

DOI: 10.31082/1728-452X-2020-219-2220-9-10-28-33

УДК 618.4-036:616.36-008.811.6

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОМ ХОЛЕСТАЗЕ БЕРЕМЕННЫХ

Макпал А. БЕКЕТОВА, <https://orcid.org/0000-0003-3014-0170>,  
Серік С. ИСКАКОВ

НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан



Бекетова М.А.

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) связан с более высокой частотой неблагоприятных исходов у новорожденных, включая преждевременные роды, респираторный дистресс-синдром новорожденных, окрашенные меконием околоплодные воды и мертворождение. Несмотря на успехи, достигнутые в проблеме внутрипеченочного холестаза у беременных, значительное число неблагоприятных исходов для матери и плода связывается с недостаточно разработанными возможностями их прогнозирования. Неудовлетворительные результаты исходов беременности, родов и перинатальных показателей, обуславливающих целый ряд медико-социальных проблем, могут быть снижены при наличии эффективных методов прогнозирования и, по возможности, успешной профилактики и лечения ВХБ.

**Цель исследования.** Изучить взаимосвязь клинических и лабораторных показателей у беременных с ВХБ с акушерскими и перинатальными исходами.

**Материал и методы.** Был проведен ретроспективный анализ 600 историй родов и обменных карт беременных в период с 2015 по 2019 годы с внутрипеченочным холестазом беременных, из которых 301 беременная с внутрипеченочным холестазом в основной группе и 299 беременных без внутрипеченочного холестаза в контрольной группе.

**Результаты и обсуждение.** Наиболее частыми осложнениями беременности и родов при внутрипеченочном холестазе беременных были преждевременные роды, угрожающее состояние плода, преэклампсия и послеродовое кровотечение. У пациенток с ВХБ повышение уровня печеночных трансаминаз достоверно ассоциировалось с высоким перинатальным риском. В структуре заболеваний у новорожденных преобладали дыхательные нарушения. Увеличение частоты неблагоприятных неонатальных исходов (дистресс плода, низкая оценка по шкале Апгар, низкий гестационный возраст) связано с выраженной гиперферментемией при тяжелых формах внутрипеченочного холестаза у беременных.

**Выводы.** Повышение уровня печеночных трансаминаз ассоциируется с высоким перинатальным риском. Изолированное применение УЗИ при ВХБ не позволяет достоверно оценить степень риска неблагоприятных перинатальных исходов. Анализ результатов УЗИ, при повышении уровня трансаминаз, является недостаточным для оценки степени риска антенатальной гибели или угрожающего состояния плода.

**Ключевые слова:** внутрипеченочный холестаз, беременность, перинатальные исходы.

**Для цитирования:** Бекетова М.А., Исаков С.С. Сравнительный анализ перинатальных исходов при внутрипеченочном холестазе беременных // Медицина (Алматы). – 2020. – №9-10 (219-220). – С. 28-33. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-219-220-9-10-28-33

### Т Ы Ж Ы Р Ы М

#### ЖҮКТІЛІКТІҢ БАУЫРІШІЛІК ХОЛЕСТАЗЫ МЕН ПЕРИНАТАЛДЫ НӘТИЖЕЛЕРІН САЛЫСТЫРМАЛЫ ТҮРДЕ ТАЛДАУ

Мақпал А. БЕКЕТОВА, <https://orcid.org/0000-0003-3014-0170>,  
Серік С. ЫСҚАҚОВ

«Астана медицина университеті» ҚеАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы

Жүктіліктің бауырышiлiк холестаза неонатальды жағымсыз нәтижелер жиiлiгiне, соның iшiнде шала туылу, жаңа туылған нәрестенiң тыныс алу дистресс синдромына, меконимен боялған амниотикалық сұйықтық пен өлi туылуға байланысты. Жүктіліктің бауыр iшiлiк холестаза проблемасында қол жеткізілген жетістіктерге қарамастан, ана мен ұрық үшiн қолайсыз нәтижелердiң едәуір саны оларды болжаудың дамыған мүмкiндiктерiнiң жеткіліксiздiгiне тiкелей байланысты. Жүктіліктің бауыр iшiлiк холестаза бiрқатар медициналық-әлеуметтік проблема туғызса да, жүктіліктің бауыр iшiлiк холестазын болжау, мүмкiн болса, табысты профилактика, емдеудiң тиiмдi әдiстерi қолжетiмдi болған жағдайда, жүктіліктің, босанудың және перинатальды көрсеткіштердiң қанағаттанарлықсыз нәтижелерiн төмендетуге болады.

**Зерттеудiң мақсаты.** Жүктіліктің бауыр iшiлiк холестаза бар әйелдердегi акушерлік және перинатальды нәтижелермен бiрге клиникалық және зертханалық параметрлердiң байланысын зерттеу.

**Контакты:** Бекетова Макпал Аманбаевна, магистрант кафедры акушерства и гинекологии №2 НАО «Медицинский Университет Астана», г. Нур-Султан, e-mail: makpal.beketova0807@gmail.com

**Contacts:** Makpal A Beketova, undergraduate of the department of Obstetrics and gynecology №2, «Astana Medical University», Nur-Sultan, e-mail: makpal.beketova0807@gmail.com

Поступила: 06.01.2021

**Рецензент:** Жантакбаева Гульмира Жумакановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», г. Алматы, e-mail: info@medkrmu.kz

**Материал және әдістері.** Бауыр ішілік холестазы бар жүкті әйелдер, яғни, 2015 жылдан 2019 жылға дейінгі кезеңдегі 600 босану тарихына және жүкті әйелдердің айырбас картасына ретроспективті талдау жүргізілді, оның ішінде негізгі топқа бауыр ішілік холестазбен ауыратын 301 жүкті әйел, ал бақылау тобына бауыр ішілік холестазсыз 299 жүкті әйел кірді.

**Нәтижелері және талқылауы.** Жүкті әйелдердің бауыр ішілік холестазында жүктілік пен босанудың жиі кездесетін асқынулары шала туылу, ұрықтың денсаулығына қауіп төндіру, преэклампсия және босанғаннан кейінгі қан кетулер болды. Жүктіліктің бауыр ішілік холестазымен ауыратын науқастарда бауыр трансаминазалары деңгейінің жоғарылауы перинаталды қауіптің жоғары деңгейімен айтарлықтай байланысты болды. Жаңа туылған нәрестелердегі аурулар құрылымында тыныс алу бұзылыстары басым болды. Жаңа туылған нәрестелердегі қолайсыз нәтижелер жиілігінің жоғарылауы (ұрықтың күйзелісі, Апгар шкаласы бойынша баллдың төмендігі, төмен гестациялық жас) жүктіліктің бауыр ішілік холестазының ауыр түрлеріндегі ауыр гиперферментемияға байланысты.

**Қорытынды.** Бауыр трансаминазалары деңгейінің жоғарылауы жоғары перинаталды қауіппен айтарлықтай байланысты. Жүктіліктің бауыр ішілік холестазы кезіндегі оқшаулы доплерографиялық ультрадыбыстық зерттеу (ДУЗ) жағымсыз перинаталдық нәтижелер қаупін сенімді бағалауға мүмкіндік бермейді. Трансаминазалар деңгейі жоғарылаған кезде доплерографиялық ультрадыбыстық зерттеу (ДУЗ) нәтижелерін талдау антенатальды өлімнің немесе ұрықтың қауіпті жағдайының даму дәрежесін бағалау үшін жеткіліксіз.

