

Аntenатальная гибель плода у беременных женщин с холестатическим поражением печени

М.А. Качковский, ORCID: 0000-0002-3628-5146, e-mail: KachkovskyMA@reaviz.ru

О.В. Кошелева✉, ORCID: 0000-0001-9619-1435, e-mail: Koshel-olga@ya.ru

Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227

Резюме

При холестатическом поражении печени (ХПП) у беременных возможно развитие антенатальной гибели плода. **Цель исследования.** Определить взаимосвязь клинико-анамнестических и лабораторных показателей беременных женщин с ХПП с антенатальной гибелью плода. **Пациенты и методы.** Обследованы 211 беременных женщин. Основная группа – 144 (68%) женщины с ХПП, контрольная – 67 (32%) пациенток без признаков данного заболевания. Выделено две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия антенатальной гибели плода у беременных с ХПП. Выполнен комплекс стандартных клинико-диагностических исследований, включая акушерское УЗИ и кардиотокографию. **Результаты.** В группе пациенток с ХПП достоверно чаще встречались послеродовые кровотечения ($p < 0,05$), внутриутробная гипоксия плода ($p < 0,001$), антенатальная гибель отмечалась только в основной группе (2,1%). В обеих подгруппах чаще имели место выкидыши в анамнезе ($p = 0,019$). У большинства женщин с ХПП имели место заболевания гепатобилиарной системы, гестационная артериальная гипертензия и болезни почек ($p < 0,05$). В подгруппе с антенатальной гибелью достоверно чаще встречалась артериальная гипертензия, существовавшая до беременности ($p < 0,05$). У пациенток с ХПП и антенатальной гибелью кожный зуд имел исключительно постоянный характер. Подгруппа с антенатальной гибелью существенно отличалась от контрольной группы по гиперферментемии как в период беременности (аланинаминотрансфераза (АЛТ) – $p < 0,001$, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – $p = 0,001$, щелочная фосфатаза (ЩФ) – $p = 0,001$), так и после родоразрешения (АЛТ – $p = 0,002$, АСТ – $p = 0,033$, ЩФ – $p = 0,006$). **Заключение.** Женщины с ХПП, выкидышем в анамнезе или артериальной гипертензией, существовавшей ранее, относятся к группе риска антенатальной гибели плода. Необходимо более частое исследование состояние плода у пациенток с постоянным кожным зудом при ХПП.

Ключевые слова: холестатическое поражение печени у беременных, внутрпеченочный холестаз, гепатоз беременных, антенатальная гибель, осложнения гестации

Для цитирования: Качковский М.А., Кошелева О.В. Антенатальная гибель плода у беременных женщин с холестатическим поражением печени. *Медицинский совет.* 2019;(21):274-278. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-274-278.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fetal death in the women with cholestasis pregnancy

Mikhail A. Kachkovskiy, ORCID: 0000-0002-3628-5146, e-mail: KachkovskyMA@reaviz.ru

Olga V. Kosheleva✉, ORCID: 0000-0001-9619-1435, e-mail: Koshel-olga@ya.ru

Medical University «Reaviz»; 227, Chapayevskaya St., Samara, 443001, Russia

Abstract

Background. The development of fetal death among pregnant women with cholestasis pregnancy (CP) is possible. **Aim.** The purpose is to determine the interconnection between clinico-anamnestic and laboratory indicators of pregnant women with CP and fetal death. **Patients and methods.** 211 pregnant women were examined. The main group – 144 (68%) women with CP, control group – 67 (32%) patients without symptoms of this disease. There are 2 subgroups depending on the presence or absence of fetal death among pregnant women with CP. A complex of standard clinical and diagnostic studies was performed, including obstetric ultrasound and cardiotocography. **Results.** In the group of patients with CP, postpartum hemorrhages ($p < 0,05$), intrauterine fetal hypoxia ($p < 0,001$) were significantly more frequent, fetal death was noted only in the main group (2.1%). In both subgroups miscarriages were more common in the history ($p = 0,019$). Most women with CHP had diseases of the hepatobiliary system, gestational hypertension and kidney disease ($p < 0,05$). In the subgroup with fetal death arterial hypertension existed significantly more frequent before pregnancy ($p < 0,05$). The itchy skin was extremely permanent among patients with CP and fetal death. The subgroup with fetal death significantly differed from the control group for hyperfermentemia both during pregnancy (alanine transaminase (ALT) – $p < 0,001$, aspartate transaminase (AST) – $p = 0,001$, alkaline phosphatase (APH) – $p = 0,001$), and after delivery (ALT – $p = 0,002$, AST – $p = 0,033$, APH – $p = 0,006$). **Conclusions.** Women with CP, with a miscarriage in anamnesis or hypertension are in a risk group of fetal death. A more frequent study of the fetal condition is needed among patients with persistent itching at CP.

