактики післяпологової кровотечі.

На сьогодні відсутні докази ефективності використання еферентних методів терапії – екстракорпоральної детоксикації і плазмаферезу.

У пацієнок з АХ немає жодних протипоказань для грудного вигодовування, а на 10-й день післяпологового періоду у породіль рекомендовано визначати концентрації жовчних кислот, трансаміназ (АСТ, АЛТ), загального і прямого білірубіну для виключення не пов'язаної з вагітністю патології гепатобіліарної системи [40].

За підсумками зазначеного вище на рисунку наведено короткий алгоритм ведення вагітної з АХ. Якщо виявлено вагітну з підозрою на АХ, ураховуючи її клініку, необхідно проводити лабораторні дослідження, найголовніше – визначення концентрації жовчних кислот у крові. Після отримання даних є два варіанти: або це АХ, або ж інша патологія.

При АХ проводять відповідне лікування (найголовніше – застосування УДХК) та моніторинг стану плода і вагітної. Якщо є позитивний ефект від лікування – пролонгують вагітність, безумовно, з моніторингом стану вагітної та плода. Якщо ж ефекту від лікування немає – розродження. Обов'язково перед передчасним розродженням проводять профілактику РДС плода.



Алгоритм ведення вагітної з підозрою на АХ

Лабораторні показники вагітної у динаміці спостереження

Термін вагітності, тиж	Жовчні кислоти, мкмоль/л	Лужна фосфатаза, ОД/л	АЛТ, ОД/л	АСТ, ОД/л	Загальний білірубін, мкмоль/л
28	31	249	91	62	18,2
29	22,5	234	68	51	12,7
36	9,8	182	43	32	10,0

Власне клінічне спостереження

Пацієнтка, 31 рік, звернулася до Інституту педіатрії, акушерства і гінекології зі скаргами на свербіж шкіри долонь та стоп, переважно вночі.

З анамнезу відомо, що у 21 рік для запобігання небажаній вагітності вживала комбіновані оральні контрацептиви (КОК). Сімейний анамнез невідомий. У соматичному анамнезі наявні дискінезія жовчовивідних шляхів, хронічний холецистит, хронічний панкреатит.

З 26 тиж гестації почала відзначати свербіж шкіри долонь, стоп, передньої черевної стінки, переважно увечері та вночі.

У 28 тиж була госпіталізована до відділення внутрішньої патології вагітних, проведено ретельне обстеження. На УЗД плода – вагітність 28–29 тиж. УЗД органів черевної порожнини – УЗ-ознаки хронічного холециститу, хронічного панкреатиту.

Лабораторні дослідження виявили підвищення у плазмі крові вагітної концентрації жовчних кислот, активності лужної фосфатази і трансаміназ (таблиця).

Установлено діагноз: Вагітність I, 28 тиж. Хронічний холецистит, фаза ремісії. Хронічний панкреатит, фаза ремісії. Холестатичний гепатоз, що приєднався.

Після призначення відповідної терапії показники зменшувалися у динаміці.

Щодо лікування, то жінка отримувала бетаїн 1 мг + аргініну цитрат 1 мг 3 рази на добу та урсодезоксихолеву кислоту у дозі 1000 мг/добу.

Стан жінки покращився. Її було виписано за наполяганням у 31 тиж вагітності.

У 36–37 тиж жінка госпіталізована для розродження. У неї залишався незначний свербіж шкіри, періодично скаржилася на нудоту. УЗД плода: Вагітність 36–37 тиж. Маловоддя (амніотичний індекс 3,9).

У біохімії крові зберігалася незначне підвищення концентрації жовчних кислот та трансаміназ.

Пацієнтка продовжувала вживати бетаїн 1 мг + аргініну цитрат 1 мг 3 рази на добу та урсодезоксихолеву кислоту у дозі 1000 мг/добу. До лікування також було

додано сорбітол (кристалоїдний розчин для інфузії) 200, 0 внутрішньовенно, а також незадовго до пологів внутрішньом'язово вітамін К у дозі 5 мг/добу через день.

На 37-у тижні вагітності відбулися вагінальні пологи, вчасні, фізіологічні.

Для знеболювання перейм застосовано епідуральну аналгезію. Була загроза розриву промежини, проведено епізіотомію. Загальна крововтрата під час пологів становила 200 мл.

Народилася жива дитина жіночої статі, з масою тіла 3000 г, зростом 48 см, 7 і 7 балів за шкалою Апгар.