**Негізгі сөздер:** жүктіліктің бауыр ішілік холестазы, жүктілік, перинатальды нәтижелер.

## SUMMARY

### COMPARATIVE ANALYSIS OF PERINATAL COMPLICATIONS IN INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANT WOMEN

Makpal A BEKETOVA, <https://orcid.org/0000-0003-3014-0170>,  
Serik S ISKAKOV

*Astana Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan*

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with a higher incidence of adverse neonatal outcomes, including preterm birth, neonatal respiratory distress syndrome, meconium aspiration syndrome (MAS), and stillborn fetuses. Despite the successes achieved in the problem of Intrahepatic cholestasis of pregnant women (ICPW), a significant number of unfavorable outcomes for the mother and the fetus are associated with insufficiently developed possibilities for predicting them. Unsatisfactory results of pregnancy, childbirth and perinatal indicators, which cause a number of medical and social problems, can be reduced with the availability of effective methods for predicting and, if it, successful prevention and treatment of ICPW.

**Purpose of the study.** To study the relationship between clinical and laboratory parameters in pregnant women with ICPW with obstetric and perinatal outcomes.

**Material and methods.** A retrospective analysis of 600 birth histories and exchange cards of pregnant women in the period from 2015 to 2019 with ICPW was carried out, of which 301 pregnant women with intrahepatic cholestasis in the main group, and 299 pregnant women without intrahepatic cholestasis in the control group.

**Results and discussion.** The most frequent complications of pregnancy and childbirth in ICPW were preterm labor, threatening fetal healthcare, preeclampsia, and postpartum hemorrhage. In patients with ICPW, an increase in the level of hepatic transaminases was significantly associated with a high perinatal risk. Respiratory disorders prevailed in the structure of diseases in newborns. An increase in the incidence of unfavorable neonatal outcomes (fetal distress, low Apgar score, low gestational age) is associated with severe hyperenzymemia in severe forms of ICPW.

**Conclusions.** An increase in the level of hepatic transaminases is significantly associated with a high perinatal risk. The isolated use of ultrasound doppler in ICPW does not allow to reliably assess the risk of unfavorable perinatal outcomes. Analysis of the results of ultrasound doppler, with an increase in the level of transaminases, is insufficient to assess the degree of risk of antenatal death or a threatening condition of the fetus.

**Keywords:** Intrahepatic cholestasis, pregnancy, perinatal outcomes.

**For reference:** Beketova MA, Iskakov SS. Comparative analysis of perinatal complications in intrahepatic cholestasis of pregnant women. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2020;9-10(219-220):28-33. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-219-220-9-10-28-33

**В**нутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) - это специфическое заболевание печени, характерное для беременности, которое обычно начинается в конце второго или третьего триместра и проходит через 48 часов после родов. Он характеризуется кожным зудом, по-

вышенным содержанием желчных кислот в сыворотке крови и нарушениями функции печени [1, 2, 3].

Заболеваемость варьируется от 0,02 до 2,4% всех беременностей, с широкими географическими вариациями. Заболеваемость выше в странах Южной Америки и Скан-

динавии (9,2-15,6% и 1,5% соответственно), чем в Европе (0,1-0,2%) [4].

Внутрипеченочный холестаз беременных связан с более высокой частотой неблагоприятных исходов у новорожденных, включая преждевременные роды, респираторный дистресс-синдром новорожденных, окрашенные меконием околоплодные воды и мертворождение. Несмотря на успехи, достигнутые в проблеме ВХБ, значительное число неблагоприятных исходов для матери и плода связывается с недостаточно разработанными возможностями прогнозирования. Неудовлетворительные результаты исходов беременности, родов и перинатальных показателей, обуславливающих целый ряд медико-социальных проблем, могли бы быть снижены при наличии эффективных методов прогнозирования и, по возможности, успешной профилактики и лечения ВХБ [5, 6].