Keywords: cholestatic liver disease in pregnant women, intrahepatic cholestasis, hepatitis of pregnancy, intrauterine fetal death, complications of pregnancy

For citation: Kachkovskiy M.A., Kosheleva O.V. Fetal death in the women with cholestasis pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(21):274-278. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-274-278.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Во время физиологической беременности функция и структура печени не изменяются. Однако при определенных условиях возможно развитие холестатического поражения печени (ХПП) у беременных, в частности холестатического гепатоза (ХГБ). Являясь многофакторным заболеванием, ХГБ чаще всего возникает у женщин с генетической неполноценностью транспортных систем гепатоцитов на фоне повышенной стероидной нагрузки на печень в период беременности [1]. Немалая роль отводится экзогенным факторам риска развития ХПП. Есть данные, свидетельствующие о связи ХГБ с недостатком селена и витамина D, с дислипидемией у матери, с приемом различных лекарственных препаратов во время беременности, а также с острой или хронической инфекцией, в частности с вирусным гепатитом В [2, 3, 4].

Еще пару десятилетий назад считалось, что ХГБ имеет благоприятный прогноз для беременной женщины и ее будущего ребенка [5]. В литературе последних лет все больше появляется сообщений о взаимосвязи ХГБ с различными осложнениями гестации, в частности с патологией плода вплоть до его антенатальной гибели [3, 6, 7].

Ведущая роль в патогенезе осложнений беременности у женщин с ХГБ отводится желчным кислотам. Избыточное их количество в сыворотке крови матери приводит к накоплению желчных кислот в печени плода, нарушая его обмен веществ [8]. В результате патологического метаболизма дигидроэпиандростерона образуется активный гормон эстрадиол, который провоцирует преждевременные роды [1]. Избыточная выработка простагландинов как следствие накопления желчных кислот у беременной женщины повышает чувствительность миометрия к окситоцину, что также может вызывать преждевременные роды [2]. По данным разных авторов, это происходит у женщин с ХГБ от 1,2% [9] до 20–44% случаев [5, 7].

Нарушение синтеза К-зависимых факторов коагуляции при ХГБ в 10–20% случаев может вызывать послеродовые кровотечения. Однако клинически значимых изменений гемостаза при ХГБ не наблюдается [2, 10, 11].

При ХГБ может ухудшаться состояние плода, что проявляется гипоксией и меконияльным окрашиванием околоплодных вод (до 27%), развитием респираторного дистресс-синдрома в 10–44% случаев и даже гибелью плода в 1–3% [2, 6, 7].

Изучение осложнений гестации, в частности причин, способствующих антенатальной гибели плода у беременных женщин с ХГБ, является актуальной проблемой современной медицины и нуждается в разработке профилактических мер.

Цель исследования. Определить взаимосвязь клинико-anamnestических и лабораторных показателей беременных женщин с ХГБ с антенатальной гибелью плода как наиболее серьезным осложнением гестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 211 беременных женщин, находившихся на лечении в Перинатальном центре ГБУЗ СОКБ им.

В.Д. Середавина (г. Самара) с 2013 по 2016 гг. В учреждении оказывается высококвалифицированная медицинская помощь по родовспоможению женщинам Самарской области. Выделено две группы. Основную составили 144 (68%) женщины с ХГБ, контрольную – 67 (32%) пациенток без признаков данного заболевания. Отбор в основную группу осуществлялся методом сплошной выборки. Группы не различались по возрасту, количеству родов и наличию экстрагенитальной патологии, за исключением заболеваний гепатобилиарной системы. В основной группе было выделено две подгруппы. 1-я – женщины с ХГБ и антенатальной гибелью плода – 3 человека (2,1%), 2-я – беременные с ХГБ без гибели плода – 141 человек (97,9%).

