

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ГЕПАТОПАТИЙ В III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ Н. В. ХВОРИК

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Разработана шкала оценки степени тяжести неинфекционных гепатопатий у беременных в III триместре, установлено влияние патологии печени на течение беременности, родов, состояние новорожденных детей. Включение в терапию урсodeоксихолевой кислоты у беременных с признаками нарушения функции печени позволяет пролонгировать беременность и добиться улучшения перинатальных исходов.

Ключевые слова: беременность, неинфекционная гепатопатия, урсodeоксихолевая кислота, новорожденные.

Введение

Актуальность изучения дисфункции печени у беременных связана с постоянным выявлением в поликлиниках и стационарах пациенток с клиническими и/или лабораторными признаками нарушения функции печени, причину которых точно установить не удается [1, 3, 7]. Патологию печени у беременных принято разделять на две большие группы: I - обусловленные патологией беременности; II - связанные с сопутствующими заболеваниями, как остро возникшими на протяжении беременности, так и предшествовавшими ей [4, 7, 8].

С давних пор идет дискуссия о существовании специфического токсикоза беременных с первичным поражением печени, проявляющегося желтухой. Факт поражения печени с возникновением желтухи на высоте тяжелейшего гестоза (неукротимой рвоты, эклампсии) признавался многими исследователями [2, 5]. Наиболее частая форма атипичного гестоза – внутрпеченочный холестаза беременных (ВХБ), который возникает в III триместре и составляет 20% случаев желтух, диагностируемых во время беременности [3, 7, 10]. Для него характерны: зуд кожи, повышение содержания билирубина, желчных кислот, г-глутамилтранспептидазы (Г-ГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови.

Множество исследований показали, что ВХБ может способствовать ухудшению состояния плода или вызвать антенатальную гибель в 0,75-1,6%. Отмечено также возрастание частоты гипоксии, недоношенности, задержки развития плода до 35% числа всех родов [9, 10, 12].

С клинической картины холестаза у беременных могут протекать обострения или манифестация хронических заболеваний гепатобилиарной системы: желчнокаменной болезни, бескаменного холецистита, холангита, первичного билиарного цирроза, дискинезий желчевыводящих путей [3]. Доброкачественные негемолитические гипербилирубинемии (синдромы Жильбера и другие) в III триместре беременности могут сопровождаться клинически выраженным холестазом [5, 8].

Как свидетельствуют данные литературы, ВПХ составляет 1/5 часть гепатопатий [3, 4, 5]. Практический опыт акушерской практики в настоящее время свидетельствует об увеличении частоты гепатопатий, оценка тяжести и дифференцирование которых представляет определенные трудности.

В последнее десятилетие проведен целый ряд контролируемых исследований по оценке клинических и биохимических эффектов урсodeоксихолевой кислоты (УДХК) у беременных. Долгое время беременным препараты УДХК не назначались, поскольку не было извест-

но ее действие на плод. Результаты последних исследований доказали, что УДХК не оказывает побочного действия на плод и поэтому может применяться при ВХБ беременных [11, 12].

Цель исследования - разработать диагностическую шкалу оценки степени тяжести неинфекционных гепатопатий у беременных и оценить возможности терапии с использованием препаратов УДХК.

Материал и методы исследования

Обследовано 108 беременных женщин (основная группа) с нарушением функции печени неинфекционной этиологии во время беременности. Вирусная (инфекционная) причина гепатопатий была исключена проведением серологического скрининга маркеров вирусных гепатитов при постановке беременных на учет и накануне настоящего исследования. Беременные женщины (32) без заболеваний печени и желчевыводящей системы составили группу контроля.

Степень фетоплацентарной недостаточности (ФПН) оценивали по классификации Российского национального руководства по акушерству и гинекологии (2009 год). Оценка степени тяжести гестоза проводилась по шкале Виттлингера, учитывающая наличие отеков, прибавку массы тела, протеинурию, артериальное давление, диурез, субъективные симптомы.