**Цель исследования** - изучить взаимосвязь клинических и лабораторных показателей с акушерскими и перинатальными исходами у беременных с ВХБ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй родов и обменно-уведомительных карт у 301 пациентки с внутрипеченочным холестазом беременных в основной группе и 299 пациенток без внутрипеченочного холестаза в контрольной группе на базе «Городской многопрофильной больницы №2» г. Нур-Султан, за 2015-2019 г. Критерием включения были установленный диагноз внутрипеченочного холестаза беременных и одноплодная беременность. Группы были сопоставимы по возрасту, сроку беременности, наличию экстрагенитальной патологии. Проанализированы возраст, паритет беременности и родов, наличие экстрагенитальной патологии, течение беременности и исход родов. Были использованы данные лабораторных и инструментальных исследований, выполненных в соответствии с имеющимися клиническими протоколами. Критерием исключения было пациентки с хроническими заболеваниями печени, вирусными гепатитами, с механической желтухой, кожными заболеваниями и многоплодной беременностью. Полученные данные обработаны статистическими методами с применением пакета прикладной программы «Statistica 7.0». Для проверки нулевой гипотезы использовался t-тест Стьюдента. Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с поставленными задачами исследования весь клинический материал ретроспективно был разделен на 2 клинические группы. Задачей нашего исследования было проведение сравнительного анализа между 2 группами. В ходе работы были проанализированы материнские и неонатальные исходы при ВХБ, показатели лабораторных и инструментальных исследований.

Средний возраст женщин с ВХБ оказался значительно меньше и составил  $30,44 \pm 5,74$  года (от 19 до 35 лет), в контрольной группе -  $29,30 \pm 5,30$  года (от 18 до 47 лет) ( $p < 0,05$ ). Беременные в возрастном интервале от 20 до 47 лет составили 98%. В основной группе было первородящих 103 (34,22%), а повторнородящих (2-4 родов) - 198

(65,78%), тогда как, многорожавших (5 и более родов) - 3 (5,6%). В группе сравнения эти показатели составили соответственно 26,85%, 73,15% и 5,2%. Достоверных различий по паритету в группах не отмечалось.

В основной группе дефицит массы тела был у 14 (4,76%) беременных, норма - 165 (56,12%) беременных, избыточный вес - 68 (23,13%) беременных, ожирение I степени - 45 (15,31%) беременных, ожирение II степени - 1 (0,34%) и ожирение III степени - 1 (0,34%) беременных. В контрольной группе дефицит массы тела составил у 31 (10,40%) беременной, норма - 194 (65,10%) беременных, избыточный вес - 15 (5,03%) беременные, ожирение I степени - 58 (19,46%), ожирения II и III степени не было.

Таким образом, в основной группе преобладали пациентки с избыточной массой тела, а также процентное соотношение избыточной массы тела значительно выше, чем в контрольной группе исследования. Различия ИМТ между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Жалобы на зуд кожных покровов, наиболее выраженный на ладонях и стопах, предьявляли в 280 случаях, что составляет 93% беременных с ВХБ, из них умеренный - у 198 (56,5%), сильный - у 82 (36,5%).

У 51,83% повторнородящие пациентки указали на наличие ВХБ в предыдущей беременности в анамнезе, из них у 13,5% пациенток выявлен отягощенный наследственный анамнез (у кровных родственников по материнской линии были диффузные заболевания печени, ВХБ).

Среди экстрагенитальной патологии наиболее часто отмечалась сочетанная патология органов пищеварительной системы: хронический гастрит, панкреатит, холецистит - у 72,64% пациенток, из них заболевание печени 16,22%, заболевания крови диагностированы у 5,41%, эндокринные заболевания с метаболическим синдромом наблюдались в 2,70% случаев. На основании ретроспективного анализа было выявлена повышенная частота сердечно-сосудистых заболеваний, хронических заболеваний печени, эндокринопатии.

