

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ У ЖЕНЩИН С ВНУТРИПЕЧЁНОЧНЫМ ХОЛЕСТАЗОМ БЕРЕМЕННЫХ



Я. И. Бик-Мухаметова, Т. Н. Захаренкова, Н. М. Голубых

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Введение. Внутрипечёночный холестаз беременных (ВПХ) – наиболее частое осложнение беременности, возникающее во 2-3 триместрах и сопровождающееся поражением печени с явлениями холестаза и цитолиза.

Цель исследования. Установить роль цитокинового ответа в патогенезе ВПХ и его акушерских и перинатальных осложнений.

Материал и методы. Были обследованы 87 беременных женщин: 57 с ВПХ и 30 пациенток из группы сравнения. Методом твердофазного иммуноферментного анализа определены уровни провоспалительного интерлейкина 6 (ИЛ-6) и противовоспалительного интерлейкина 4 (ИЛ-4) цитокинов, оценена их прогностическая значимость как предикторов акушерских и перинатальных осложнений у женщин с ВПХ.

Результаты. Для женщин с ВПХ характерны более низкие уровни ИЛ-6 и ИЛ-4 и более низкое значение коэффициента отношения ИЛ-4/ИЛ-6, чем у беременных без ВПХ ($P(U)_{ИЛ-6}=0,041$, $P(U)_{ИЛ-4}=0,0007$ и $P(U)_{ИЛ4/ИЛ-6}=0,008$). Фактор риска преждевременных родов (ПР) у женщин с ВПХ – концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови $>2,53$ пг/мл ($Se=83,3\%$, $Sp=73,9\%$; $AUC=0,822$; $95\% CI 0,636-0,938$; $p=0,004$) и концентрация ИЛ-4 $>41,99$ пг/мл при симптомном течении ВПХ ($Se=100,0\%$, $Sp=78,6\%$; $AUC=0,839$; $95\% CI 0,593-0,965$; $p=0,011$). Концентрацию ИЛ-6 $>3,07$ пг/мл у женщин с ВПХ и отрицательными результатами бактериологического исследования влагалищного отделяемого можно рассматривать как предиктор мекониального окрашивания околоплодных вод (МООВ) ($Se=100,0\%$, $Sp=62,9\%$; $AUC=0,770$; $95\% CI 0,597-0,895$; $p=0,024$).

Выводы. ВПХ сопровождается более низким уровнем ИЛ-6, нетипичной иммунной девиацией, при которой не происходит сдвига в сторону Th2-иммунного ответа, характерного для физиологически протекающей беременности, и дисбалансом цитокинового ответа со снижением противовоспалительного звена. Преждевременные роды у пациенток с ВПХ сопряжены с более высокими уровнями ИЛ-6 во время беременности. Выход мекония в амниотическую жидкость у женщин с ВПХ (при условии отсутствия значимой патогенной и условно-патогенной микрофлоры по результатам бактериологического посева влагалищного отделяемого) коррелирует с более высокими концентрациями ИЛ-6 в крови.

Ключевые слова: беременные, холестаз, цитокины, осложнения

PECULIARITIES OF THE CYTOKINE STATUS IN OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS IN WOMEN WITH INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY

Ya. I. Bik-Mukhametova, T. N. Zakharenkova, N. M. Golubykh

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Background. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (COP) is the most common complication of pregnancy that occurs during the 2nd-3rd trimester and is accompanied by liver damage manifested as cholestasis and cytotoxicity.

Objective. To establish the role of cytokine response in the pathogenesis of COP as well as its obstetric and perinatal complications.

Material and methods. 87 pregnant women were examined: 57 with intrahepatic cholestasis of pregnancy and 30 patients of the comparison group. The levels of pro-inflammatory (interleukin 6) and anti-inflammatory (interleukin 4) cytokines were determined by enzyme-linked immunosorbent assay, and their prognostic significance as predictors of obstetric and perinatal complications in women with COP was estimated.

