ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

Смоленской государственной медицинской академии

Том 17, №3

2018



ОБЗОРЫ

УДК 616.36-008.811.6:618.3-06]-02-08-036(048)

ХОЛЕСТАЗ БЕРЕМЕННЫХ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ (ОБЗОР)

© Вороник Ю.Н., Мацюк Я.Р.

Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230023, Гродно, ул. Большая Троицкая, 4

Резюме

Цель. Анализ возможного этиопатогенеза холестаза беременных, а также современного подхода к лечению данной патологии и прогноза для беременной и потомства.

Методика. Сбор, систематизация и анализ современных данных научной литературы по соответствующей проблеме.

Результаты. Этиология холестаза беременных во многом остаётся неясной: предложены гормональная, генетическая и другие теории его этиопатогенеза. По данным из научных источников, холестаз беременных может весьма отрицательно влиять на течение беременности, родов, послеродового периода и вызывать нарушения со стороны плода и новорожденного: в 1-2% наблюдаются антенатальная, а 15% перинатальная гибель ребёнка, в 20-60% – преждевременные роды, в 29% случаев возникает синдром внутриутробной задержки развития плода. Рядом экспериментов было доказано, что данная патология вызывает задержку развития внутренних органов у потомства.

Заключение. Решающее значение при возникновении холестаза у беременных имеет своевременное лечение данной патологии, так как адекватная терапия заметно снижает риск возникновения осложнений при течении беременности и родов, негативных воздействии на плод и новорожденного.

Ключевые слова: холестаз беременных, потомство, урсодезоксихолевая кислота

CHOLESTASIS OF PREGNANCY: ETIOLOGY AND PATHOGENESIS, TREATMENT AND PROGNOSIS (REVIEW)

Macjuk Ja.R., Voronik Ju.N.

Grodno State Medical University, 4, Bolshaya Troitskaya St., Grodno, 230023, Republic of Belarus

Abstract

Objective. Analysis of possible etiopathogenesis of cholestasis in pregnant women, as well as a modern approach to the treatment of this pathology and prognosis for the pregnant and offspring.

Methods. Collection, systematization and analysis of modern scientific literature on the relevant issue.

Results. The etiology of cholestasis of pregnant women remains largely unclear: hormonal, genetic and other theories of its etiopathogenesis have been proposed. According to scientific sources, cholestasis of pregnant women can negatively affect the course of pregnancy, childbirth, the postpartum period and cause violations of the fetus and the newborn: in 1-2% antenatal and 15% perinatal deaths of the child, in 20-60% premature birth, in 29% of cases there is a syndrome of intrauterine retardation of fetal development. A number of experiments showed that this pathology causes a delay in the development of internal organs in the offspring.

Conclusion. Crucial in the occurrence of cholestasis in pregnant women is timely treatment of this pathology, since adequate therapy significantly reduces the risk of complications during pregnancy and childbirth, adverse effects on the fetus and the newborn.

Keywords: cholestasis of pregnancy, offspring, ursodeoxycholic acid

Введение

Образование желчи – жизненно важная функция организма, ее нарушение ведет к синдрому холестаза. По современным представлениям под холестазом понимают нарушение синтеза, секреции и оттока желчи [23], начиная от гепатоцита. первичных желчных канальцев и заканчивая поступлением её по внепечёночным желчным протокам в двенадцатиперстную кишку [27]. Функционально холестаз проявляется снижением канальцевого оттока желчи, печёночной экскреции воды и органических анионов (билирубин, желчные кислоты), а морфологически – накоплением желчи в гепатоцитах и желчных путях. Клинико-патогенетически он сопровождается задержкой и накоплением в крови компонентов желчи: билирубина, желчных кислот и щелочной фосфатазы. Синдром холестаза встречается при различных состояниях, которые могут быть объединены в две большие группы: 1) нарушение образования желчи (внутрипечёночный холестаз), возникающие при вирусных, алкогольных, лекарственных и токсических поражениях печени, холестазе беременных, циррозе, бактериальных инфекциях, генетических дефектах; 2) нарушение тока желчи (внепечёночный холестаз) – при обтурации общего желчного протока камнем, опухолью, стриктуре холедоха [27], первичном билиарном циррозе, болезни Кароли, первичном склерозирующем холангите, туберкулезе, реакции отторжения трансплантата [10].

Этиопатогенез холестаза беременных

Заболевания печени, сопровождающиеся холестазом, зависят от пола и многие из них являются преимущественно женскими. Пик желчекамнеобразования у женщин совпадает с репродуктивным периодом. Физиологическая беременность провоцирует возникновение патологических процессов в желчевыводящей системе, что даёт возможность причислить заболевания желчного пузыря ко вторым женским заболеваниям после гинекологических [10].