Післяпологовий період перебігав без особливостей. Лабораторні показники становили: жовчні кислоти – 8,4 мкмоль/л, лужна фосфатаза – 137 ОД/л, АЛТ – 35 ОД/л, АСТ – 27 ОД/л, білірубін – 6,4 мкмоль/л.

Жінка разом з дитиною виписана на 8-у добу у задовільному стані.

ВИСНОВКИ

Підвищення концентрації жовчних кислот ≥ 10 мкмоль/л на сьогодні є вирішальним діагностичним критерієм наявності акушерського холестазу (АХ).

Ризик ускладнень при АХ збільшується пропорційно концентрації жовчних кислот у сироватці крові понад 40 мкмоль/л, особливо якщо перші симптоми захворювання з'явилися до 33 тиж вагітності.

Фактором високого ризику антенатальної загибелі плода вважається підвищення концентрації жовчних кислот до 100 мкмоль/л і вище.

У вагітних, яким встановлено діагноз «Акушерський холестааз», рекомендовано здійснювати антенатальне спостереження за станом плода: ультразвукова доплерометрія матково-плацентарного кровотоку (з 24 тиж) та кардіотокографія з 30 тиж, як мінімум, двічі на тиждень.

Урсодезоксихолева кислота, згідно з рекомендаціями FDA і низки національних клінічних протоколів, є препаратом першого вибору при АХ.

Відомості про авторів

Грицай Інна Миколаївна – канд. мед. наук, науковий співробітник відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-22-69. E-mail: innagritsay77@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6214-9685

Гусева Альона Євгенівна – молодший науковий співробітник відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-22-69. E-mail: dr.alionayevgeniivna@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3785-8425

Медведь Володимир Ісаакович – член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, проф., керівник відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-61-67. E-mail: vladimirmedved@ukr.net

ORCID: 0000-0002-4283-1211

Information about the authors

Hrytsai Inna M. – PhD, Researcher of Department of Internal Pathology of Pregnant Woman of the SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 483-22-69. *E-mail: innagritsay77@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6214-9685

Husieva Alona Ye. – Junior Researcher of Department of Internal Pathology of Pregnant Woman of the SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 483-22-69. *E-mail: dr.alonayevgeniivna@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3785-8425

Medved Volodymyr I. – Corresponding member of NAMS of Ukraine, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Internal Pathology of Pregnant Woman of the SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 483-61-67. *E-mail: vladimirmedved@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4283-1211