Results. The course of COP is accompanied by a decrease in the concentrations of IL-6 and IL-4 cytokines and a lower ratio of IL-4/IL-6 ($P(U)_{ИЛ-6}=0,041$; $P(U)_{ИЛ-4}=0,0007$ and $P(U)_{ИЛ4/ИЛ-6}=0,008$). The concentration of IL-6 in blood serum that is > 2.53 pg/ml ($Se=83.3\%$, $Sp=73.9\%$; $AUC=0.822$; $95\% CI 0.636-0.938$; $p=0.004$) and IL-4 concentration that is > 41.99 pg/ml in symptomatic COP ($Se=100.0\%$, $Sp=78.6\%$; $AUC=0.839$; $95\% CI 0.593-0.965$; $p=0.011$) are regarded as a risk factor for preterm labor (PL) in women with COP. The concentration of IL-6 > 3.07 pg/ml in women with COP and negative vaginal discharge culture can be considered as a predictor of meconium staining of amniotic fluid (MSAF) ($Se=100.0\%$, $Sp=62.9\%$; $AUC=0.770$; $95\% CI 0.597-0.895$; $p=0.024$).

Conclusions. COP is accompanied by a lower level of IL-6; an atypical immune deviation with no shift towards the Th2 immune response that is characteristic of a normal pregnancy; as well as an imbalance in the cytokine response with a decrease in the anti-inflammatory link. Preterm birth in patients with COP is associated with higher levels of IL-6 during pregnancy. The release of meconium into amniotic fluid in women with COP (in the absence of significant

pathogenic and opportunistic microflora according to the results of vaginal discharge culture) correlates with higher concentrations of IL-6 in the blood.

Keywords: pregnant women, cholestasis, cytokines, complications

Автор, ответственный за переписку:

Бик-Мухаметова Янина Игоревна, УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
e-mail: yaninaBM@rambler.ru

Corresponding author:

Yanina I. Bik-Mukhametova, Gomel State Medical University,
e-mail: yaninaBM@rambler.ru

Для цитирования:

Бик-Мухаметова, Я. И. Особенности цитокинового статуса при акушерских и перинатальных осложнениях у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных / Я. И. Бик-Мухаметова, Т. Н. Захаренкова, Н. М. Голубых // Гепатология и гастроэнтерология. 2022. Т. 6, № 1. С. 20-24. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2022-6-1-20-24>

For citation:

Bik-Mukhametova YaI, Zakharenkova TN, Golubykh NM. Features of the cytokine status in obstetric and perinatal complications in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology and Gastroenterology*. 2022;6(1):20-24. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2022-6-1-20-24>

Введение

Физиологическая беременность сопровождается усилением гуморального иммунитета и смесью иммунного ответа по Th2 типу, при котором повышается продукция противовоспалительных цитокинов: интерлейкина 4 (ИЛ-4), ИЛ-10. При этом снижается клеточный иммунный ответ и продукция цитокинов Т-хелперами 1-го типа (Th1), таких как ИЛ-2, ИЛ-12 и интерферон- γ [1, 2]. Изменения уровней и баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов играет значимую роль в развитии ряда материнских и перинатальных осложнений, в первую очередь воспалительного генеза (преэклампсия, преждевременные роды, хроническая фетоплацентарная недостаточность) [3, 4]. Внутрипеченочный холестаз беременных (ВПХ) – наиболее частое осложнение беременности, возникающее во 2-3 триместрах и сопровождающееся поражением печени с явлениями холестаза и цитолиза [5]. ВПХ характеризуется высокой частотой акушерских и перинатальных осложнений, таких как преждевременные роды (ПР), мекониальное окрашивание околоплодных вод (МООВ) и респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденных [5, 6]. ВПХ имеет многофакторную этиологию и сложный малоизученный патогенез [5-7]. В связи с этим было важно уточнить роль воспаления в патогенезе ВПХ и его материнских и перинатальных осложнений.

Цель исследования – установить роль цитокинового ответа в патогенезе ВПХ и его акушерских и перинатальных осложнений.