В последние десятилетия отмечается увеличение числа беременных с заболеваниями печени, зачастую сопровождающимися холестазом [24]. Беременность вызывает серьёзные изменения в организме женщины, которые вынуждают все органы и ткани работать на пределе функциональных возможностей. Даже при нормально протекающей беременности происходит изменение функций гепатобилиарной системы, что к концу беременности может привести к истощению её резервных возможностей [19]. Кроме того, при физиологически протекающей беременности возникает увеличение влияния прогестерона на тонус и моторику желчевыводящих путей, способствующее возникновению холелитиаза и холестаза у здоровых женщин. Холестаз беременных – это заболевание, которое характеризуется наличием кожного зуда, возникающего только с наступлением беременности, сопровождающееся нарушением функции печени при отсутствии других заболеваний данного органа [36]. Эта патология недостаточно освещена в литературе, но знание которой крайне важно как в акушерской, так и терапевтической практике [8], т.к. она может нарушить течение беременности и оказать крайне негативное влияние на плод.

Симптомы внутрипеченочного холестаза беременных в 1883 г. первым описал врач Ф. Алфелд. Однако только в 1954 г. шведы А. Сванборг и Л. Торлинг более подробно начали изучать этиологию, патогенез и клинические симптомы этой патологии беременности [29]. Этиология холестаза беременных во многом остаётся неясной [24]. В литературе предложены гормональная, генетическая и другие теории его патогенеза [8, 43]. В основе гормональной теории лежит повышенное содержание в организме беременных эстрогенов и прогестерона [21, 31], что значительно увеличивает нагрузку на печень. Последнее, в свою очередь, вызывает неадекватную ферментативную инактивацию и конъюгацию стероидных гормонов с глюкуроновой и серной кислотами [1], приводит к уменьшению способности мембран печёночных клеток и желчных канальцев выделять желчные кислоты [8]. Конъюгаты эстрогенов в печени подавляют захват желчных кислот из крови через блокирование транспортных печеночных белков: Na^+-зависимого таурохолата и органического аниона. После выхода производных эстрогена в желчь через протеин мультилекарственной резистентности они оказывают подавляющее воздействие на протеин, обеспечивающий их транспорт из гепатоцита в билиарный канал [2]. Также установлено, что при холестазе беременных увеличивается уровень 3β-сульфатированных метаболитов прогестерона, которые препятствуют выведению желчных кислот и тем самым нарушают их метаболизм [31]. Замечено, что при многоплодной беременности риск заболеть холестазом беременных увеличивается в пять раз, поскольку вырабатывается больше гормонов, чем при одноплодной беременности. Также считается, что приём оральных контрацептивов может вызвать развитие холестаза при последующей беременности [42]. Важным является тот факт, что не все женщины, у которых наблюдалось увеличение эстрогенов заболевали этой патологией [30]. В пользу гормональной этиологии указывает и тот факт, что холестаз беременных возникает чаще всего в третьем триместре беременности, когда уровень эстрогенов самый высокий, и обычно исчезает

сразу после родов, когда уровень гормонов снижается до нормальных величин. Согласно генетической теории, в патогенезе холестаза беременных играет роль наследование комбинации двух дефектов – нарушение сульфатирования эстрогенов и прогестерона в печени [28] и ухудшение транспорта желчных кислот в канальцы. В прогрессирующем семейном холестазе доказана роль дефекта генов ABCB11 [52], кодирующего АТФ-зависимую каналикулярную транслоказу, обеспечивающую транспортировку желчных кислот из гепатоцита, и ABCB4, кодирующего каналикулярную фосфатидилхолинтранслоказу, обеспечивающую внутриклеточный транспорт фосфатидилхолина [30, 37, 41], что в свою очередь приводит к повышенной чувствительности к эстрогену [42]. При этом установлено, что при холестазе беременных наблюдаются дефекты в генах ABCB4, ABCB11 [51] и мутации гена ABCC2 [50]. Таким образом, считается, что в основе развития рецидивирующего холестаза беременных лежат генетически обусловленная повышенная чувствительность гепатоцитов и билиарных канальцев к половым гормонам, врождённые дефекты синтеза ферментов, ответственные за транспорт компонентов желчи от гепатоцитов в желчные протоки, врождённый дефект синтеза желчных кислот вследствие дефицита ферментов, приводящий к образованию атипичных желчных кислот, не секретируемых транспортными системами канальцевых мембран [1]. Можно предположить, что нарушение каналикулярных транспортёров вне беременности не вызывает никаких проблем, но при увеличении нагрузки на белок-переносчик приводит к клиническим симптомам холестаза, так как протеин не справляется транспортировать половые гормоны, уровень которых значительно увеличивается во время беременности [32]. Замечено, что холестазом беременных чаще болеют женщины, у которых матери, бабушки или сёстры перенесли это заболевание. Имеется ряд других факторов, которые способствуют развитию холестаза беременных: избыточная масса тела, сопутствующий сахарный диабет, метаболистический синдром, применение андрогенов, циклоспорина А, нитрофурантоина, эритромицина [7], сезонные факторы (заболевание чаще встречается зимой и в начале весны) [2, 46], наличие инфекционных заболеваний печени, почек и мочевыделительных путей. Неоднократно отмечалось, что у женщин, болеющих холестазом беременных выявлялась нехватка селена и сниженная активность глутатионпероксидазы, что усугубляет повреждающее действие избытка эстрогенов на печень [40]. В литературе имеются данные, указывающие, что внутрипечёночный холестаз беременных зависит и от географических особенностей. В некоторых странах эта патология является достаточно редкой, но в некоторых довольно распространена: наблюдается у 14% беременных, а в некоторых племенах чилийских индейцев его распространенность составляет 24%. Это подтверждает генетическую теорию патогенеза холестаза [29, 48]. В скандинавских и прибалтийских странах внутрипечёночный холестаз беременных встречается у 2% беременных, тогда как в других странах Европы и Северной Америки заболеваемость составляет менее 1%, а в Южной Азии заболеваемость составляет 0,8%. Низкая частота встречаемости холестаза беременных может отражать недооценку данной проблемы [41]. Явной зависимости этой патологии от возраста не наблюдалось, но предположительно, она чаще возникает у женщин в возрасте старше 35-ти лет [39]. При этом некоторые авторы считают холестаз беременных многофакторным заболеванием.