Клиническая оценка состояния пациенток оценивалась путем сбора анамнеза, анализа историй развития новорожденных детей, а также выполнением комплекса лабораторных и инструментальных методов исследования, включающих биохимический анализ крови, в котором определялись: уровень щелочной фосфатазы (ЩФ – 30–120 Ед/л), гамаглутамилтранспептидазы (ГГТП – <38 Ед/л), холестерина (<5,0 ммоль/л), билирубина (8,5–20,5 мкмоль/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ – <35 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ – <35 Ед/л), общего белка (66–83 г/л), альбумина (35–52 г/л); показатели гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ – 29–35 с), фибриноген (2–4 г/л), протромбиновый индекс (ПТИ – 70–110%), растворимый фибрин мономерный комплекс (РФМК 0–4 мг%). В скобках указаны показатели нормы. Выполнено УЗИ печени и желчного пузыря, а также акушерское УЗИ и кардиотокография. Обязательным критерием включения в исследование было наличие добровольного информированного согласия на участие, подписанного пациенткой.

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS 20. Определялись среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Учитывая то, что ряд показателей в группах не имели нормального распределения, различие между группами оценивалось методом Манна-Уитни и по критерию χ^2 . Достоверность различий считалась значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ перинатальных исходов беременности у исследуемых женщин показал, что послеродовые кровотечения достоверно чаще встречались в группе пациенток с ХГБ, где данный показатель составил 25%. Внутриутробная гипоксия плода была диагностирована у 16% женщин основной группы и 3% контрольной ($p < 0,001$). Антенатальная гибель плода отмечалась только в группе пациенток с ХГБ и составила 2,1% (табл. 1).

При проведении сравнительного анализа анамнестических данных достоверных различий между группами не было по количеству родов, принимаемых лекарственных препаратов во время беременности, а также по наличию в анамнезе аборт и бесплодия. Беременные жен-

● **Таблица 1.** Структура перинатальных исходов у беременных женщин

● **Table 1.** Structure of prenatal outcomes of pregnant women

	Контроль n = 67	ХГБ n = 144	p
Преждевременные роды, n (%)	20 (29,9)	45 (31,3)	н/д
Кровотечения, n (%)	7 (10,4)	36 (25)	<0,05
Гипотрофия, n (%)	10 (14,9)	28 (19,4)	н/д
Внутриутробная гипоксия, n (%)	2 (3)	23 (16)	<0,001
Патология ЦНС, n (%)	0	4 (2,8)	н/д
Патология сердца, n (%)	0	3 (2,1)	н/д
Патология мочеполовой системы, n (%)	1 (1,5)	0	н/д
Аntenатальная гибель плода, n (%)	0	3 (2,1)	н/д
Респираторный дистресс-синдром, n (%)	0	2 (1,4)	н/д

Примечание: н/д – не достоверно.

щины в подгруппе с антенатальной гибелью плода оказались несколько моложе остальных участниц исследования, средний возраст их составил 25,7 ± 5,0 лет (p<0,05). В обеих подгруппах основной группы чаще имели место выкидыши в анамнезе (p = 0,019) (табл. 2).

● **Таблица 2.** Анамнестическая характеристика беременных женщин (M ± σ)

● **Table 2.** Anamnestic characteristics of pregnant women (M ± σ)

Показатель	Контроль n = 67	ХГБ без гибели плода n = 141	ХГБ с гибелью плода n = 3
Возраст	30,6 ± 5,3	29,7 ± 6,1	25,7 ± 5,0***
Количество родов	1,9 ± 1,2	1,7 ± 0,9	1,3 ± 0,6
Резус-фактор «-»	0,2 ± 0,4	0,1 ± 0,3	0,3 ± 0,6
Прием гормонов	0,2 ± 0,4	0,2 ± 0,4	0,0
Прием железа	0,2 ± 0,4	0,2 ± 0,4	0,0
Прием курантила	0,1 ± 0,3	0,2 ± 0,4	0,3 ± 0,6
Прием допегита	0,2 ± 0,4	0,2 ± 0,4	0,7 ± 0,6
Отягощенный акушерский анамнез	0,5 ± 0,5	0,5 ± 0,5	0,3 ± 0,6
Бесплодие	0,1 ± 0,3	0,2 ± 0,4	0,0
Аборты	0,1 ± 0,3	0,2 ± 0,4	0,0
Выкидыши	0,0 ± 0,2	0,1 ± 0,4*	0,3 ± 0,6*

Примечания: различия с контрольной группой: *p < 0,05. Различия с группой ХГБ без гибели плода: **p < 0,05.