ПОСИЛАННЯ

- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-Top Guideline No 43. London: RCOG; 2011. 14 p.
- Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol.* 2014;31(1):1-8. doi: 10.1055/s-0033-1333673.
- South Australian Maternal & Neonatal Clinical Network. South Australian Perinatal practice guidelines «Obstetric cholestasis» South Australian GP obstetric shared care protocols. SA: South Australian Maternal & Neonatal Clinical Network; 2016. 62 p.
- Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;231:180-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.10.041.
- Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology.* 2014;59(4):1482-91. doi: 10.1002/hep.26617.
- Reichert MC, Lammert F. ABCB4 Gene Aberrations in Human Liver Disease: An Evolving Spectrum. *Semin Liver Dis.* 2018;38(4):299-307. doi: 10.1055/s-0038-1667299.
- Floreani A, Caroli D, Lazzari R, Memmo A, Vidali E, Colavito D, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: new insights into its pathogenesis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(14):1410-5. doi: 10.3109/14767058.2013.783810
- Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016;40(2):141-53. doi: 10.1016/j.clinre.2015.12.008.
- Sticova E, Jirsa M, Pawlowska J. New Insights in Genetic Cholestasis: From Molecular Mechanisms to Clinical Implications. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 2018:2313675. doi: 10.1155/2018/2313675.
- Martineau M, Raker C, Powrie R, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;176:80-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.037.
- Herrera CA. Diagnosis and Management of cholestasis. *Pregnancy care.* 2019;12(2):76-8.
- Ovadia C, Seed P et al Association of adverse perinatal outcome on intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers. *Lancet.* 2019;393(10174):899-909. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4.
- Jurate K, Rimantas Z, Jolanta S, Vladas G, Limas K. Sensitivity and Specificity of Biochemical Tests for Diagnosis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Ann Hepatol.* 2017;16(4):569-73. doi: 10.5604/01.3001.0010.0294.
- Wikström SC, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG.* 2013;120(6):717-23. doi: 10.1111/1471-0528.12174.
- Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology.* 2014;59(4):1482-91. doi: 10.1002/hep.26617.
- Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol.* 2014;31(1):1-8. doi: 10.1055/s-0033-1333673.
- Lindor KD, Lee RH. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [Internet]. UpToDate. 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy>.
- Morton A, Laurie J. The biochemical diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Med.* 2019;12(2):76-8. doi: 10.1177/1753495X18795979.
- Zhu JZ, Hollis-Hansen K, Wan XY, et al. Clinical guidelines of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(36):8226-33. doi: 10.3748/wjg.v22.i36.8226.
- Juusela AL, Cordero L, Gimovsky M, Nazir M. Correlation of bile acids and aspartate-aminotransferase with outcomes in cholestasis of pregnancy. *J Neonatal Perinatal Med.* 2020;13(4):513-9. doi: 10.3233/NPM-190276.
- Yadav S, Goel A, Lingaiah R, Pradhan M, Katiyar H, Aggarwal R. Serum Bile Acid Levels in Women With Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in India. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(2):379-83. doi: 10.1016/j.jceh.2021.07.008.
- Reyes H. Sex hormones and bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology.* 2008; 47(2):376-9. doi: 10.1002/hep.22139.
- Cui D, Zhong Y, Zhang L, Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(9):1411-20. doi: 10.1111/jog.13399.
- Marschall H-U. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 9(10):1273-9. doi: 10.1586/17474124.2015.1083857.
- Geenes V, Lövgren-Sandblom A, Benthin L, Lawrance Dominic, Chambers Jenny, Gurung Vinita, et al. The reversed fetomaternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid. *PLoS One.* 2014;9(1):e83828. doi: 10.1371/journal.pone.0083828.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric Cholestasis [Internet]. London: RCOG; 2018. Available from: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/>.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG committee opinion no. 764: Medically indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. *Obstet Gynecol.* 2021;138(1):e35-e39. doi: 10.1097/AOG.0000000000004447.
- Morrison MA, Chung Y, Heneghan MA. Managing hepatic complications of pregnancy: practical strategies for clinicians. *BMJ Open Gastroenterol.* 2022;9(1):e000624. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000624.
- Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCourse DY, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):667.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2015.02.012.
- Batsry L, Zloto K, Kalter A, Baum M, Mazaki-Tovi S, Yonon Y. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin versus singleton pregnancies: is plurality associated with adverse outcomes? *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(4):881-7. doi: 10.1007/s00404-019-05247-0.
- Güney E, Uçar T. Effect of the fetal movement count on maternal and fetal attachment. *Jpn J Nurs Sci.* 2019;16(1):71-9. doi: 10.1111/jjns.12214.
- Wood AM, Livingston EG, Hughes BL, Kuller JA. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Review of Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Surv.* 2018;73(2):103-9. doi: 10.1097/OGX.0000000000000524.
- Geenes V, Chambers J, Khurana R, Wikström Shemer E, Sia W, Mandair D et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;189:59-63. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.03.020.
- Chappell LC, Chambers J, Dixon PH, Dorling J, Hunter R, Bell JL, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in the treatment of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) to improve perinatal outcomes: protocol for a randomised controlled trial (PITCHES). *Trials.* 2018;19(1):657.
- Ovadia C, Sajous J, Seed PT, Patel Kajol, Williamson Nicholas J, Attilakos G, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(7):547-58. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00074-1.
- Bowlus CL, Kenney JT, Rice G, Navarro R. Primary biliary cholangitis: medical and specialty pharmacy management update. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(10-a-s Suppl.):3-15. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.10-a-s.3.
- Chappell LC, Chambers J, Thornton JG, Williamson C. Does ursodeoxycholic acid improve perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy? *BMJ.* 2018;360:k104. doi: 10.1136/bmj.k104.
- Zhang Y, Lu L, Victor DW, Xin Y, Xuan S. Ursodeoxycholic Acid and S-adenosylmethionine for the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Hepat Mon.* 2016;16(8):e38558. doi: 10.5812/hepatmon.38558.
- Wunsch E, Raszejka-Wyszomirska J, Barbier O, Milkiewicz M, Krawczyk M, Milkiewicz P. Effect of S-adenosyl-L-methionine on liver biochemistry and quality of life in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. A prospective, open label pilot study. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018;27(3):273-9. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.273.icz.
- Bryant J, Jamil RT, Thistle J. Fetal Movement [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470566/>.

Стаття надійшла до редакції 10.05.2022. – Дата першого рішення 16.05.2022. – Стаття подана до друку 15.06.2022