Холестаз беременных чаще всего возникает в третьем триместре беременности и, как правило, рецидивирует при последующих беременностях [47]. Основным клиническим проявлением этой патологии является кожный зуд, наиболее вороженный на ладонях и стопах и чаще всего проявляющийся ночью, при этом он может стать на столько сильным, что вызывает бессонницу [2, 29, 49], психические расстройства. Природу кожного зуда обычно объясняют раздражением нервных окончаний дермы и эпидермиса желчными кислотами, хотя прямая корреляция между выраженностью зуда и уровнем желчных кислот не отмечена. В последнее время пруритогеном считаются эндогенные опиаты, которые при холестазе в избыточном количестве синтезируются в печени, проникают через гематоэнцефалический барьер и раздражают опиатные рецепторы центральной нервной системы, хотя вопрос о вовлечении периферических опиатных рецепторов остаётся не решённым [6]. У 10-15% беременных женщин появляется желтуха, возникающая сразу, либо после прекращения секреции билирубина [32] и накопления его в тканях. Может наблюдаться стеаторея, которая обусловлена недостаточным содержанием солей желчных кислот в просвете кишки, необходимых для всасывания жиров и жирорастворимых витаминов А, Д, К, Е [28, 41]. Недостаток витамина К предположительно может увеличить риск кровотечения. При длительно существующем заболевании может возникнуть дефицит витамина D (оссалгии, проксимальная миопатия, остеопороз, иногда остеомаляция), витамина Е (мышечная слабость, мозжечковая атаксия), витамина А («куриная слепота», гиперкератоз кожи, ксерофтальмия, кератомаляция). При внутрипечёночном холестазе беременных может отмечаться значительное уменьшение массы тела [26]. При исследовании крови у женщин с холестазом беременных обнаруживаются следующие изменения: повышенный уровень билирубина, желчных кислот, холестерина, а также щелочной фосфатазы, γ-глутамилтранспептидазы [8, 13, 29], нормальная или повышенная активность АЛТ, АСТ, ЛДГ [24]. Наблюдается уменьшение коэффициента де Ритиса

(соотношение АСТ/АЛТ), его средний уровень при холестазе беременных – 0,965. Снижение коэффициента де Ритиса при повышенной активности аминотрансфераз характерно для поражения гепатоцитов. Его изменение коррелирует с тяжестью гепатоза. При наиболее тяжелых формах внутрипечёночного холестаза беременных он снижается до 0,23-0,35 [22]. При УЗИ у большинства беременных изменений в паренхиме печени не обнаружено. При этом наиболее достоверным диагностическим маркёром холестаза беременных, является определение желчных кислот, которые могут увеличиваться в 100 раз выше верхней границы нормы [38].