В структуре экстрагенитальной патологии у большинства женщин основной группы были диагностированы заболевания гепатобилиарной системы, гестационная артериальная гипертензия и болезни почек, которые встречались достоверно чаще в подгруппе без антенатальной гибели плода по сравнению с группой контроля

(p<0,05), в особенности желчнокаменная болезнь (ЖКБ) (p<0,01). Беременные женщины из подгруппы с антенатальной гибелью плода достоверно чаще страдали артериальной гипертензией, существовавшей до беременности, по сравнению с остальными пациентками основной группы. Случаи хронического вирусного гепатита отсутствовали в контрольной группе, выявлялись только при развитии ХГБ (p = 0,026) и смерти плода (табл. 3).

● **Таблица 3.** Структура экстрагенитальной патологии у беременных женщин с ХГБ (M ± σ)

● **Table 3.** Structure of extragenital pathology in pregnant women with CP (M ± σ)

Показатель	Контроль n = 67	ХГБ без гибели плода n = 141	ХГБ с гибелью плода n = 3
Хронический вирусный гепатит	0,0 ± 0,0	0,13 ± 0,34*	0,0 ± 0,0***
ЖКБ	0,01 ± 0,12	0,15 ± 0,36**	0,0 ± 0,0
Дисфункция желчного пузыря	0,0 ± 0,0	0,06 ± 0,23*	0,0 ± 0,0
Хронический холецистит	0,04 ± 0,21	0,17 ± 0,38*	0,0 ± 0,0
Гестационная АГ	0,1 ± 0,3	0,3 ± 0,4*	0,3 ± 0,6
Болезни почек	0,1 ± 0,2	0,2 ± 0,4*	0,3 ± 0,6
АГ	0,1 ± 0,3	0,0 ± 0,2	0,3 ± 0,6***

Примечания: различия с контрольной группой: *p < 0,05, **p < 0,01. Различия с группой ХГБ без гибели плода: ***p < 0,05.

Клиническая картина проявлений ХГБ не имела отличий в подгруппах беременных женщин основной группы и характеризовалась зудом кожи, как в области живота, так и по всему телу, а также изжогой. Исключение составило время зуда. Пациенток с ХГБ и антенатальной гибелью плода кожный зуд беспокоил постоянно, в отличие от пациенток 2-й подгруппы, у которых зуд был преимущественно в ночное время (p<0,05) (табл. 4).

Анализ лабораторно-диагностических показателей выявил, что группа пациенток с антенатальной гибелью плода существенно отличалась от контрольной группы по наличию гиперферментемии как во время беременности

● **Таблица 4.** Клиническая картина у беременных женщин с ХГБ (M ± σ)

● **Table 4.** Clinical picture of pregnant women with CHP (M ± σ)

Показатель	Контроль n = 67	ХГБ без гибели плода n = 141	ХГБ с гибелью плода n = 3
Зуд кожи	0,0 ± 0,2	0,8 ± 0,4**	1,0 ± 0,0**
Изжога	0,3 ± 0,5	0,8 ± 0,4**	1,0 ± 0,0*
Желтуха	0,0 ± 0,0	0,1 ± 0,2*	0,0 ± 0,0
Расчесы	0,0 ± 0,2	0,3 ± 0,5**	0,7 ± 0,6

Примечания: различия с контрольной группой: *p < 0,05, **p < 0,001.

- **Таблица 5.** Лабораторные показатели у беременных женщин во время беременности и после родоразрешения, (M ± σ)
 ● **Table 5.** Laboratory parameters of pregnant women during pregnancy and after delivery (M ± σ)