Активность цитолитических ферментов (АлАТ, ЛДГ) определяли модифицированным, оптимизированным кинетическим методом, содержание общего билирубина - модифицированным фотометрическим методом Йендрашика-Грофа, ЩФ – оптимизированным стандартным кинетическим методом, концентрацию общих желчных кислот – энзимокolorиметрическим методом (анализатор «Architect C8000» компании АБВОТТ). Общий анализ крови выполнялся на автоматическом анализаторе «Eurolyser», Австрия.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ «STATISTICA» 6.0. Количественные данные представлены в виде М-среднего значения, m-ошибки среднего для нормально распределенных переменных и в виде медианы значений (Me) и интерквартильного размаха с описанием значений 25 и 75 перцентилей для переменных, отличных от нормального распределения. Сравнительный анализ произведен с помощью критерия Манна-Уитни для непараметрических данных и параметрического t-критерия Стьюдента для нормально распределенного признака. Оценку эффективности лечения проводили с помощью метода парных сравнений Вилкоксона. Результаты считались достовер-

ными при значении $p < 0,05$. Для описания качественных данных рассчитывали показатели частоты изучаемых явлений (p) со статистической ошибкой (Sp).

Результаты и обсуждение

Основу диагностической шкалы (таблица 1) оценки степени тяжести неинфекционных гепатопатий составили анамнестические и клинико-лабораторные показатели, характеризующие проявления ведущих патогенетических синдромов (цитоллиза, холестаза, гепатодепрессии) индивидуально у каждой беременной в III триместре [6].

Таблица 1 - Шкала оценки степени тяжести гепатопатии

Симптом, показатель	Оценка, баллы
Факторы риска	
Прием оральных контрацептивов до беременности > 6 месяцев	1
Заболевания сердечно-сосудистой системы в сочетании с нарушением жирового обмена	1
Заболевания гепатобилиарной системы (ГБС) и/или желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)	1
Беременность в результате ЭКО	1
Зуд кожных покровов при предшествующих беременностях, у матери, у сестры.	2
Многоплодная беременность	
- да	1
- нет	0
Кожный зуд	
Эпизодический	1
Генерализованный, с нарушением сна	2
Интенсивный, нестерпимый	3
Зуд кожных покровов при нормальной активности АлАТ	2
Гестоз	
Легкой степени	1
Средней степени	2
Тяжелой степени	3
Уровень тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	
>140	0
<140	2
Содержание сывороточной концентрации общего билирубина, $\mu\text{моль/л}$	
- до 21,0	0
- 21,0-30,0	2
- выше 30,0	3
Активность АлАТ, Ед/л	
- до 90	1
- 91-150	2
- выше 150	3
Повышение активности ЛДГ, Ед/л	
- до 460	0
- выше 460	2
Липопротеидные фракции	
Соответствуют установленным нормам	0
Увеличение β -липопротеидов свыше 80%	1
Снижение α -липопротеидов < 15%	1
Уровень желчных кислот (ЖК), $\mu\text{моль/л}$	
- до 10,0	0
- 11,0-25,0	1
- выше 25,0	2

I степень тяжести (легкая) гепатопатии (1-4 балла): характеризуется транзиторными изменениями показателей функционального состояния печени или тенденцией к восстановлению функции печени на фоне проводимой метаболической терапии. Патология может быть обусловлена манифестацией имеющихся недиагностированных до наступления беременности заболеваний гепатобилиарной системы (ГБС) с развитием застойных явлений в желчном пузыре.

II степень тяжести (среднетяжелая) гепатопатии (5-9 баллов): характеризуется постоянными изменениями лабораторных показателей до момента родов, несмотря на проводимую терапию. Патология обусловлена срывом адаптационных механизмов функционального состояния печени на фоне беременности.

III степень тяжести (тяжелая) гепатопатии (10 баллов и выше): характеризуется стойкими и/или нарастающими изменениями биохимических показателей во время бе-

ременности при проведении метаболической терапии. Нарушение функционального состояния печени с тенденцией к ухудшению лабораторных показателей обусловлено беременностью.

На основании разработанной диагностической шкалы обследовано 87 беременных, которые распределились следующим образом: легкая степень тяжести (1-4 балла) выявлена у 33 (37,9%) женщин, среднетяжелая (5-9 баллов) у 37 (42,5%), тяжелая степень гепатопатии (10 баллов и выше) – 17 (19,5%) беременных.

В группе женщин с наличием легкой степени тяжести неинфекционной гепатопатии (1-4 балла) у всех женщин роды наступили в сроке доношенной беременности. В этой группе у 16 (48,5%) из 33 беременных отмечалось транзиторное изменение основных биохимических показателей, которые после проведения метаболической терапии через 10-14 дней нормализовались.

В группе женщин с наличием среднетяжелой степени тяжести неинфекционной гепатопатии (5-9 баллов) изменения активности АлАТ и/или содержания билирубина были постоянными и сохранялись до срока наступления родов. Зафиксированные нарушения со стороны маркеров цитолитического и холестагического синдромов не являлись показанием для досрочного родоразрешения.