Лечение холестаза беременных

Основная цель лечения – улучшение самочувствия матери, уменьшение кожного зуда и снижение уровня желчных кислот в сыворотке крови, которые оказывают патологическое воздействие на организм плода [29]. Лечение нужно начинать с устранения основной патологии, вызвавшей холестаз, затем нормализировать питание: включить в рацион дополнительное количество овощей, фруктов, ягод и соков, способствующих желчеотделению. Важное место в лечебном питании должны занять белоксодержащие продукты, обладающие липотропным действием, – овсяная каша, творог, треска и др. Снижение поступления желчных кислот в проксимальный отдел кишки приводит к нарушению растворения и мальабсорбции триглицеридов с длинной цепью и жирорастворимых витаминов. В таких случаях показано назначение жирорастворимых витаминов, способствующих поддержанию желчеотделения и препятствующих сгущению желчи. Устранение зуда – важное звено комплексной терапевтической программы [12]. Для купирования зуда назначают антигистаминные препараты, бензодиазепины, малые транквилизаторы. Они подавляют зуд, однако не оказывают действия на биохимические показатели крови, состояние плода и роды. Для лечения холестаза беременных назначается фенобарбитал. Малые его дозы способствуют активации микросомальных ферментов, что приводит к снижению синтеза желчных кислот [29]. Таким больным показан приём энтеросорбентов, мембраностабилизаторов и гепатопротекторов, иммуномодуляторов, а также фитотерапия [13]. Достаточно эффективным является применение экстракорпорального гемодиализа с использованием альбумина. В последнее время для лечения холестаза беременных успешно применяются гептрал [35] и урсодезоксихолевая кислота (УДХК).

Гептрал – это лекарственный препарат, в основе которого лежит С-аденил-метионин (адеметионин). Адеметионин – природное вещество, присутствующее во всех тканях организма, особенно в печени, эндогенно синтезирующееся из аденозина и метионина, является первичным донатором метильных групп фактически во всех секреторных системах, он участвует в синтезе фосфолипидов, белков, гормонов, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот [5, 12]. Гептрал участвует в восстановлении разрушенных клеточных оболочек, препятствует окислению жира, на уровне печени действие адеметионина проявляется в антиоксидантном, антихолестатическом и холеретическом эффектах, профилактике холелитиаза, детоксикации и защите клеток печени от гибели, профилактике фиброзирования, регенирации печени [25]. При этом большое значение имеет относительная безвредность гептрала. Частота побочных эффектов (поверхностный флебит, преходящая бессонница, тошнота и потливость) при внутривенном и внутримышечном введении составила 2,7% и 5,6% соответственно, а пероральный приём препарата вызвал побочные эффекты (тошноту, бессонницу, изжогу, диарею и головную боль) у 13,8% больных [5].

Урсодезоксихолевая кислота представляет собой третичную желчную кислоту, содержащуюся в желчи человека в небольшом количестве (не более 5% общего пула желчных кислот). Она синтезируется в печени из 7-кетолитохолевой кислоты, вырабатываемой в толстой кишке из хенодезоксихолевой кислоты под воздействием микрофлоры кишечника [29]. Не смотря на то, что урсодезоксихолевая кислота имеет такую же молекулярную формулу, что и хенодезоксихолевая кислота, она существенно отличается по структуре: гидроксильная группа в положении С7 находится в β-, а не в α-позиции, что значительно меняет ее пространственную конфигурацию. Молекула становится более полярной, а её способность образовывать мицеллы с липидами снижается, что обуславливает отсутствие у неё токсичности по сравнению с другими желчными кислотами [4]. Приём урсодезоксихолевой кислоты приводит к тому, что она становится основным компонентом желчи и конкурентно заменяет эндогенные гидрофобные желчные кислоты в общем пуле. Это проявляется положительным холеретическим влиянием урсодезоксихолевой кислоты, которая вследствие увеличения пассажа желчи способствует повышенному выведению токсических желчных кислот из печени в кишку, где конкурентно ингибирует всасывание последних, тем самым способствуя выведению их из организма [9]. Гепатопротективный эффект данной кислоты обусловлен блокадой рецепторов желчных кислот на мембранах гепатоцитов и, вероятно, в стабилизации мембран за счёт встраивания в них урсодезоксихолевой кислоты, улучшению текучести фосфолипидного бислоя мембраны гепатоцитов [11]. Антиапоптотический эффект – снижение концентрации ионизированного Са в