Материал и методы

С 2017 по 2021 гг. обследованы 87 беременных женщин, родоразрешенных в учреждениях здравоохранения г. Гомеля. В основную группу вошли 57 женщин с ВПХ, в группу сравнения – 30 женщин без признаков ВПХ.

Исследование проводилось после получения добровольного информированного согласия на участие в исследовании, одобрено этическим

комитетом учреждения и соответствовало принципам Хельсинкской декларации.

Для уточнения роли патогенетических особенностей ВПХ в развитии ПР в основной группе была выделена подгруппа 1 (n=28), в которую вошли женщины с диагнозом ВПХ, установленным в сроке менее 259 дней. Среди пациенток подгруппы 1 у 6 (21,4 %) женщин беременность завершилась ПР (подгруппа 1А), у 22 беременных – родами в срок (подгруппа 1В). Течение беременности и родов у 8 (14,0 %) пациенток с ВПХ осложнилось МООВ (подгруппа 2А), а в подгруппу 2В (n=49) вошли беременные женщины со светлыми околоплодными водами. У 16 (27,1 %) детей, рожденных 14 (24,6%) женщинами из основной группы, течение раннего неонатального периода осложнилось развитием РДС (подгруппа 3А); подгруппу 3В сформировали 43 женщины с ВПХ, у которых не было дыхательных расстройств у детей (подгруппа 3В).

Концентрации ИЛ-6 и ИЛ-4 в крови пациенток определены методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» (ЗАО Вектор-БЕСТ, РФ) и «Human IL-4 ELISA Kit» (FineTest, Китай). Оптическую плотность определяли спектрофотометрически при длине волны 450 нм на иммуноферментном анализаторе Sunrise Tecan (Австрия). Интенсивность окрашивания была пропорциональна концентрации цитокинов в исследуемом образце.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программ «Statistica 13.2» и «MedCalc 10.2.0.0» и стандартного приложения Microsoft Office Excel (2010), с помощью анализа медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). Парное межгрупповое сравнение количественных признаков рассчитывали по критерию Манна-Уитни с поправкой Йетса (P(U)). Сила связи между количественными параметрами оценивалась с использованием теста ранговой корреляции Спирмена (rs). Клиническую значимость количественных показателей оценивали при помощи ROC-анализа с определением

порогового значения и прогностической эффективности. Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По возрасту, паритету беременности и родов, особенностям репродуктивного анамнеза женщин в группах и подгруппах исследования различий не было.

Концентрация ИЛ-6 в крови у женщин с ВПХ составила 3,43 (1,70; 5,81) пг/мл и была ниже уровня в сыворотке крови беременных женщин группы сравнения – 4,61 (3,07; 7,95) пг/мл ($P(U)=0,041$; $r_s=-0,220$, 95% CI -0,412–0,010; $p=0,041$). Уровень ИЛ-4 у пациенток с ВПХ также был значительно ниже его концентрации у женщин без ВПХ: 16,10 (1,25; 79,79) пг/мл против 155,71 (40,04; 593,96) пг/мл ($P(U)=0,0007$; $r_s=-0,365$, 95% CI -0,535–0,167; $p=0,0007$). Коэффициент отношения ИЛ-4/ИЛ-6 у женщин с ВПХ составил 4,95 (0,34; 23,68) и был меньше, чем у женщин из группы сравнения – 49,35 (3,88; 129,33) ($P(U)=0,008$; $r_s=-0,289$, 95% CI -0,471–0,083; $p=0,007$).

Клинически симптомное течение ВПХ имели 42,1% (24 из 57) женщин. Основные жалобы у пациенток с симптомной формой ВПХ: зуд кожи (57,9%); диспепсические расстройства (19,3%); изжога (17,5%), тошнота (8,7%), рвота (1,8%) и нарушение акта дефекации по типу диареи (1,8%); боль в животе (12,3%); бессонница, связанная с усилением зуда кожи в ночное время (8,7%) и общая слабость (1,8%). Для уточнения возможной роли провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и их дисбаланса в развитии симптомов ВПХ определена информативность ИЛ-6, ИЛ-4 и коэффициента ИЛ-4/ИЛ-6 у женщин с симптомным и бессимптомным течением ВПХ (табл. 1).