В группе женщин с наличием тяжелой степени тяжести неинфекционной гепатопатии (10 баллов и выше) высокую балльную оценку получили 5 (29,4%) женщин с цитолитическим синдромом и 12 (70,6%) при сочетании цитоллиза и гипербилирубинемии. У всех беременных наблюдалась тенденция к ухудшению функционального состояния печени, по данным лабораторных методов исследования, несмотря на проводимую метаболическую терапию и лечение гепатопротекторами. У 8 (47,1%) беременных этой группы возникли показания для досрочного родоразрешения в связи с ухудшением биохимических показателей и/или ухудшением состояния плода на фоне гепатопатии беременных.

Несмотря на различия абсолютных значений показателей частоты встречаемости факторов риска, отсутствовали достоверные различия у беременных с разными степенями тяжести гепатопатии ($p > 0,05$).

Детализация отдельных наиболее ярких клинических симптомов выявила различия. Оценивая частоту и характер зуда – демонстративного признака внутрипеченочного холестаза, установлено, что легкий зуд кожных покровов беспокоил 10 (30,3%) беременных при легкой степени тяжести гепатопатии; при средней степени тяжести периодический легкий зуд возникал у 16 (43,2%), генерализованный - у 11 (29,7%); при тяжелой степени гепатопатии у 2 (11,8%) наблюдался легкий зуд, у 4 (23,5%) – генерализованный, у 8 (47,1%) – нестерпимый и только 3 (17,6%) беременные не имели клинических проявлений синдрома холестаза.

Сравнивая лабораторные показатели, характеризующие выраженность холестаза, выявлено, что при легкой и средней степени тяжести гепатопатий имелись достоверные различия только в содержании желчных кислот (ЖК), β - и ν -липопротеидов, тогда как при тяжелой степени тяжести отличия от других групп были по всем исследуемым показателям. Сравнительные данные представлены в таблице 2.

Важно было сопоставить тяжесть гепатопатий с наличием гестозов и плацентарной недостаточности (ПН), которые осложнили течение гестационного процесса во всех группах. Достоверных различий в частоте встречаемости гестозов легкой и средней степени тяжести в зави-

Таблица 2 - Показатели содержания общего билирубина, АлАТ, ЛДГ, α -, β -липопротеидов, ЖК при различных вариантах гепатопатий

Показатели	Тяжесть гепатопатии			p
	Легкая (n=33)	Средняя (n=37)	Тяжелая (n=17)	
Билирубин общий, мкмоль/л	17,1 \pm 1,32	20,0 \pm 1,28	25,4 \pm 3,18	$p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3}<0,0001$; $p_{2,3}<0,0001$
АлАТ, Ед/л	65,4 \pm 8,53	78,0 \pm 10,74	247,1 \pm 41,0	$p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3}<0,0001$; $p_{2,3}<0,0001$
ЛДГ, Ед/л	302,0 (278,0-365,0)	330,0 (289,0-427,0)	509,0 (411,0-543,0)	$p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3}<0,0001$; $p_{2,3}<0,0001$
β -липопротеиды, %	68,8 \pm 1,25	74,8 \pm 1,42	84,2 \pm 2,17	$p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3}<0,0001$; $p_{2,3}<0,0001$
α -липопротеиды, %	26,5 \pm 1,22	22,2 \pm 1,21	14,0 \pm 2,0	$p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3}<0,0001$; $p_{2,3}<0,0001$
ЖК, мкмоль/л	7,0 (5,9-8,8)	11,2 (5,9-13,8)	20,9 (12,5-31,9)	$p_{1,2}>0,01$; $p_{1,3}<0,0001$; $p_{2,3}<0,0001$

Примечание: $p_{1,2}$ - достоверные различия между легкой и средней степенью ($p<0,05$); $p_{1,3}$ - достоверные различия между легкой и тяжелой степенью ($p<0,05$); $p_{2,3}$ - достоверные различия между средней и тяжелой степенью ($p<0,05$).

симстоз от степени гепатопатии не обнаружено, кроме гестозов тяжелой степени, которые чаще осложняли течение беременности при гепатопатиях средней и тяжелой степени - 5,4 \pm 3,8%, 5,9 \pm 5,9%, соответственно. ПН в III триместре беременности диагностирована при различных вариантах гепатопатий, тогда как в сочетании с гипотрофией плода чаще диагностировалась при тяжелой степени - 17,6 \pm 9,5%.