клетках (предотвращает выход цитохрома С из митохондрий, что в свою очередь, блокирует активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов) [14]. Иммуномодулирующий эффект проявляется уменьшением экспрессии молекул HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах, снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1,2,6, TNF-α, ИФН-γ), уменьшение продукции аутоантител. Гипохолестеринемический эффект – снижение синтеза холестерина в печени и экскреции его в желчь, уменьшение всасывания холестерина в кишечнике. Липолитический эффект обусловлен снижением урсодезоксихолевой кислотой литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и растворения холестериновых камней [8]. Антифибротический эффект – препятствует развитию фиброза, предупреждая его прогрессирование в цирроз [34]. Антиоксидантный эффект может осуществляться либо на прямую, либо через индуцирование антиоксидантной защиты. Было замечено, что урсодезоксихолевая кислота усиливает выработку глутатиона, что повышает устойчивость клеток к окислительному стрессу [44]. Следует подчеркнуть, что урсодезоксихолевая кислота оказывает положительное влияние как на клинические, так и на биохимические параметры у больных холестазом, приводя к быстрому уменьшению кожного зуда, снижению уровня билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, хорошо переносится, практически не вызывает побочных эффектов [33], помимо того, не отмечалось тератогенного влияния на плод и токсичности для новорожденных [36]. Считается, что приём урсодезоксихолевой кислоты снижает содержание токсических желчных кислот в сыворотке матери, а значит и уменьшает их поступление в организм плода, что в свою очередь приводит к нормализации течения беременности и снижению негативного воздействия холестаза на плод [32]. В результате проведённого ряда экспериментальных работ получены данные о том, что введение крысам с холестазом беременных урсодезоксихолевой кислоты до и после родов значительно нивелирует негативное воздействие данной патологии на потомство: нормализирует состояние желудка [17], печени [3], поджелудочной железы [19], тонкой [18], толстой кишок [15]. Было установлено, что введение урсодезоксихолевой кислоты заметно н нормализирует состояние плаценты у беременных животных с холестазом [16].

Иногда для лечения холестаза беременных использовали дексаметазон, который подавляет синтез эстрогенов плаценты за счет снижения секреции из надпочечников плода их предшественника – дегидроэпиандростерон-сульфата. В ряде случаев наблюдалась нормализация биохимических показателей крови, исчезновение клинических симптомов холестаза, но возникали вопросы по поводу безопасности этого препарата. Он проникает через плаценту и в высоких дозах вызывает снижение массы тела плода при рождении, способствует ненормальному развитию нейронов головного мозга плода [45].

Положительный терапевтический эффект в лечении холестаза беременных даёт применение дискретного плазмафереза в сочетании с гидроксиэтилированным крахмалом, что позволяет достоверно снизить уровни молекул средней массы – интегрального показателя эндотоксикоза, содержание основных биохимических маркеров холестаза: холестерина, коньюгированного билирубина, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, что способствует быстрой регрессии клинических проявлений, уменьшения медикаментозной нагрузки на 25% [20].

Прогноз для беременных и их потомства

Большинство женщин, перенёсших холестаз беременных, не имеют сильных повреждений печени, но данная патология, как правило, с разной интенсивностью повторяется при последующих беременностях. У женщин, в анамнезе которых имелся холестаз беременных, могут развиваться симптомы холестаза при приёме комбинированных оральных контрацептивов или во второй половине менструального цикла. У них повышается риск образования камней в желчном пузыре, возникновения неалкогольного цирроза печени, панкреатита, гепатита С и аутоиммунных гепатитов [36]. По результатам экспериментальным исследований, а также в ходе клинических наблюдений, известно, что холестаз беременных, если не проводить соответствующее лечение, оказывает весьма негативное влияние на состояние здоровья потомства: вызывает длительные и долговременные нарушения со стороны многих внутренних органов [15, 16, 17, 18, 19]. Но по данным литературы известно, что при надлежащей терапии и уходе холестаз беременных не приносит значительного ущерба матери и плоду [49].

Заключение

Таким образом, данные клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о весьма негативном влиянии холестаза на протекание беременности, а также на родившееся в таких условиях потомство. Решающее значение при возникновении холестаза у беременных имеет

своевременное и грамотно подобранное лечение данной патологии, что позволяет заметно снизить риск возникновения осложнений при течении беременности и родов, а также избежать негативных воздействии на плод и новорожденного.

Литература (references)