Показатель		Контроль n = 67	ХГБ без гибели плода n = 141	ХГБ с гибелью плода n = 3
Билирубин (мкмоль/л)	До родов	7,9 ± 3,4	15,2 ± 9,6***	13,2 ± 11,0
	После родов	8,4 ± 2,5	12,7 ± 6,0***	8,8 ± 2,8
АЛТ (Ед/л)	До родов	14,3 ± 6,2	89,9 ± 106,5***	109,3 ± 44,6***
	После родов	14,5 ± 6,6	52,9 ± 48,4***	64,1 ± 35,9**
АСТ (Ед/л)	До родов	25,9 ± 28,5	83,9 ± 111,7***	80,7 ± 36,9**
	После родов	24,8 ± 8,2	48,7 ± 36,0***	50,5 ± 18,4*
ГГТП (Е/л)	До родов	8,8 ± 3,5	27,8 ± 19,8***	29,8 ± 0,0***
	После родов	7,6 ± 3,0	25,9 ± 16,3***	-
ЩФ (Е/л)	До родов	98,8 ± 26,6	254,0 ± 106,8***	216,6 ± 109,5**,*
	После родов	85,2 ± 20,4	184,5 ± 75,5**	147,5 ± 48,9**,*
ХС (ммоль/л)	До родов	5,8 ± 1,9	7,7 ± 1,7***	7,9 ± 0,7
	После родов	5,3 ± 1,4	7,1 ± 4,6	6,6 ± 1,1
НСУ		0,0 ± 0,0	0,09 ± 0,28*	0,0
Белок в моче (мг)		0,3 ± 0,5	0,2 ± 0,3	0,1 ± 0,0
Лейкоциты в моче (количество)		1,6 ± 0,8	1,9 ± 1,0 *	2,3 ± 1,4

Примечания: различия с контрольной группой: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001. Различия с группой ХГБ без гибели плода: ****p < 0,05.

(АЛТ – p < 0,001, АСТ – p = 0,001, ЩФ – p = 0,001, ГГТП – p < 0,001), так и в период выполнения контрольных исследований после родов (АЛТ – p = 0,002, АСТ – p = 0,033, ЩФ – p = 0,006). Причем цитолитический синдром, характеризующийся повышением АЛТ и АСТ, более выражен у этих пациенток, чем у женщин с ХГБ без данного осложнения, в отличие от синдрома холестаза. Уровень ЩФ оказался достоверно ниже в подгруппе с антенатальной гибелью плода (p < 0,05) (табл. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отягощенный акушерский анамнез, в частности выкидыши и существовавшая ранее артериальная гипертензия у беременных женщин с холестатическим гепатозом, может служить факторами риска развития антенатальной гибели плода. Поэтому необходима разработка профилактических мер для предупреждения этого осложнения беременности у данной категории женщин.

Постоянный кожный зуд у беременных с ХГБ может служить предиктором антенатальной гибели плода. Необходимо более частое исследование состояния плода у таких пациенток.

Сохраняющаяся гиперферментемия в послеродовом периоде у женщин с ХГБ требует динамического наблюдения и своевременной адекватной терапии.

Поступила / Received 07.10.2019
 Поступила после рецензирования / Revised 30.10.2019
 Принята в печать / Accepted 25.11.2019

Список литературы

1. Аapresян С.В. *Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015; 536 с.
2. Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В., Шептулин А.А., Гончаренко Н.В., Герасимов А.Н., Амирсаламова М.М. Прием препаратов половых гормонов как фактор риска развития внутрипеченочного холестаза беременных и билиарного сладжа у беременных. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2018; 28(4):55-65. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-55-65.
3. Клименченко Н.И., Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Федорова Т.А., Иванец Т.Ю., Баев О.Р. и др. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных. Клинические рекомендации. *Акушерство и гинекология*. 2017;(1):112-119. doi: 10.18565/aig.2017.1.112-119.
4. Линева О.И., Романова Е.Ю. Холестатический гепатоз беременных: патогенетические подходы к выбору методов лечения. *Практическая медицина*. 2009;2:77-81. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17772315>.
5. Turunen K., Sumanen M., Haukilahti R.L., Kirkinen P., Mattila K. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis. *Scand. J. Prim. Health Care*. 2010;28:102-107. doi: 10.3109/02813431003784001.
6. Estiu M.C., Frailuna M.A., Otero C., Dericco M., Williamson C., Marin J.G., Macias R. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176504. doi: 10.1371/journal.pone.0176504.
7. Herrera C.A., Manuck T.A., Stoddard G.J., Varner M.W., Esplin S., Clark E.A.S., et al. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(14):1913-1920. doi: 10.1080/14767058.2017.1332036.
8. Ibrahim E., Diakonov I., Arunthavarajah D., Swift T., Goodwin M., McLivride S., Nikolova V., Williamson C., Gorelik J. Bile acids and their respective conjugates elicit different responses in neonatal cardiomyocytes: role of Gi protein, muscarinic receptors and TGR5. *Sci Rep*. 2018;8(1):P 7110. doi: 10.1038/s41598-018-25569-4.
9. Ковалева Н.Б., Байрамова И.Х. Внутрипеченочный холестаз беременных. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2006;16(3):36-39. Режим доступа: <http://www.m-vesti.ru/arch/arch.html>.
10. Furrer R., Winter K., Schäffer L., Zimmermann R., Burkhardt T., Haslinger C. Postpartum Blood Loss in Women Treated for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):1048-1052. doi: 10.1097/AOG.0000000000001693.
11. Lisman T., Bernal W. Hemostatic issues in pregnancy-induced liver disease. *Thromb. Res*. 2017;151(1):S78-S81. doi: 10.1016/S0049-3848(17)30073-7.