Предполагается, что повышение уровней печеночных ферментов при ВХБ вызвано повышением концентрации эстрогенов в организме и усилением синтеза холестерина в печени, связанное с развивающимися в организме эндокринными сдвигами, что приводит к нарушению желчеобразования и желчевыделения [1, 4, 8, 9, 13]. Согласно Р. Нирисни и соавт. (2006), повышение концентраций ферментов печени АлАТ и АсАТ повышает риск перинатальных осложнений, и считается, что уровень печеночных трансаминаз до 75 Ед/л является значительным, а уровень 150 МЕ/л однозначно трактуется как маркер повышенного риска заболеваемости [13, 14, 15]. Согласно нашему исследованию, содержание печеночных трансаминаз в крови пациенток с ВХБ колебалось от 5,30 Ед/л до 423 Ед/л, средний уровень составил  $65,27 \pm 72,99$  Ед/л, АсАТ от 6,80 Ед/л - до 375 ед/л, средний уровень  $60,21 \pm 58,11$  Ед/л, общий билирубин - от 2,95 мкмоль/л до 190 мкмоль/л, средний уровень  $14,54 \pm 14,49$  мкмоль/л и ЩФ - от 44 Ед/л - 2293 Ед/л и средний уровень составил  $366,61 \pm 261,83$  Ед/л. Отмечается высокая частота антенатальной гибели плода от беременных с ВХБ, с уровнем АлАТ от 375 до 423 Ед/л, АсАТ от 200 до 375 Ед/л, билирубин от 60 до 190 мкмоль/л, ЩФ от 800 Ед/л и выше.

Средний срок родоразрешения в группе беременных с ВХБ оказался достоверно ниже  $37,97 \pm 1,92$  (ДИ 37,75-38,18, 95%), аналогичного показателя в контрольной группе  $38,59 \pm 2,27$  недели (ДИ 38,33-38,85, 95%).

В основной группе в 204 случаях произошли самостоятельные роды (68,68%), а в 93 случаях (31,31%) были родоразрешены путем операции кесарево сечения. Из них индуцированные роды - 81 (27,27%). В контрольной группе в 228 случаях произошли роды через естественные родовые пути (76,51%), а в 70 случаях (23,49%) - кесарево сечение, из них индуцированные роды в 27 случаях (9,06%). Частота оперативных родов с ВХБ превалировала над естественным способом родоразрешения и была достоверно выше показателя контрольной группы (31,31% против 23,49%;  $p < 0,005$ ). Частота индуцированных родов с ВХБ достоверно выше показателя контрольной группы (27,27% против 9,06%;  $p < 0,005$ ).

В основной группе более 50% беременностей завершились при сроке гестации менее 38 недель ввиду тяжести ВХБ, в то время как в группе сравнения родов до 38 недель было в 2,5 раза меньше. Из них в сроке беременности до 34 недель - 3,34%, от 34 до 36 недель 5,69%, от 36 недель до 37,7 недели 51,84% в основной группе, и соответственно в контрольной у 4,70%, 2,01% и 30,20% пациенток. Своевременное родоразрешение в основной группе было в 1,6 раза (39,13%) ниже у беременных с ВХБ, чем у беременных контрольной группы. Этот показатель в контрольной группе составил 63,08%, что существенно выше, чем в основной группе.

Средний вес ребенка при рождении составил  $3284 \pm 564$  грамма (ДИ 3220-3348, 95%), в контрольной группе этот показатель был выше -  $3555 \pm 634$  грамма (ДИ 3483-3627, 95%). Частота маловесных и малых к сроку гестации новорожденных не различалась между группами, но неонатальный статус был хуже в случаях холестаза.

Все новорожденные оценены по шкале Апгар на первой и пятой минутах рождения. При оценке детей в раннем неонатальном периоде асфиксию легкой степени тяжести имели 19% (57). И тяжелая асфиксия наблюдалась у 3,33% (10) новорожденных. В сравнительной группе легкая асфиксия отмечена в 13,42% (40) случаев, и тяжелая асфиксия - 5 случаев (1,68%). В структуре заболеваний у новорожденных превалировали дыхательные нарушения. Учитывая эти нарушения, а также гестационный возраст, 3,33% детей потребовали интенсивное наблюдение в усло-

виях отделения реанимации и последующий перевод на 2 этап выхаживания, тогда как в контрольной группе показатель составил 1,68%.