1. Башмакова Н.В., Пунгина М.Ю., Ерофеев Е.Н. Внутрипечёночный холестаз беременных – предиктор желчнокаменной болезни? // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – №3. – С. 75-78. [Bashmakova N.V., Pungina M.Ju., Erofeev E.N. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa.* The Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist. – 2012. – N3. – P. 75-78. (in Russian)]
2. Горшкова З.А. Внутрипечёночный холестаз беременных // Medicus Amicus. – 2008. – №5. – С. 2-3. [Gorshkova Z.A. *Medicus Amicus.* Medicus Amicus. – 2008 – N5. – P. 2-3. (in Russian)]
3. Дудук Н.И., Кравчук Р.И., Зиматкин С.М. Морфофункциональные изменения печени и возможность их коррекции у потомства крыс с холестазом // Морфология. – 2015. – Т. 147, №1. – С 48-53. [Duduk N.I., Kravchuk R.I., Zimatkin S.M. *Morfologija.* Morphology. – 2015 – T.147, N1. – P. 48-53. (in Russian)]
4. Жмуровская Л.С., Рогачёва Т.А., Юровский Н.Н. Использование Урсосана при высоком цитолизе гепатоцитов у больных острой формой вирусного гепатита // Медицинские новости. – 2004. – №2. – С. 62-65. [Zhmurovskaja L.S., Rogachjova T.A., Jurovskij N.N. *Medicinskie novosti.* Medical News. – 2004. – N2. – P. 62-65. (in Russian)]
5. Ивашкин Т.В., Буеверов А.О. Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных с внутрипечёночным холестазом // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – №5. – С. 24-29. [Ivashkin T.V., Bueverov A.O. *Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii, gepatologii.* Clinical prospects of gastroenterology, hepatology. – 2009. – N5. – P. 24-29. (in Russian)]
6. Кан В.К. Холестаз: новое в патогенезе, диагностике и лечении // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопрактологии. – 1997. – Т.7, №3. – С. 25-29. [Kan V.K. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, kolopraktologii.* Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Colopractology. – 1997. – T7, N3. – P. 25-29. (in Russian)]
7. Ключаева А.А., Вавилова Л.В. Внутрипечёночный холестаз беременных // Здравоохранение. – 2007. – №3. – С. 72-73. [Kljuchaeva A.A., Vavilova L.V. *Zdravoohranenie.* Health care. – 2007. – N3. – P. 72-73. (in Russian)]
8. Ковалёва Н.Б., Байрамова И.Х. Внутрипечёночный холестаз беременных // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопрактологии. – 2006. – Т.16, №3. – С. 36-39. [Kovaljova N.B., Bajramova I.H. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, kolopraktologii.* Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Colopractology. – 2006. – T.16, N3. – P. 36-39. (in Russian)]
9. Козлова Н.М. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 и урсодезоксихолевая кислота в лечении функциональных нарушений печени и желчного пузыря при хроническом некалькулёзном холецистите // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. – 2006. – №6. – С. 56-60. [Kozlova N.M. *Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenija Rossijskoj Akademii medicinskih nauk.* Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2006. – N6. – P. 56-60. (in Russian)]
10. Кушнарёва Н.С. Регуляция экскреторной функции печени крысы при холестазе: роль пролактина: Автореф. дис. … кан. биол. наук – Москва, 2009. – 25 с. [Kushnarjova N.S. *Reguljacija jekskretornoj funkcii pecheni krysy pri holestaze: rol' prolaktina (kand. dis.).* Regulation of the excretory function of the rat liver in cholestasis: the role of prolactin (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2009. – 25 p. (in Russian)]
11. Лапина Т.Л., Картавенко И.М. Урсодезоксихолевая кислота: влияние на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопрактологии. – 2007. – №6. – С. 51-57. [Lapina T.L., Kartavenko I.M. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, kolopraktologii.* Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Colopractology. – 2007. – N6. – P. 51-57. (in Russian)]
12. Ларионова Л.Г. Основные проблемы холестаза и пути его терапевтической коррекции // Медицинские новости. – 1998. – №8. – С. 12-16. [Larionova L.G. *Medicinskie novosti.* Medical News. – 1998. – N8. – P. 12-16. (in Russian)]
13. Линёва О.И., Романова Е.Ю. Холестатический гепатоз беременных: патогенетические подходы к выбору методов лечения // Практическая медицина. – 2009. – Т.2, №34. – С. 77-81. [Linjova O.I., Romanova E.Ju. *Prakticheskaja medicina.* Practical medicine. – 2009. – T.2, N34. – P. 77-81. (in Russian)]
14. Матанина Н.В., Рейзис А.Р., Шмаров Д.А. Апоптоз лимфоцитов периферической крови в патогенезе вирусных гепатитов и антиапоптотическое действие урсодезоксихолевой кислоты // Инфекционные

болезни. – 2006. – Т.4, №2. – С. 5-9. [Matanina N.V., Rejzis A.R., Shmarov D.A. *Infekcionnye bolezni*. Infectious diseases. – 2006. – T.4, N2. – P. 5-9. (in Russian)]