Среди женщин основной группы концентрация ИЛ-6 была выше в случае преждевременного родоразрешения в сравнении с уровнем ИЛ-6 у женщин с ВПХ и срочными родами: 4,87 (2,71; 9,89) пг/мл у женщин в подгруппе 1А против 1,59 (1,17; 3,88) пг/мл в подгруппе 1В ($P(U)=0,017$; $r_s=0,458$, 95% CI 0,103–0,710; $p=0,017$).

Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови женщин с ВПХ более 2,53 пг/мл с чувствительностью 83,3% и специфичностью 72,7% позволяла прогнозировать наступление ПР (AUC=0,822;

95% CI 0,632–0,939; $p=0,004$). На рисунке 1 представлена модель прогнозирования ПР у женщин с ВПХ на основании определения концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови.

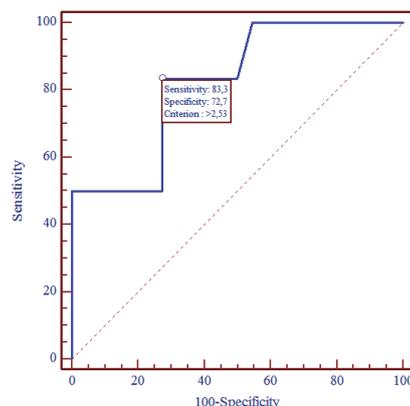


Рисунок 1. – ROC-кривая прогнозирования ПР у женщин с ВПХ на основании определения концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови

Figure 1. – ROC-curve for predicting PL in women with COP based on the determination of the concentration of IL-6 in blood serum

Концентрация ИЛ-4 в крови у женщин с ВПХ и ПР составила 48,34 (8,52; 100,00) пг/мл и статистически не отличалась от аналогичных показателей у беременных основной группы и со срочными родами – 11,36 (2,36; 63,33) пг/мл ($P(U)=0,341$). Женщины основной группы с ПР и срочными родами были сопоставимы по коэффициенту ИЛ-4/ИЛ-6: 4,99 (4,33; 7,50) против 7,65 (0,52; 18,04) ($P(U)=0,911$).

Отмечены различия в концентрациях ИЛ-6 и ИЛ-4 у женщин основной группы при ПР и срочных родах в зависимости от симптомного или бессимптомного течения ВПХ (табл. 2).

ПР у женщин с симптомным течением ВПХ коррелировали с более высокими уровнями ИЛ-6 и ИЛ-4 ($r_{sИЛ6}=0,644$, 95% CI 0,254–0,854; $p=0,008$ и $r_{sИЛ4}=0,490$, 95% CI 0,031–0,779; $p=0,044$). Концентрации ИЛ-6 более 2,53 пг/мл (Se=100,0%, Sp=78,6%; AUC=0,946; 95% CI 0,729–0,991; $p=0,0001$) и ИЛ-4 более 41,99 пг/мл (Se=100,0%, Sp=78,6%; AUC=0,839; 95% CI 0,593–0,965; $p=0,011$) позволяют прогнозировать ПР у женщин с симптомной формой ВПХ. На рисунке 2 представлены модели прогнозирования ПР у женщин с симптомной формой ВПХ на основании определения концентрации ИЛ-6 (а) и ИЛ-4 (б) в сыворотке крови.