Мониторинг внутриутробного состояния плода проводился с помощью данных УЗИ и доплерографии. По данным УЗДГ физиологический кровоток в обеих группах превалировал над нарушениями кровотока и составил 71,76% и 90,94% соответственно в каждой группе. Нарушение кровотока 1А степени в основной группе на 16,8% выше, по сравнению с контрольной группой, и составил 23,59% и 6,71% соответственно. Нарушение кровотока 1В степени и 2 степени в основной группе было выше на 1,97% по сравнению с контрольной группой и составил 4,32% и 2,35%.

По данным УЗИ у 44 из 301 (14,62%) обследованной на антенатальном этапе, имели место антенатальные осложнения: 3 плода погибли на антенатальном этапе (1%), у 23 (7,64%) выявлено маловодие, 9 (2,99%) - многоводие и у 9 (2,99%) патология плода. А в контрольной группе в 8 случаях (2,68%) маловодие, 12 (4,03%) - многоводие, 12 (4,03%) - патологии плода, антенатальная гибель в контрольной группе отсутствовала.

По данным УЗИ ОБП у 230 из 301 (76,41%) обследованной выявлены УЗ-признаки диффузных изменений печени и желчевыводящих путей, в частности застой желчи.

Наиболее частыми осложнениями беременности и родов при внутривнутрипеченочном холестазе беременных были преждевременные роды - в 67 случаях (22%); угрожающее состояние плода (дистресс плода) - в 25 случаях (9%); преэклампсия - в 14 случаях (4,9%); послеродовое кровотечение - в 5 случаях (1,66%); окрашенные меконием околоплодные воды выявлены в 18 случаях (6%). А в контрольной группе - в 37 случаях (12%) преждевременные роды, 29 (9,9%) - угрожающее состояние плода (дистресс плода), 2 (0,9%) - преэклампсия, 5 (1,66%) - послеродовое кровотечение, и в 10 случаях амниотическая жидкость была окрашена меконием, что составило 3,9%. Перинатальная смертность при внутривнутрипеченочном холестазе составила 1,66%, гибель плода произошла в 5 случаях из 300 в основной группе при среднем гестационном возрасте  $37 \pm 4,2$  года, а в контрольной группе отсутствовала.

По результатам корреляционного анализа установлено, что у пациенток с ВХБ повышение уровня печеночных трансаминаз достоверно ассоциируется с высоким перинатальным риском ( $R = -0,21; 0,22; p < 0,05$ ).

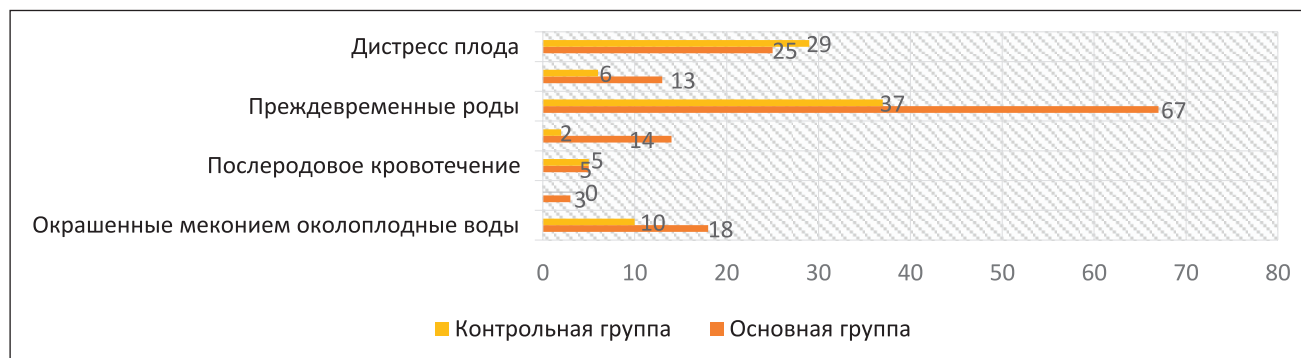


Рисунок 1 - Перинатальные исходы у беременных с ВХБ и без



Имеет место слабая связь между данными УЗИ и перинатальными осложнениями при повышенных уровнях печеночных трансаминаз ( $R=-0,13$ ;  $p<0,05$ ).