15. Мацюк Я.Р., Михальчук Е.Ч., Шелесная Е.А. Морфофункциональная характеристика свойств ободочной кишки 15- и 45-дненвных крысят, развивавшихся в условиях экспериментального холестаза и действия урсодезоксихолевой кислоты // Вести Национальной Академии Наук. – 2015. – №3. – С. 88-94. [Macjuk Ja.R., Mihal'chuk E.Ch., Shelesnaja E.A. *Vesti Nacional'noj Akademii Nauk.* News of the National Academy of Sciences. – 2015. – N3. – P. 88-94. (in Russian)]
16. Мацюк Я.Р., Барабан О.В. Протективный эффект урсодезоксихолевой кислоты на изменённые при холестазе морфофункциональные свойства плаценты крыс в период интенсивного фетогенеза // Новости медико-биологических наук. – 2014. – Т.10, №4. – С 151-156. [Macjuk Ja.R., Baraban O.V. *Novosti mediko-biologicheskih nauk.* News of biomedical sciences. – 2014. – T.10, N4. – P. 151-156. (in Russian)]
17. Мацюк Я.Р., Михальчук Е.Ч., Кот В.А. Структурно-функциональные особенности желудка 21-дневных плодов крыс, развивавшихся в условиях воздействия холестаза матери и урсодезоксихолевой кислоты // Новости медико-биологических наук. – 2014. – Т.11, №1. – С 15-20. [Macjuk Ja.R., Mihal'chuk E.Ch., Kot V.A. *Novosti mediko-biologicheskih nauk.* News of biomedical sciences. – 2014. – T.11, N1. – P. 15-20. (in Russian)]
18. Мацюк Я.Р., Чернышевич Ю.Н. Структурные особенности тощей крысят, развивавшихся в условиях холестаза матери и воздействия урсодезоксихолевой кислоты // Вести Национальной Академии Наук. – 2016. – №1. – С. 78-85. [Macjuk Ja.R., Chernyshevich Ju.N. *Vesti Nacional'noj Akademii Nauk.* News of the National Academy of Sciences. – 2016. – N1. – P. 78-85. (in Russian)]
19. Можейко Л.А. Использование урсофалька для коррекции структурно-функциональных нарушений экзокринной части поджелудочной железы потомства, вызванных эксперемериментальным холестазом беременных самок // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2009. – №1. – С. 53-55. [Mozhejko L.A. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. Journal of the Grodno State Medical University. – 2009. – N1. – P. 53-55. (in Russian)]
20. Николаева А.В. Оптимизация тактики ведения беременных с внутрипечёночным холестазом с применением плазмофереза: Автореф. дис. … канд. мед. наук – Москва, 2009. – 24 с. [Nikolaeva A.V. *Optimizacija taktiki vedenija beremennyh s vnutripechjonochnym holestazom s primeneniem plazmofereza (kand. dis.).* Optimization of the tactics of management of pregnant women with intrahepatic cholestasis with the use of plasmapheresis (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2009. – 24 p. (in Russian)]
21. Ожерайтене В., Лиштванене Д. Урсодезоксихолевая кислота в терапии внутрипечёночного холестаза // Гастороэнтерология Санкт-Петербурга. – 2002. – №4. – С.33-35. [Ozherajtene V., Lishtvanene D. *Gastorojenterologija Sankt-Peterburga*. Gastroenterology of St. Petersburg. – 2002. – N4. – P. 33-35. (in Russian)]
22. Омобоогундже Э.Ч. Гормонально-биохимические взаимоотношения у беременных с внутрипечёночным холестазом // Биомедицинская и биосциальная антропология. – 2009. – №13. – С. 212-216. [Omoboogundzhe Je.Ch. *Biomedicinskaja i bioscial'naja antropologija.* Biomedical and biosocial anthropology. – 2009. – N13. – P. 212-216. (in Russian)]
23. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. – Москва: Медицина, 1998. – 704 с. [Podymova S.D. *Bolezni pecheni: rukovodstvo dlja vrachej.* Diseases of the liver: a guide for doctors. – Moscow: Medicine, 1998. – 704 p. (in Russian)]
24. Пунгина М. Ю., Башмакова Н.В., Борзунов В.М. и др. Дифференциальная диагностика холестатического гепатоза беременных и реабилитация в послеродовый период // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – Т.6, №3. – С. 60-65. [Pungina M. Ju., Bashmakova N.V., Borzunov V.M. i dr. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa.* Russian. the bulletin of the obstetrician-gynecologist. – 2006. – T.6, N3. – P. 60-65. (in Russian)]
25. Семенюк А.К. Гептрал в терапии хронического гепатита и холестатического гепатоза беременных // Охрана материнства и детства. – 2007. – Т.10, №2. – С. 89-92. [Semenjuk A.K. *Ohrana materinstva i detstva.* Protection of motherhood and childhood. – 2007. – T.10, N2. – P. 89-92. (in Russian)]
26. Тимофеева, Т.В., Пертищев Н.Н., Зайнулина М.С. К вопросу о холестазе беременных // Журнал акушерства и женских болезней. – 2001. – Т.50, №2. – С.90-93. [Timofeeva, T.V., Pertishhev N.N., Zajnulina M.S. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. – 2001. – T.50, N2. – P. 90-93. (in Russian)]
27. Циммерман Я.С. Синдром холестаза: современные представления // Клиническая медицина. – 2009. – Т.87, №9. – С. 8-14. [Cimmerman Ja.S. *Klinicheskaja medicina.* Clinical medicine. – 2009. – T.87, N9. – P. 8-14. (in Russian)]
28. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевание печени и желчных путей. – Москва: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 864 с. [Sherlok Sh., Duli Dzh. *Zabolevanie pecheni i zhelchnyh putej*. Disease of the liver and biliary tract. – Moscow: GEOTAR Medicine, 1999. – 864 p. (in Russian)]