Сроки наступления родов и масса новорожденных детей от матерей с различной степенью тяжести гепатопатий представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Влияние степени тяжести гепатопатии на сроки родоразрешения и массу новорожденных

Показатели	Тяжесть гепатопатии			p
	Легкая (n=33)	Средняя (n=37)	Тяжелая (n=17)	
Срок родов, дни	277,1 \pm 1,49	276,4 \pm 1,74	264,4 \pm 3,98	$p_{1,3}<0,0005$; $p_{2,3}<0,0001$
Масса, грамм	3370,0 \pm 107,63	3252,0 \pm 85,36	2923,3 \pm 162,97	$p_{1,3}<0,0005$

Примечание: $p_{1,3}$ - достоверные различия между легкой и тяжелой степенью ($p<0,05$); $p_{2,3}$ - достоверные различия между средней и тяжелой степенью ($p<0,05$).

Из таблицы 3 видно достоверное снижение длительности беременности при утяжелении нарушений функции печени, а также как следствие, снижение массы новорожденных при тяжелой степени гепатопатии.

При легкой и средней степени тяжести наблюдалось по 1 случаю преждевременных родов - 3,0 \pm 3,0% и 2,7 \pm 2,7%, соответственно. При тяжелой степени в 4 случаях (23,5 \pm 10,6%) роды были преждевременными, что имело достоверное различие по сравнению с другими группами ($p<0,05$).

Индукцированные роды имели место в 5 (15,2 \pm 6,3%) случаях при легкой, и по 7 случаев при средней и тяжелой степени тяжести (18,9 \pm 6,5%; 41,2 \pm 12,3%), соответственно. Достоверные различия в количестве индуцированных родов отмечены при сравнении легкой и тяжелой степени ($p<0,05$).

Сравнивая количество осложнений, возникших у новорожденных от матерей с различными вариантами гепатопатий, получено, что при тяжелой степени достоверно чаще наблюдалось рождение детей с респираторным дистресс-синдромом при доношенной беременности (7 - 33,3 \pm 10,5%) и морфофункциональной незрелостью (9 - 42,9 \pm 11,1%). Синдром нарушенной адаптации ЦНС при легкой степени имели 2 (5,7 \pm 4,0%) детей, при средней - 3 (7,5 \pm 4,2%), при тяжелой - 5 (23,8 \pm 9,5%), что отличалось от легкой степени тяжести ($p<0,05$). Развитие

неонатальной желтухи отмечалось во всех группах: 25,7 \pm 7,5% - при легкой, 15,0 \pm 5,7% - при средней, 38,1 \pm 10,8% - при тяжелой гепатопатии. Достоверные различия имели место при сравнении легкой и тяжелой степени тяжести ($p<0,05$).

Для оценки клинической эффективности УДХК 21 беременной с тяжелой степенью гепатопатии, помимо лечения, согласно протоколам ведения, в терапию были включены препараты УДХК из расчета 10 мг/кг/сут.

В анамнезе у 7 (33,3 \pm 10,5%) пациенток этой группы установлен прием оральных контрацептивов до беременности в течение более 6 месяцев, заболевания сердечно-сосудистой системы в сочетании с нарушением жирового обмена - у 1 (4,8 \pm 4,8%), полипы желчного пузыря - у 1 (4,8 \pm 4,8%), хронический гастрит - у 2 (9,5 \pm 6,6%) женщин. Наличие кожного зуда при предшествующих беременностях отмечали 3 (14,3 \pm 7,8%) женщины. Многоплодная беременность имела место у 2 (9,5 \pm 6,6%) обследованных.

Оценка эффективности лечения проводилась через 10-14 дней по основным показателям: клиническому - изменению интенсивности зуда кожных покровов; биохимическому - изменению уровня АлАТ, содержанию общего билирубина, ЛДГ, желчных кислот, липопротеидных фракций; акушерскому - осложнениям в период беременности, ее продолжительности и исходу (метод родоразрешения, вес новорожденного, течение раннего неонатального периода).

Результаты оценки интенсивности проявлений холестатического синдрома показали, что до начала лечения зуд беспокоил всех беременных, причем, эпизодический зуд имел место у 5 (23,8 \pm 9,5%), средней интенсивности - у 10 (47,6 \pm 11,2%), интенсивный - у 6 (28,6 \pm 10,1%) беременных. После курса проведенной терапии отмечено достоверное снижение зуда средней интенсивности и интенсивного, а также отсутствие данной жалобы у 7 (33,3 \pm 10,5%) пациенток ($p<0,05$).