### ВЫВОДЫ

1. Наличие у женщин, имеющих в анамнезе сочетанные патологии органов пищеварительной системы и печени, увеличивает риск возникновения ВХБ при беременности в 1,8 раза ( $p<0,005$ ).

2. Увеличение количества беременных с внутрипеченочным холестазом повышает частоту абдоминальных родоразрешений.

3. Изолированное применение УЗИ при ВХБ не позволяет достоверно оценить степень риска неблагоприятных перинатальных исходов.

4. Анализ результатов УЗИ, при повышении уровня трансаминаз, является недостаточным для оценки степени риска антенатальной гибели или угрожающего состояния плода.

5. Антенатальный эхографический мониторинг, в частности УЗИ плода, при ВХБ имеет низкую чувствительность и диагностическую точность. Единственным

эхографическим признаком, ассоциированным с высоким перинатальным риском в нашем исследовании, являлось маловодие ( $p<0,005$ ).

6. Увеличение частоты неблагоприятных неонатальных исходов (дистресс плода, низкая оценка по шкале Апгар, низкий гестационный возраст) связано с выраженной гиперферментемией при тяжелых формах ВХБ.

### Прозрачность исследования

Исследования не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

### Вклад авторов

Бекетова Макпал Аманбаевна, Исаков Серик Саятович: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mohan M., Antonios A., Konje J. et al. Stillbirth and associated perinatal outcomes in obstetric cholestasis: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. – 2019. – No. 3. – С. 100026. DOI: 10.1016/j.eurox.2019.100026
- Клинические рекомендации «Внутрипеченочный холестаз при беременности» от 13.02.2020 № 15-4/367-07. <https://prof.ncagp.ru/index.php?t8=85>
- Клинический протокол диагностики и лечения болезни печени, связанные с беременностью от 29.09.2016. – Протокол №12. [http://www.rcrz.kz/docs/clinic\\_protocol/2016/2пг/Терапия/Гастроэнтерология/1%20Болезни%20печени,%20связанные%20с%20беременностью.pdf](http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2016/2пг/Терапия/Гастроэнтерология/1%20Болезни%20печени,%20связанные%20с%20беременностью.pdf)
- Ozkan S., Ceylan Ya., Ozkan O.V., Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy // *World J Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 21 (23). – P. 7134-41. DOI: 10.3748/wjg.v21.i23.7134
- Bicocca M.J., Sperling J.D., Chauhan S.P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2018. – No 231. – P. 180–187. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.10.041. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Maaroufi A., Vince A., Himatt S.M. et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus in select countries - volume 4 // *J Viral Hepat*. – 2017. – Vol. 24 (2). – P. 8-24. DOI: 10.1111/jvh.12762
- Нерсесов А.В. Обзор исследований 2015-2017 годов по клинко-эпидемиологической характеристике болезней печени в Казахстане // *Медицина (Алматы)*. – 2017. – №. 9 (183). – С. 4-8
- Smith D.D., Rood K.M. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy // *Clin Obstet Gynecol*. – 2020. – Vol. 63 (1). – P. 134-151. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000495
- Ozyuncu O., Orgul G., Ozten G., Yurdakok M., Beksac M.S. Outpatient versus inpatient follow-up for intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Clin Exp Hepatol*. – 2019. – Vol. 5 (4). – P. 289–293. DOI: 10.5114/ceh.2019.88616 [Google Scholar] [CrossRef]
- Floreani A., Gervasi M.T. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy // *Clin Liver Dis*. – 2016. – Vol. 20 (1). – P. 177–189. DOI: 10.1016/j.cld.2015.08.010. [Google Scholar] [CrossRef]
- Полунина Т.Е., Тазитдинов Р.Х. Внутрипеченочный