Таблица 1. – Концентрации ИЛ-6 и ИЛ-4 в крови и значение коэффициента ИЛ-4/ИЛ-6 у женщин с симптомным и бессимптомным течением ВПХ, Ме [25; 75]

Table 1. – Concentrations of IL-6 and IL-4 in the blood and the value of the IL-4/IL-6 ratio in women with symptomatic and asymptomatic COP, Me [25; 75]

Показатели	Симптомное течение (n=35)	Бессимптомное течение (n=22)	Результат сравнения
ИЛ-6, пг/мл	3,43 (1,99; 6,23)	2,53 (1,45; 5,06)	$P(U)=0,313$
ИЛ-4, пг/мл	18,94 (2,58; 99,17)	11,36 (0,00; 69,17)	$P(U)=0,376$
ИЛ-4/ИЛ-6	4,95 (1,43; 28,88)	4,20 (0,00; 20,30)	$P(U)=0,555$

Таблица 2. – Концентрация ИЛ-6, ИЛ-4 и коэффициент ИЛ-4/ИЛ-6 у беременных с симптомным и бессимптомным течением ВПХ в зависимости от срока родоразрешения, Ме [25; 75].

Table 2. – The concentration of IL-6, IL-4 and the ratio of IL-4/IL-6 in patients with symptomatic and asymptomatic COP, depending on the term of labour, Me [25; 75]

Показатель	Симптомное течение		Бессимптомное течение		Результат сравнения
	1А (n=4)	1В (n=14)	1А (n=2)	1В (n=8)	
ИЛ-6, пг/мл	8,46 (4,87; 16,49)*	1,76 (1,17; 2,53)	2,13	2,57 (0,99; 4,25)	$P(U)_{\text{симптомное}}=0,008$ $P(U)_{\text{бессимптомное}}=0,889$
ИЛ-4, пг/мл	76,37 (48,30; 388,14)*	6,80 (1,48; 41,99)	4,26	15,15 (6,86; 69,59)	$P(U)_{\text{симптомное}}=0,044$ $P(U)_{\text{бессимптомное}}=0,178$
ИЛ-4/ИЛ-6	5,97 (4,39; 128,52)	4,92 (0,37; 14,90)	2,77	15,11 (1,69; 63,92)	$P(U)_{\text{симптомное}}=0,457$ $P(U)_{\text{бессимптомное}}=0,267$

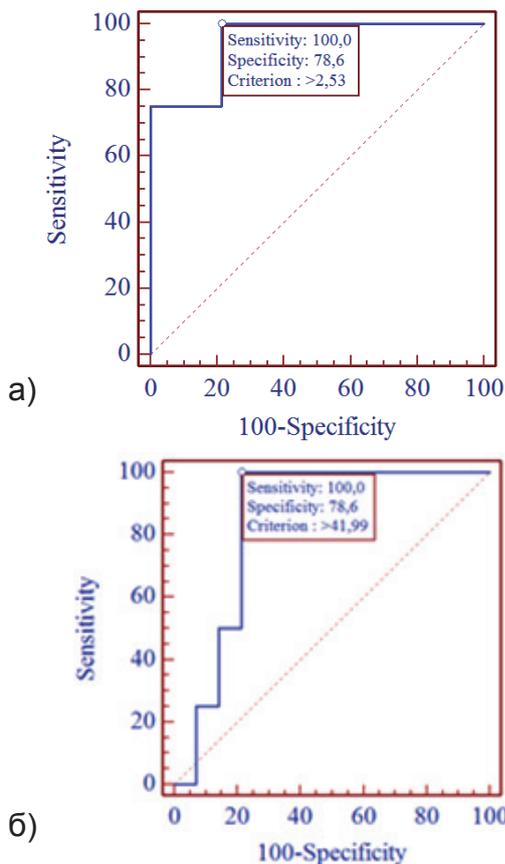


Рисунок 2. – ROC-кривая прогнозирования ПР у женщин с симптомной формой ВПХ в зависимости от концентрации ИЛ-6 (а) и ИЛ-4 (б) в сыворотке крови
Figure 2. – ROC-curve for predicting PL in women with symptomatic COP depending on the concentration of IL-6 (a) and IL-4 (b) in blood serum