Лабораторные показатели, характеризующие патологию печени в динамике лечения УДХК, представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Биохимические показатели у беременных в динамике лечения УДХК

Показатели	До лечения	После лечения
Билирубин, общий, мкмоль/л	18,1 \pm 1,84	13,1 \pm 0,81*
АлАТ, Ед/л	169,2 \pm 18,8	107,6 \pm 14,45*
ЛДГ, Ед/л	378,0 (317,0-427,0)	332,0 (294,0-387,0)*
β -липопротеиды, %	78,3 \pm 1,46	67,5 \pm 1,58*
α -липопротеиды, %	18,7 \pm 1,03	25,0 \pm 1,46*
ЖК, мкмоль/л	15,1 (13,7-31,9)	9,6 (9,0-10,8)*

Примечание: * - достоверное различие при сравнении показателей до и после лечения ($p<0,05$), тест Вилкоксона

Сравнивая основные биохимические показатели до и после терапии УДХК, отмечено достоверное снижение практически всех параметров, за исключением достоверного увеличения содержания β -липопротеидов, что было благоприятным признаком мембранопротекции и восстановления липидного обмена у женщин с тяжелой степенью гепатопатий.

Гестоз осложнил течение гестационного процесса в 6 (28,6 \pm 10,1%) случаях, из них легкой степени тяжести в 4 (19,0 \pm 8,8%), средней - в 2 (9,5 \pm 6,6%). У женщин, получавших терапию УДХК, беременность осложнилась компенсированной и субкомпенсированной формами плацентарной недостаточности в 3 (14,3 \pm 7,8%) и 4 (19,0 \pm 8,8%) случаях, соответственно. В 1 (4,8 \pm 4,8%) наблюдении сочеталась с гипотрофией плода.

В группе беременных с тяжелой степенью гепатопатии с включением в терапию УДХК срок наступления родов составил $273,9 \pm 1,69$ дня, что имело достоверные отличия от тяжелой степени на фоне базовой терапии ($p < 0,05$).

Все роды после лечения произошли в сроке доношенной беременности. Индуцированные роды при использовании УДХК проведены в 2 ($9,5 \pm 6,6\%$) случаях, без УДХК – в 7 ($41,2 \pm 12,3\%$) – при тяжелой степени ($p < 0,05$).

По методу родоразрешения различий не было, за исключением количества экстренных операций кесарева сечения: беременные без терапии УДХК в 3 ($17,6 \pm 9,5\%$) случаях родоразрешены в экстренном порядке (1 случай – декомпенсация ПН; 1 – гестоз тяжелой степени с нарушением функции печени, не поддающийся медикаментозной коррекции; 1 – неправильное вставление головки плода в родах). После терапии с использованием УДХК только 1 ($4,8 \pm 4,8\%$) роженица родоразрешена в экстренном порядке в связи с признаками острой интранатальной гипоксии плода в родах.

Масса новорожденных после курса терапии УДХК составила $3330,4 \pm 95,80$ граммов, в группе с тяжелой степенью без использования УДХК – $2923,3 \pm 162,97$ ($p < 0,05$).

Частота основной патологии неонатального периода новорожденных от женщин, получавших терапию УДХК и без нее, представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Патология раннего неонатального периода новорожденных (%)

Патология	Применение УДХК (n=21)	Терапия без УДХК (n=23)	p
Неонатальная желтуха	8 ($38,1 \pm 10,8\%$)	4 ($17,4 \pm 8,1\%$)	
Нарушение адаптации ЦНС	6 ($28,6 \pm 10,1\%$)	1 ($4,3 \pm 4,3\%$)	<0,05
Геморрагический синдром	5 ($23,8 \pm 9,5\%$)	2 ($8,7 \pm 6,0\%$)	
РДС при доношенной беременности	7 ($33,3 \pm 10,5\%$)	-	<0,005
Внутриутробное инфицирование	3 ($14,3 \pm 7,8\%$)	2 ($8,7 \pm 6,0\%$)	
Морфофункциональная незрелость (МФН)	9 ($42,9 \pm 11,1\%$)	-	<0,00001

Примечание: количество новорожденных представлено с учетом многоплодных беременностей; РДС – респираторный дистресс-синдром.