### REFERENCES

- Mohan M, Antonios A, Konje J, et al. Stillbirth and associated perinatal outcomes in obstetric cholestasis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019;3:100026. DOI: 10.1016/j.eurox.2019.100026
- Klinicheskie rekomendatsii «Vnutriphechenochnyi kholestaz pri beremennosti» ot 13.02.2020 № 15-4/367-07*. [Clinical guidelines "Intrahepatic cholestasis during pregnancy" dated 13.02.2020 No. 15-4 / 367-07]. Available from: <https://prof.ncagp.ru/index.php?t8=85>
- Klinicheskii protokol diagnostiki i lecheniia bolezni pecheni, svyazannye s beremennosti ot 29.09.2016. – Protokol №12*. [Clinical protocol for the diagnosis and treatment of liver disease associated with pregnancy from 09/29/2016]. Available from: [http://www.rcrz.kz/docs/clinic\\_protocol/2016/2пг/Терапия/Гастроэнтерология/1%20Болезни%20печени,%20связанные%20с%20беременностью.pdf](http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2016/2пг/Терапия/Гастроэнтерология/1%20Болезни%20печени,%20связанные%20с%20беременностью.pdf)
- Ozkan S, Ceylan Ya, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7134-41. DOI: 10.3748/wjg.v21.i23.7134
- Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018; 231:180–187. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.10.041. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Maaroufi A, Vince A, Himatt SM, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus in select countries - volume 4. *J Viral Hepat*. 2017;24(2):8-24. DOI: 10.1111/jvh.12762
- Nersesov AV. Review of the trials on clinical and epidemiologic characteristics of liver diseases, conducted in 2015-2017 in Kazakhstan. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2017;9(183):4-8. (In Russ.)
- Smith DD, Rood KM. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2020;63(1):134-151. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000495
- Ozyuncu O, Orgul G, Ozten G, Yurdakok M, Beksac MS. Outpatient versus inpatient follow-up for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Exp Hepatol*. 2019;5(4):289–293. DOI: 10.5114/ceh.2019.88616 [Google Scholar] [CrossRef]
- Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2016;20(1):177–189. DOI: 10.1016/j.cld.2015.08.010. [Google Scholar] [CrossRef]

холестаза беременных // *Терапия*. – 2020. – Т. 6, № 1. – С. 85-95. DOI: 10.18565/therapy.2020.1.85-95

12 Клименченко Н.И. и др. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных. Клинические рекомендации // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – №. 1. – С. 112-119. DOI: 10.18565/aig.2017.1.112-119

13 Hupucni P., Sziller I., Hrubby E., Rigó B., Szabó G., Papp Z. The rate of maternal complications in 107 pregnancies complicated with HELLP syndrome // *Orv Hetil.* – 2006. – Vol. 147 (29). – P. 1377–85

14 Ovadia C., Seed P.T., Sklavounos A., Geenes V. 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. – Vol. 393 (10174). – P. 899–909. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4. [Google Scholar] [CrossRef]

15 Успенская Ю.Б., Шептулин А.А., Кузнецова И.В. Факторы риска и особенности лечения билиарного сладжа во время беременности // *Consilium Medicum*. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 37-40. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.6.37-40

11 Polunina TE, Tazitdinov RKh. Intrahepatic cholestasis of pregnant women. *Terapiia = Therapy*. 2020;6(1):85-95. (In Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2020.1.85-95

12 Klimenchenko NI, et al. Diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis in pregnant women. Clinical guidelines. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology*. 2017;1:112-119. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2017.1.112-119

13 Hupucni P, Sziller I, Hrubby E, Rigó B, Szabó G, Papp Z. The rate of maternal complications in 107 pregnancies complicated with HELLP syndrome. *Orv Hetil.* 2006;147(29):1377–85

14 Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V. 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. [Google Scholar] [CrossRef]

15 Uspenskaya YuB, Sheptulin AA, Kuznetsova IV. Risk factors and features of treatment biliary sludge during pregnancy. *Consilium Medicum = Consilium Medicum*. 2018;20(6):37–40. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.6.37-40