29. Шумскене Й., Купчинскас Л., Кондрацкене Ю. Гепатологические и акушерские аспекты внутрипечёночного холестаза беременных // Гастробюллетень. – 2001. – №1. – С. 12-14. [Shumskene J., Kupchinskas L., Kondrackene Ju. *Gastrobjulleten'.* GastroBulletin. – 2001. – N9. – P. 12-14. (in Russian)]
30. Ягмур В.Б. Внутрипечёночный холестаз беременных и его лечение // Семейная медицина. – 2009. – №2. – С. 39-43. [Jagmur V.B. *Semejnaja medicina*. Family medicine. – 2009. – N2. – P. 39-43. (in Russian)]
31. Abu-Hayyeh S., Papacleovoulou G., Lövgren-Sandblom A. et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Levels of Sulfated Progesterone Metabolites Inhibit Farnesoid X Receptor Resulting in a Cholestatic Phenotype // Hepatology. – 2013. – V.57, N2. – P. 716-726.
32. Ambros-Rudolph Ch.M. Dermatoses of Pregnancy – Clues to Diagnosis, Fetal Risk and Therapy // Annals of Dermatology. – 2011. – V.23, N3. – P. 265-275.
33. Bacq Y., Sentilhes L, Reyes H.B. et al. Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Metaanalysis // Gastroenterology. – 2012. – V.143, N6. – P. 1492-1501.
34. Corpechot C., Carrat F, Bonnand A.M. et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis // Hepatology. – 2000. – V.32, N6. – P. 1196-1199.
35. Elias E. URSO in obstetric cholestasis : not a bear market // Gut. – 1999. – Vol.45, N3. – P. 331-332.
36. Geenes V., Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy // Journal of Gastroenterology. – 2009 – V.15, N17. – P. 2049-2066.
37. Hardikar W., Kansal Sh., Elferink R.P.J.O. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy : When should you look further? // World Journal of Gastroenterology. – 2009. – V.15, N9. – P. 1126-1129.
38. Heikkinen J., Mäentausta O, Ylöstalo P. et al. Changes in serum bile acid concentrations during normal pregnancy, in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and in pregnant women with itching // Journal of Obstetrics Gynaecology. – 1981. – V.88, N3. – P. 240-245.
39. Heinonen S., Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis // Obstetrics and Gynecology. – 1999. – V.94, N2. – P. 189-193.
40. Kauppila A., Korpela H, Mäkilä U.M. Low serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy // British Medical Journal. – 1987. – V.294, N6565. – P. 150-152.
41. Kondrackiene J., Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems // World Journal Gastroenterol. – 2008. – V.14, N38. – P. 5781-5788.
42. Lee M.N., Brady C.W. Liver disease in pregnancy // World Journal of Gastroenterology. – 2009. – V.15, N8. – P. 897-906.
43. Medina Lomelí J.M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review // Gynecology and Obstetrics of Mexico. – 2012. – V.80, N4. – P. 285-294.
44. Mitsuyoshi H., Nakashima T., Sumida Y. et al. Ursodeoxycholic acid protects hepatocytes against oxidative injury via induction of antioxidants // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 1999. – V.263, N2. – P. 537-542.
45. Modi N., Lewis H, Al-Naqeeb N. et al. The effects of repeated antenatal glucocorticoid therapy on the developing brain // Pediatric Research. – 2001 – V.50, N5. – P. 581-585.
46. Pata O., Vardarelı E., Ozcan A. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: correlation of preterm delivery with bile acids // Journal of Gastroenterology. – 2011. – V.22, N6. – P. 602-605.
47. Sachdeva S. The dermatoses of pregnancy // Indian Journal Dermatology. – 2008. – V.53, N3. – P. 103-105.
48. Savander M., Ropponen A., Avela K. et al. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy // Gut. – 2003. – V.52, N7. – P. 1025-1029.
49. Turunen K., Sumanen M., Haukilahti R.-L. et al. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis // Scandinavian Journal of Primary Health Care. – 2010. – V.28, N2. – P. 102-107.
50. Wang Ch., Chen X., Zhou S.F. et al. Impaired fetal adrenal function in intrahepatic cholestasis of pregnancy // Medical Science Monitor. – 2011. – V.17, N5. – P. 265-271.
51. Wasmuth H.E., Glantz A., Keppeler H. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene // Gut. – 2007. – V.56, N2. – P. 265-270.
52. Zhang, Y., Li F., Patterson A.D. et al. Abcb11 Deficiency Induces Cholestasis Coupled to Impaired β-Fatty Acid Oxidation in Mice // Journal of Biological Chemistry. – 2012. – V.287, N29. – P. 24784-24794.

Информация об авторах

Мацюк Ярослав Романович – доктор биологических наук, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: matsiuk39@mail.ru

Вороник Юлия Николаевна – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: Julia_nikol@mail.ru