References

1. Apresyan S.V. *Pregnancy and childbirth with extragenital diseases*. Ed. 2nd. Moscow, GEOTAR-Media Publ. 2015: 536 p. (In Russ.)
2. Uspenskaya Y.B., Kuznetsova I.V., Sheptulin A.A., Goncharenko N.V., Gerasimov A.N., Amirsalamova M.M. Administration of Sex Hormone Preparations as a Risk Factor in the Development of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Biliary Sludge in Pregnant Women. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018; 28(4):55-65. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-55-65.
3. Klimentchenko N.I., Khodzhaeva Z.S., Shmakov R.G., Fedorova T.A., Ivanets T.Yu., Baev O.R., et al. Diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clinical recommendations. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2017;(1):112-119. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2017.1.112-119.
4. Lineva O.I., Romanova E.Y. Cholestatic hepatitis of pregnant women: pathogenetic approaches to a choice of methods of treatment. *Prakticheskaya meditsina = Practical*

- medicine. 2009;2:77–81. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17772315>.
5. Turunen K., Sumanen M., Haukilahti R.L., Kirkinen P., Mattila K. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis. *Scand. J. Prim. Health Care*. 2010;28:102–107. doi: 10.3109/02813431003784001.
 6. Estiu M.C., Frailuna M.A., Otero C., Dericco M., Williamson C., Marin J.G., Macias R. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176504. doi: 10.1371/journal.pone.0176504.
 7. Herrera C.A., Manuck T.A., Stoddard G.J., Varner M.W., Esplin S., Clark E.A.S., et al. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(14):1913–1920. doi: 10.1080/14767058.2017.1332036.
 8. Ibrahim E., Diakonov I., Arunthavarajah D., Swift T., Goodwin M., McIlvride S., Nikolova V., Williamson C., Gorelik J. Bile acids and their respective conjugates elicit different responses in neonatal cardiomyocytes: role of Gi protein, muscarinic receptors and TGR5. *Sci Rep*. 2018;8(1):P 7110. doi: 10.1038/s41598-018-25569-4.
 9. Kovaleva N.B., Bayramova I.Kh. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2006;16(3):36–39. Available at: <http://www.m-vesti.ru/arch/arch.html>.
 10. Furrer R., Winter K., Schäffer L., Zimmermann R., Burkhardt T., Haslinger C. Postpartum Blood Loss in Women Treated for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):1048–1052. doi: 10.1097/AOG.0000000000001693.
 11. Lisman T., Bernal W. Hemostatic issues in pregnancy-induced liver disease. *Thromb. Res*. 2017;151(1):S78–S81. doi: 10.1016/S0049-3848(17)30073-7.

Информация об авторах:

Качковский Михаил Аркадьевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней, Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; e-mail: KachkovskyMA@reaviz.ru

Кошелева Ольга Владимировна, аспирант кафедры клинической медицины, Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; e-mail: Koshel-olga@ya.ru

Information about the authors:

Mikhail A. Kachkovskiy, Professor, Professor of the Department of Internal Medicine, Private Educational Organization of Higher Education «Medical University «Reaviz»; 227, Chapaevskaya st., Samara, 443001, Russia; e-mail: KachkovskyMA@reaviz.ru

Olga V. Kosheleva, postgraduate of the Department of Clinical Medicine, Private Educational Organization of Higher Education «Medical University «Reaviz»; 227, Chapaevskaya st., Samara, 443001, Russia; e-mail: Koshel-olga@ya.ru