В остальных подгруппах существенных различий по уровням изучаемых цитокинов и коэффициенту отношения ИЛ-4/ИЛ-6 не обнаружено. Концентрация ИЛ-6, ИЛ-4 и коэффициент ИЛ-4/ИЛ-6 у женщин с ВПХ и МООВ составила 4,61 (3,39; 7,45) пг/мл, 71,00 (16,10; 509,81) пг/мл и 6,94 (3,56; 88,58), что было сопоставимо с уровнями данных интерлейкинов и коэффициентом отношения ИЛ-4/ИЛ-6 у женщин основной группы и со светлыми околоплодными водами – 2,71 (1,54; 5,81) пг/мл, 11,36 (0,00; 69,38) пг/мл и 4,44 (0,00; 20,49), соответственно ($P(U)_{\text{ИЛ-6}}=0,130$,

$P(U)_{\text{ИЛ-4}}=0,071$ и $P(U)_{\text{ИЛ-4/ИЛ-6}}=0,241$). У женщин с ВПХ, у новорожденных которых развился РДС, концентрация ИЛ-6, ИЛ-4 и значение коэффициента ИЛ-4/ИЛ-6 не отличались от уровней данных цитокинов и коэффициента ИЛ-4/ИЛ-6 у пациенток основной группы при отсутствии дыхательных расстройств у их новорожденных: 4,11 (1,54; 9,13) пг/мл, 32,39 (8,52; 69,17) пг/мл и 6,52 (1,50; 98,04) в подгруппе 3А и 3,07 (1,72; 5,64) пг/мл, 16,1 (0,15; 91,05) пг/мл и 4,33 (0,06; 20,88) в подгруппе 3В, соответственно ($P(U)_{\text{ИЛ-6}}=0,436$, $P(U)_{\text{ИЛ-4}}=0,409$ и $P(U)_{\text{ИЛ-4/ИЛ-6}}=0,529$). Уровни интерлейкинов в данных подгруппах не различались также при симптомном или бессимптомном течении ВПХ и при положительных и отрицательных результатах бактериологических посевов влагалищного отделяемого. Только в случае отсутствия значимой патогенной и условно-патогенной микрофлоры по результатам бактериологического посева влагалищного отделяемого у женщин с ВПХ при МООВ концентрация ИЛ-6 оказалась значимо выше, чем у женщин из основной группы и со светлыми околоплодными водами: 5,24 (3,52; 9,13) пг/мл против 2,26 (1,40; 5,53) пг/мл ($P(U)=0,040$; $rs=0,353$, 95% CI 0,022-0,614; $p=0,040$). Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови более 3,07 пг/мл у женщин с ВПХ при отсутствии значимой патогенной и условно-патогенной микрофлоры по результатам бактериологического посева влагалищного отделяемого позволяет прогнозировать МООВ ($Se=100,0\%$ $Sp=62,1\%$ ($AUC=0,770$; 95% CI 0,597-0,895; $p=0,024$).

Выводы

Течение ВПХ у беременных женщин сопровождается более низкой концентрацией ИЛ-6 и ИЛ-4 ($P(U)_{\text{ИЛ-6}}=0,041$; $rs=-0,220$, 95% CI -0,412—0,010; $p=0,041$ и $P(U)_{\text{ИЛ-4}}=0,0007$; $rs=-0,365$, 95% CI -0,535—0,167; $p=0,0007$), дисбалансом цитокинового ответа с уменьшением противовоспалительного звена ($P(U)_{\text{ИЛ-4/ИЛ-6}}=0,008$). Преждевременное родоразрешение у женщин с ВПХ коррелирует с более высокими концен-

трациями ИЛ-6 ($rs=0,453$, 95% CI 0,104-0,703; $p=0,017$). При концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови женщин с ВПХ более 2,53 пг/мл возможно прогнозирование наступления ПР ($Se=83,3\%$, $Sp=73,9\%$; $AUC=0,822$; 95% CI 0,636-0,938; $p=0,004$), и данная концентрация ИЛ-6 наиболее эффективна при прогнозировании ПР у женщин с симптомным течением ВПХ ($Se=100,0\%$, $Sp=78,6\%$; $AUC=0,946$; 95% CI 0,991; $p=0,0001$). Для женщин с симптомной формой ВПХ возмож-

но прогнозирование ПР на основании определения уровня ИЛ-4 (ИЛ-4 > 41,99 пг/мл; $Se=100,0\%$, $Sp=78,6\%$; $AUC=0,839$; 95% CI 0,593-0,965; $p=0,011$). Концентрация ИЛ-6 более 3,07 пг/мл у женщин с ВПХ при отсутствии значимой патогенной и условно-патогенной микрофлоры по результатам бактериологического посева влагалищного отделяемого позволяет прогнозировать МООВ ($Se=100,0\%$, $Sp=62,9\%$; $AUC=0,770$; 95% CI 0,597-0,895; $p=0,024$).