По представленным в таблице 5 данным можно заключить, что включение в терапию гепатопатий препаратов УДХК приводит к достоверному снижению частоты нарушений адаптации ЦНС в раннем неонатальном периоде, респираторного дистресс-синдрома доношенных новорожденных и морфофункциональной незрелости. Одновременно снижается частота неонатальной желтухи в 2 раза, геморрагического синдрома в 2,5 раза. Таким образом, частота патологии новорожденных в раннем неонатальном периоде при тяжелой гепатопатии снижается и достигает показателей при легкой и средней степени тяжести ($p > 0,05$).

ASSESSMENT OF SEVERITY DEGREE OF NONINFECTIOUS HEPATOPATHY IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY AND THE POSSIBILITY OF PATHOGENETIC THERAPY

N.V. Khvorik

Educational Establishment «Grodno State Medical University»

An assessment scale for the severity of noninfectious hepatopathy in pregnant women in the third trimester has been elaborated; the influence of the disease on pregnancy, childbirth, and the condition of newborn infants has been established. The administration of ursodeoxycholic acid to pregnant women with signs of liver dysfunction can prolong pregnancy and improve perinatal outcomes as well.

Keywords: pregnancy, noninfectious hepatopathy, ursodeoxycholic acid, newborns.

Заключение. Для неинфекционных гепатопатий в III триместре беременности характерно развитие всех основных патогенетических синдромов нарушения функции печени, определяющих степень тяжести гепатопатии. Разработанная диагностическая шкала оценки степени тяжести гепатопатии позволяет прогнозировать течение, исходы беременности и время родоразрешения. Включение препаратов УДХК у беременных с тяжелой степенью гепатопатии позволяет пролонгировать беременность, уменьшить количество преждевременных и индуцированных родов, снизить перинатальную заболеваемость, в частности: сократить частоту респираторного дистресс-синдрома у новорожденных при доношенной беременности, морфофункциональную незрелость, нарушение адаптации ЦНС в раннем неонатальном периоде.

Список использованной литературы

1. Айламазян, Э.К. Национальное руководство. / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский // М., 2009. С. 651-661.
2. Венцовский, В.Н. Гестозы. Руководство для врачей. / Венцовский В.Н., Запорожан А.Я., Сенчук Б.Г. и др. – Москва, 2005. – С. 310.
3. Дифференциальная диагностика холестатического гепатоза беременных и реабилитация в послеродовом периоде / М.Ю. Пунгина [и др] // Рос. Вестник акушера-гинеколога. – 2006. – №3. – С. 60-65.
4. Ключарева, А.А. Внутрипеченочный холестаз беременных / Ключарева А.А., Вавилова Л.В. // - 2007. – № 3. – С. 72-73.
5. Негода, В.В. К вопросу о синдроме внутрипеченочного холестаза у беременных / В.В. Негода, З.С. Скворцова, В.В. Скворцов // Леч. врач. – 2003. – № 6. – С. 58-61.
6. Тактика ведения беременности при неинфекционных гепатопатиях в III триместре: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 08.06.12. – Гродно, 2012. – 9 с.
7. Шумскене, Й. Гепатологические и акушерские аспекты внутрипеченочного холестаза беременных / Шумскене Й., Купчинскас Л., Кондракене Ю. // Гастроэнтерология. – 2001. – №1. – С. 12-14.
8. Ch'ng, C. Prospective study of liver dysfunction on pregnancy in Southwest Wales. / Ch'ng C., Morgan M., Hainsworth I. // - Gut. – 2002. – Vol. 51 (6). – P. 876-880.
9. Cronin, R. Third trimester itch: Obstetric Cholestasis a serious condition of pregnancy. / Cronin R., Maude, R. // - New Zealand College of Midwives. – 2008. – Vol. 38. – P. 20-25.
10. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. / A. Glantz [et al] // J. Hepatology. – 2004. – Vol. 40, № 2. – P. 467-474.
11. Jenkins, J.K. Treatment of itching associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. / Jenkins J.K., Boothby L.A. // Ann Pharmacother – 2002. – Vol. 36. – P. 1462-1465.
12. Rodrigues, C.M. Bile acid patterns in meconium are influenced by cholestasis of pregnancy and not altered by ursodeoxycholic acid treatment / Rodrigues C.M., Marin J.J., Brites D. // - Gut – 1999. – Vol. 45. P. 446-452.

Поступила 26.06.2012