References

1. Kashtaljan OA, Ushakova LJu. Citokiny kak universalnaja sistema reguljacii [Cytokines as universal regulation system]. *Medicinskie novosti*. 2017;9:3-4. (Russian).
2. Druzhinina AS, Vitjazeva II. Patogeneticheskie osobennosti vlijanija immunologicheskikh narushenij na rezultaty lechenija besplodija metodom jekstrakorporalnogo oplodotvorenija (JeKO) u zhenshin reproduktivnogo vozrasta s nositelstvom antitel k tireoperoksidaze [Pathogenetic features of immunological disorders in women with thyroid peroxidase antibodies presence and their effect on infertility treatment by in vitro fertilization (IVF)]. *Problemy jendokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2019;65(4):289-294. doi: 10.14341/probl10298. (Russian).
3. Dudareva JuA, Seroshtanova DN. Rol jendotelialnoj disfunkcii i subklinicheskogo vospalenija v razvitii akusherskih i perinatalnyh oslozhenij u pacientok s saharным diabetesom [The role of endothelial dysfunction and subclinical inflammation in the development of obstetric and perinatal complications in diabetes mellitus patients]. *Acta Biomedica Scientifica (East siberian biomedical journal)*. 2021;6(3):9-16. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.1. (Russian).
4. Dzhabbarova JuK, Ismoilova ShT, Musahodzhayeva DA. Znachenie citokinov v patogeneze prejeklampsii u beremnyh s zhelezodeficitnoj anemiej [Importance of cytokines in the pathogenesis of preeclampsia in pregnant women with iron deficiency anemia]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej [Journal of obstetrics and women's diseases]*. 2019;68(5):37-44. doi: 10.17816/JOWD68537-44. (Russian).
5. Uspenskaja JuB, Sheptulin AA. Klinika, diagnostika i lechenie vnutripechenochnogo holestaza beremnyh [Clinical presentation, diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy]. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]*. 2017;27(4):96-101. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-96-101. (Russian).
6. Turunen K, Sumanen M, Haukilahti R-L, Kirkinen P, Mattila K. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis. *Scand J Prim Health Care*. 2010;28(2):102-107. doi: 10.3109/02813431003784001.
7. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan Veli O, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7134-7141. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7134.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить в клиническую практику метод медицинской профилактики акушерских, перинатальных и младенческих осложнений при внутрипечёночном холестазе беременных» (№ государственной регистрации 20200378 от 25.03.2020 г.) за счет бюджетного ассигнования на содержание высших учебных заведений.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено комитетом по биоэтике, получено письменное добровольное информированное согласие пациентов.

Информация об авторах:

Бик-Мухаметова Янина Игоревна, УО «Гомельский государственный медицинский университет», e-mail: yaninaBM@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-6134-4275

Захаренкова Татьяна Николаевна, канд. мед. наук, доц., УО «Гомельский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0002-0718-8881

Голубых Надежда Михайловна, УО «Гомельский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0002-3335-7159

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee. Information about the authors

Information about authors:

Yanina I. Bik-Mukhametova, Gomel State Medical University, e-mail: yaninaBM@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-6134-4275

Tatsiana N. Zakharenkova, PhD (Medicine), Associate Professor, Gomel State Medical University, ORCID: 0000-0002-0718-8881

Nadezhda M. Golubykh, Gomel State Medical University, ORCID: 0000-0002-3335-7159

Поступила: 12.03.2022

Принята к печати: 25.04.2022

Received: 12.03.2022

Accepted: 25.04.2022