

Обзоры

УДК 616-002-02:616.97

**Հղիության յուրահատուկ մաշկախտեր
Երկրորդ մաս**

**Խ.Մ. Խաչիկյան, Շ.Վ. Կարապետյան,
Ա.Գ. Կասյան, Է.Ա. Ավագյան, Ա.Ա. Գևորգյան**

*Մ. Հերացու անվ. ԵՊՀ
ՀՇԿ ֆակուլտետի մաշկավեներաբանության և
կոսմետոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փող., 2*

Բանալի բառեր. հղիություն, մաշկախտեր, հղիության ներյարդային խտեստագ, հղիության ատոպիկ ցանավորում, ախտորոշում, բուժում

**Հղիության ներյարդային խտեստագի
սահմանումը**

Հղիության ներյարդային խտեստագը (ՀՆԽ, հղիության ներյարդային խտեստագի համախտանիշ, մանկաբարձական խտեստագ, հղիության իդիոպաթիկ դեղնուկ, հղիների քորպտիկ, հղիների քոր և այլն) ծագումնաբանական հենքով, գերազանցապես հորմոնային ու միջավայրային գործոնների ազդեցությամբ զարգացող խտեստագի վերադարձելի ձևն է, որը բնորոշվում է հղիության ուշ շրջանում (80% դեպքերում՝ 2-3-րդ եռամսյակում) զարգացող շատ ուժգին քորով (ի տարբերություն հղիության այլ մաշկախտերի), մաշկի մեխանիկական վնասումով (երկրորդային տարրեր՝ քերծվածքներ և այլն), արյան շիճուկում ամինատրասֆերազների և լեղաթթուների քանակի ավելացումով և ծննդաբերությունից հետո ախտանիշների ինքնաբուխ և արագընթաց (2-3 շաբաթվա ընթացքում) ապաճումով [1-5]:

1883-ին առաջին անգամ նկարագրել է Ֆ. Աիլֆելդը [6]:

Համաճարակաբանությունը

Կենտրոնական և Արևմտյան Եվրոպայում, Հյուսիսային Ամերիկայում ՀՆԽ-ով հիվանդացությունը կազմում է 0,4-1,0%, սկանդինավ-

յան և բալթյան երկրներում՝ մինչև 3%, իսկ Չիլիում և Բոլիվիայում 5-28% (հնարավոր է՝ տեղաբնակների սննդային առանձնահատկություններով պայմանավորված) [7, 8]: Ի տարբերություն հղիության բազմաձև ցանավորման (ՀԲՑ), ՀՆԽ-ն հաջորդ հղիությունների ժամանակ կրկնվում է [1, 8]:

ՀՆԽ-ն առավելապես դիտվում է ձմռան ամիսներին [7]:

Պատճառագիտությունը, ախտաձագումը

ՀՆԽ-ի զարգացման ծագումնաբանական նախատրամադրվածության մասին են վկայում հիվանդների մոտ 50%-ի մոտ ընտանեկան բարդացած անամնեզը, էթնիկական և աշխարհագրական տարբերությունները, HLA-A31 և HLA-B8 հյուսվածքային համատեղելիության հակաձիմների առկայությունը (դրական համահարաբերակցական կապ՝ նրանց և ՀՆԽ-ի զարգացման միջև), «ABC-B4» կամ «MDR-3» կոչվող գենի մուտացիան (կոդավորում է տրանսպորտային մի շարք սպիտակուցների, բազմաթիվ ֆոսֆոլիպիդների գործունեությունը, ապահովում է լեղու արտադրությունը և այլն), այսպես կոչված, լեղաթթուներ արտահանող պոմպի՝ («BSEP», «ABC-B11», «ATP-8-B1» ԱԵՖ-կապող տրանսպորտային տարթաղանթային սպիտակուցներ) փոփոխությունները (նշանակալիությունը սահմանափակ է) [4, 9-11]:

Այս խնդրում հորմոնների դերը նույնպես անհրաժեշտ է արժևորել: ՀՆԽ-ն ավելի հաճախ է հանդիպում հղիության վերջին եռամսյակում (էստրոգենների խտությունը հասնում է առավելագույնի), երկպտղային կամ եռպտղային հղիությունների ժամանակ (էստրոգենների խտությունը լինում է առավել բարձր, քան միապտղության դեպքում), ինչպես նաև մինչև հղիությունը հորմոնային (էստրոգենային) հակաբեղմնավորիչներ կիրառած անձանց մոտ (ՀՆԽ-ն էստրոգենների բարձր խտությանը տրվող օրգանիզմի չափազանցված պատասխանն է): Իհարկե, չպետք է մոռանալ նաև պրոգեստերոնի (հիվանդների արյան շիճուկում պրոգեստերոնի քանակը լինում է ավելի քան բարձր), սելենի (սելենի խտության անկումը հանգեցնում է խոլեստազի և ընդհակառակը) և այլ գործոնների մասին [1, 4, 12, 13]:

Շարադրյալ գործոնների ազդեցությամբ հղիների արյան շիճուկում լեղաթթուների քանակն ավելանում է, նրանք մուտք են գործում պտղի արյան շրջանառություն (հղիների մոտ՝ ծանր քոր, ընկերքում՝ սուր թթվածնային անբավարարություն, պտղի սրտի գործունեության ընկճում և այլն) [1]:

Կլինիկան

ՀՆԽ-ի ամենատառջնային ախտանիշը քորն է, որը առաջանում է 3-րդ եռամսյակում, սովորաբար 30-շաբաթական հղիությունից հետո (հազվադեպ նաև ավելի վաղ շրջանում՝ 6-10-րդ շաբաթներին) [4, 14]: Քորը լինում է չափավորից մինչև չափազանց ուժգին՝ հանգեցնելով խրոնիկական անքնության, հոգեկան տառապանքների, անգամ ինքնասպանության [4]:

Հանկարծակի, առանց որևէ նախանշանի ափերի և ներքանների շրջանում առաջանում է անտանելի, տառապալից քոր, որը տարածվում է վերջույթների տարածիչ մակերեսներին, իրանին, հետույքին, որովայնին, սկզբում երբեմն ընդմիջվում է, ապա աստիճանաբար դառնում անընդհատ և համապարփակ՝ շարունակվելով հղիության ամբողջ ընթացքում:

Կարևոր է, որ քորը պայմանավորված չէ մաշկի առաջնային ախտահարումով, մաշկն ախտահարվում է երկրորդայնորեն, քորի արդյունքում: Առաջանում են քերծվածքներ, էրիթեմա, հետագայում՝ հանգուցիկներ և այլն, որոնք առավել խորացնում են քորը [7]: Մոտ 10-20% հիվանդների մոտ հիվանդության սկզբից մոտ 1-4 շաբաթ անց քորին զուգահեռ զարգանում է նաև դեղնուկ (կարող է նաև նախորդել քորին)՝ էլ առավել ծանրացնելով իրավիճակը (այդուամենայնիվ բիլիրուբինային էնցեֆալոպաթիան ՀՆԽ-ին բնորոշ չէ) [14-16]:

Երբեմն դիտարկվող ստեատորեան և մալաբսորբցիոն համախտանիշը հանգեցնում են ճարպալույծ վիտամինների, մասնավորապես K-վիտամինի ներծծման խախտումների, որն իր հերթին դրսևորվում է պրոթրոմբինային ժամանակի ավելացումով, հետծննդյան արյունահոսություններով և այլն [1, 14, 17, 18]:

Հիվանդության կլինիկական նշանների արտահայտվածությունը և երկարատևությունը համահարաբերակցվում են:

ՀՆԽ-ով կանանց մոտ լյարդի և լեղուղիների ախտաբանությունը (լեղաքարային հիվանդություն, խոլեցիստիտ և այլն) ավելի մեծ հավանականությամբ են զարգանում [19]:

Ախտորոշումը

ՀՆԽ-ի ախտորոշումը հիմնված է խոլեստագով պայմանավորված ուժգին քորի, արյան շիճուկում լեղաթթուների ($10\mu\text{mol/l}$ -ից ավելի) և ամինատրասֆերազների քանակի ավելացման, ծննդաբերությունից հետո 2-3 շաբաթվա ընթացքում ախտանիշների ինքնաբուխ ապաճ-

ման, ինչպես նաև քորով և դեղնուկով ուղեկցվող այլ հիվանդությունների բացակայության վրա [1, 4]:

Լաբորատոր ախտորոշումը *Կենսաքիմիական հետազոտություններ*

ՀՆԽ-ի ախտորոշման ամենազգայուն ցուցիչներն են արյան շիճուկում լեդաթթուների մակարդակի բարձրացումը՝ հաճախ 10-100 անգամ և ավելի (100% զգայունություն և 83% յուրահատկություն) և ամինատրանսֆերազների ակտիվության ավելացումը՝ 2-10 անգամ և ավելի (հիվանդների 20-60%-ի մոտ) [1, 15, 20, 21]:

Սակայն չպետք է մոռանալ, որ առողջ հղիների մոտ նույնպես հղիության վերջին շրջանում լեդաթթուների քանակը փոքրիշատե ավելանում է՝ նորմայի սահմանները ($0-6\mu\text{mol/l}$) գերազանցելով մոտ 2 անգամ և դա որպես ախտաբանություն չի դիտարկվում (անախտանիշ հիպերիտլանեմիա) [1, 22-24]:

Ախտահյուսվածաբանական հետազոտություն

Ախտահյուսվածաբանական փոփոխությունները յուրահատուկ չեն:

Հետազոտման իմունաձևաբանական մեթոդներ

Ուղղակի և անուղղակի իմունաֆլյուորեսցենտային հետազոտություններ

Ուղղակի և անուղղակի իմունաֆլյուորեսցենտային հետազոտությունների արդյունքները բացասական են:

Բուժումը

ՀՆԽ-ի դեղաբանական բուժման գլխավոր նպատակը մոր վիճակի բարելավումն է (արյան շիճուկում լեդաթթուների մակարդակի իջեցման ճանապարհով քորի վերացում, հղիության երկարաձգում ևն) և պտղի մոտ ռիսկային երևույթների զարգացման հավանականության քչացումը: Ուստոդեօքսիխոլաթթուն (USCA, ուստոֆալկ) այս նպատակի համար առաջարկված ամենաարդյունավետ դեղամիջոցն է: Այն քչացնում է քորը և բարելավում պտղի առողջության կանխատեսումը (հակահիստամինային, քնաբեր, հորմոնային և այլ պատրաստուկների կիրառումն արդյունավետ չէ) [1, 4, 15, 25-31]:

Ընթացքը և կանխատեսումը

ՀՆԽ-ի ժամանակ մոր առողջությունն առանձնապես չի խաթարվում: Ծննդաբերությունից հետո օրերի (շաբաթների) ընթացքում քորն ապաճում է, սակայն նորից կրկնվում հաջորդ հղիությունների կամ հորմոնային հակաբեղմնավորիչների կիրառման ժամանակ: Այդուամենայնիվ, ՀՆԽ-ն թե՛ մոր և թե՛ պտղի համար առավելագույն վտանգ ներկայացնող հիվանդությունն է [1, 25]:

Եթե ՀՆԽ-ն ուղեկցվում է դեղնուկով և K-վիտամինային անբավարարությամբ, ապա ներարգանդային կամ հետծննդյան արյունահոսությունների զարգացման վտանգը թե՛ մոր և թե՛ պտղի մոտ մեծանում է [1]:

Այս հիվանդության պարագայում կարևորն այնուամենայնիվ ոչ թե մոր մոտ քորն է, այլ պտղի մոտ սպասվող բարդությունները: ՀՆԽ-ի ժամանակ ամենևին հազվադեպ չեն վաղաժամ ծնունդները (19-60%), պտղի ներարգանդային դիսթրեսը (22-41%), պտղային բրադիկարդիան (14%), մեռելածնությունը (0,4-4,1%) և այլն: Այս բարդությունների հավանականությունը մեծանում է հատկապես այն դեպքում, երբ մոր արյան շիճուկում լեղաթթուների խտությունը անցնում է 40μmol/l-ի սահմանը [1, 4, 20]:

Թե՛ ՀՆԽ-ով հիվանդների արյան շիճուկում, թե՛ պորտալարի արյան մեջ և թե՛ պտղի ամնիոնային հեղուկում ընդհանուր լեղաթթուների խտությունը շատ բարձր է՝ դրական համահարաբերակցությամբ, որը պտղի թոքային հյուսվածքի սուրֆակտանտի փոփոխությունների է հանգեցնում՝ համապատասխան հետևաբանությամբ [32]:

Փորձարարական պայմաններում նույնպես նշանակալի դրական համահարաբերակցություն կա մայր առնետների արյան շիճուկում ընդհանուր լեղաթթուների բարձր մակարդակի և նորածին առնետների արյան շիճուկում ընդհանուր լեղաթթուների բարձր մակարդակի, նրանց թոքերում ախտաբանական փոփոխությունների զարգացման հնարավորության և մեռելածնության մեծ ռիսկի միջև [33]:

Այլ կերպ ասած, ՀՆԽ-ի վաղ ախտորոշումը, յուրահատուկ բուժումը և մանկաբարձագինեկոլոգիական մշտադիտարկումը և խորհրդատվությունը շատ կարևոր են ճիշտ բժշկական մարտավարության ընտրման, ինչպես նաև հաջորդ հղիությունների ընթացքում սպասվող երևույթները կանխելու նպատակով:

Հղիության ատոպիկ ցանավորման սահմանումը

Հղիության ատոպիկ ցանավորումը (ՀԱՑ, հղիության քորպտիկ, հղիության վաղաժամ քորպտիկ, հղիության քորվող ֆոլիկուլիտ, հղիության էկզեմա և այլն) հղիության բարորակ մաշկախտ է, որն առաջանում է ատոպիկ նախատրամադրվածությամբ անձանց մոտ հղիության առաջին ամիսներին (75% դեպքերում առաջին եռամսյակում) և արտահայտվում է բշտիկային կամ հանգուցիկային տարրերով [34]:

ՀԱՑ-ը հղիության մաշկախտերի մեջ ամենահաճախադեպն է (50% հիվանդների մոտ) և հաջորդ հղիությունների ժամանակ որպես կանոն կրկնվում է [34, 35]:

Ախտաձագումը

Ներկայումս ՀԱՑ-ի ախտաձագման գերակայող մեկնակերպը Th1- և Th2-խմբերի լիմֆոցիտների միջև փոխհարաբերության խախտումն ու ապականոնակարգումն է, որի արդյունքում Th1-ցիտոկինների (ԻԼ-2, γ -ինտերֆերոն, ԻԼ-12) արտադրությունն ընկճվում է, իսկ Th2-ցիտոկինների (ԻԼ-4, ԻԼ-10) արտադրությունն, ընդհակառակը՝ խթանվում է [36]:

Կլինիկան

Ատոպիկ դերմատիտը (ԱԴ) տարաբաժանվում է ինտրինսիկ՝ ներքին (IgE-չզուգորդված, ոչ ալերգիկ, ատոպիֆորմ դերմատիտ) և էքստրինսիկ՝ արտաքին (IgE-զուգորդված, ալերգիկ) տեսակների, որոնց առանձին կլինիկական տեսակներ լինելու փաստը վիճարկվում է [37]:

ՀԱՑ-ը 80% հիվանդների մոտ ի հայտ է գալիս առաջին անգամ հղիության ժամանակ (կամ սրանում է շատ վաղուց, օրինակ մանկուց ախտադադարի մեջ գտնվող գործընթացը) և միայն 20% դեպքերում է սրանում (կրկնվում) արդեն իսկ գոյություն ունեցող ԱԴ-ը:

Գործընթացը 65-70% դեպքերում արտահայտվում է տարածուն էկզեմային երևույթներով (ՀԱՑ-ի, այսպես կոչված, IgE-զուգորդված տեսակը)՝ տեղակայվելով ԱԴ-ի սիրված տեղամասերում (դեմքին, վզին, դեկոլտեի շրջանում, վերջույթների ծալիչ մակերեսներին, ձեռքերին և ոտքերին), իսկ 30-35% դեպքերում՝ էրիթեմային բնույթի փոքրիկ հանգուցիկներով (իրանին և վերջույթներին), քորպտիկային

հանգույցիկներով (սրունքներին և ափերին) [38]: Հաճախադեպ են մաշկի արտահայտված չորությունը և ԱԴ-ի «փոքր նշանները» (ափերի գերզոսայնություն, փշաձև կերատոզ, սպիտակ որքին և այլն) [4, 35, 37, 39]:

Լաբորատոր ախտորոշումը ***Ախտահյուսվածաբանական հետազոտություն***

ՀԱՅ-ի ախտահյուսվածաբանական փոփոխությունները յուրահատուկ չեն և կախված են կլինիկական տեսակից և զարգացման աստիճանից:

Հետազոտման իմունաձևաբանական մեթոդներ ***Ուղղակի և անուղղակի իմունաֆլյուորեսցենտային հետազոտություններ***

Ուղղակի և անուղղակի իմունաֆլյուորեսցենտային հետազոտությունների արդյունքները բացասական են:

Իմունաձևաբանական հետազոտություններ

20-70% հիվանդների արյան մեջ հայտնաբերվում է IgE-ի մեծ խտություն [34]:

Բուժումը

ՀԱՅ-ի ժամանակ կիրառվում են տեղային կորտիկոստերոիդային պատրաստուկներ, որոնք արագորեն բարելավում են հիվանդի վիճակը:

Ծանր դեպքերում նշանակվում են հակահիստամինային և համակարգային կորտիկոստերոիդային պատրաստուկներ, լուսաբուժություն (UVB-թերապիան հղիության վաղ շրջանների բարդ իրավիճակներում լրացուցիչ, անվտանգ և արդյունավետ գործիք է):

Ընթացքը և կանխատեսումը

Մոր մոտ ՀԱՅ-ի կանխատեսումը բարենպաստ է, սակայն հիվանդությունը նորից կարող է կրկնվել հաջորդ հղիությունների ժամանակ:

Պտղի առողջությանը վտանգ չի սպառնում, սակայն հետագայում, ավելի ուշ կարող են դիտվել ԱԴ-ի նշաններ:

**Հղիության մաշկախտերի բուժման
ընդհանուր սկզբունքները
Տեղային բուժում**

Հղիության մաշկախտերի բուժման նպատակով հաճախ կիրառվում են տեղային խոնավացնող պատրաստուկներ, որոնք պարունակում են 3-10% միզանյութ և հակաքորային միջոցներ (մենթոլ, պոլիդոկանոլ և այլ, հղիության ժամանակ անվտանգ նյութեր): Մաշկի լրացուցիչ չորացումից խուսափելու նպատակով կարելի է կիրառել մաշկի լիպիդները փոխարինելու ընդունակ՝ փափուկ, ոչ հիմնային սինթետիկ լվացող միջոցներ, բաղնիքի համար նախատեսված յուղային լուծույթներ և այլն:

Հղիության ժամանակ դեմքին և շփաբորբային հատվածներում կարելի է կիրառել թույլ, իսկ մարմնի մնացած հատվածներում՝ չափավոր ուժեղ ազդեցության տեղային կորտիկոստերոիդներ, այդ թվում մեթիլպրեդնիզոլոնի ացեպոնատ և մոմետազոնի ֆուրոատ: Ուժեղ ազդեցության տեղային կորտիկոստերոիդներից անհրաժեշտ է խուսափել [40]:

Համակարգային բուժում [41, 42]

Հղիության մաշկախտերի բուժման ժամանակ անհրաժեշտության պարագայում նշանակվում են նաև համակարգային ոչ հալոգենային կորտիկոստերոիդներ: Պետք է հաշվի առնել, որ ընկերքում ֆերմենտների շնորհիվ ապակտիվանում են կորտիզոլը, պրեդնիզոնը և պրեդնիզոլոնը, սակայն ոչ բետամետազոնը և դեքսամետազոնը, այս իսկ պատճառով պրեդնիզոլոնը հղիության ժամանակ դիտվում է որպես ընտրության պատրաստուկ:

Հիվանդության բնույթից և ծանրության աստիճանից կախված պրեդնիզոլոնը նշանակվում է նախնական 0,5-2 մգ/կգ/օր դեղաչափով, որը անհրաժեշտության դեպքում հետագայում ավելացվում է, սակայն հղիության առաջին եռամսյակում չանցնելով 10-15 մգ/օր դեղաչափը, քանի որ թեկուզև ոչ շատ, սակայն մեծանում է երեխայի մոտ շրթունքի ճաքի և գայլի երախի առաջացման հավանականությունը:

Կողմնակի արդյունքներից խուսափելու նպատակով կորտիկոստերոիդային բուժման կուրսը պետք է լինի ոչ ավելի, քան 1 ամիս տևողությամբ: Եթե բուժման տևողությունն անհրաժեշտաբար երկարում է, ապա պտղի աճն անհրաժեշտ է լինում հսկել գերձայնային հետազոտությամբ, իսկ մինչև ծննդաբերությունը շարունակվելու պարագա-

յում՝ չմոռանալ նորածնի մոտ հնարավոր մակերիկամային անբավարարության զարգացման մասին:

Հակահիստամինային պատրաստուկները նույնպես ցանկալի է նշանակել հղիության առաջին եռամսյակում: Նախապատվությունը տրվում է առաջին սերնդի ներկայացուցիչներին՝ դիմերթինդենին, կլեմաստինին, ֆենիրամինին (կիրառման մեծ փորձ): Մեդատիվ էֆեկտից զուրկ հակահիստամինային պատրաստուկներից հանձնարարելի են համարվում լորատադինը և ցետիրիզինը:

Բուժման ալգորիթմը

Հղիության ժամանակ առաջացող քորը հղիության մաշկախտերի հիմնական ախտանիշն է, սակայն կարող է զուգակցվել նաև այլ, պատահական ի հայտ եկող հիվանդությունների հետ (Ժիբերի վարդագույն որբին, մաշկի թարախաբշտիկային հիվանդություններ, եղընջայտուց և այլն): Առաջին հերթին անհրաժեշտ է բուժել թվարկյալ վերջին հիվանդությունները, ապա տարբերակել հղիության 4 մաշկախտերը: Եթե հղիության հերպեսը (ՀՀ), հղիության բազմաձև էրիթեման (ՀԲՑ) և ՀՆԽ-ն ի հայտ են գալիս հղիության ուշ շրջանում, ապա ՀԱՑ-ը՝ հղիության սկզբում:

Եթե ՀՀ-ի և ՀԲՑ-ի ժամանակ գործընթացը գերազանցապես տեղակայվում է որովայնին, ապա ՀՆԽ-ի ժամանակ՝ վերջույթներին: Վերջինիս բնորոշ է նաև այն հանգամանքը, որ քորը հիվանդության միակ ախտանիշն է, իսկ մնացած ախտանիշներն ի հայտ են գալիս երկրորդաբար:

Այս և մի շարք այլ նշաններ կօգնեն, որպեսզի ախտորոշումը հստակեցվի ու ձեռք առնվեն համապատասխան բուժական միջոցներ:

Поступила 07.07.14

Специфические дерматозы беременности Часть II

**Х.М. Хачикян, Ш.В. Карапетян,
А.Г. Касян, Э.А. Авагян, А.А. Геворгян**

Иммунологическая и гуморальная перестройка организма в период беременности проявляется физиологическими изменениями кожи, обострением или регрессом не ассоциированных с беременностью хронических кожных заболеваний и развитием ассоциированных с беременностью кожных заболеваний (специфические дерматозы беременности). В насто-

ящем обзоре представлены два заболевания этой группы дерматозов – внутрипеченочный холестаз беременности и атопический дерматоз беременности (атопическая сыпь беременности). Рекомендовано совместное ведение дерматовенерологом, акушером-гинекологом, при необходимости – психотерапевтом, педиатром и т.д.

Specific dermatoses of pregnancy Part II

**Kh.M. Khachikyan, Sh.V. Karapetyan,
A.G. Kasyan, E.A. Avagyan, A.A. Gevorgyan**

The humoral and immunological changes in the organism during the pregnancy are manifested by skin physiological changes, exacerbation or regression of pregnancy-non-related chronic skin diseases and development of pregnancy-related skin diseases (specific dermatoses of pregnancy). This review presents 2 diseases of this group of dermatoses – intrahepatic cholestasis of pregnancy and atopic dermatosis of pregnancy (atopic eruption of pregnancy). Co-management of such cases by a dermatologist, an obstetrician-gynecologist, if necessary, a psychotherapist and a pediatrician is recommended.

Գրականություն

1. *Lammert F., Marschall H.U., Glantz A., Matern S.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J. Hepatol.*, 2000; 33: 1012–1021.
2. *Ropponen A., Sund R., Riikonen S. et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology*, 2006; 43: 723–728.
3. *Matthew B., Marcia S. D., Colgan R.* The skin disorders of pregnancy: A family physician's guide. *The journal of family practice*, 2010; 59; 2: 92–93.
4. *Pusl T., Beuers U.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet . J. Rare Dis.*, 2007; 2: 26.
5. *Beuers U., Pusl T.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy a heterogeneous group of pregnancy-related disorders? *Hepatology*, 2006; 43: 647–649.
6. *Ahlfeld F.* Berichte und Arbeiten aus der geburtshilflich-gynaekologischen Klinik zu Giessen 1881–1882. Leipzig, Grunow F.W.; 1883: 148.
7. *Arieh Ingber* Obstetric Dermatology: A Practical Guide, 2009: 95–109.
8. *Reyes H.* The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1992; 21: 905–921.
9. *Pauli-Magnus C., Lang T., Meier Y. et al.* Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p-glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pharmacogenetics*, 2004; 14: 91–102.
10. *Painter J.N., Savander M., Sistonen P. et al.* A known polymorphism in the bile salt export pump gene is not a risk allele for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2004; 39: 694–695.
11. *Painter J.N., Savander M., Ropponen A. et al.* Sequence variation in the ATP8B1 gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2005; 13: 435–439.

12. Reyes H., Baez M.E., Gonzalez M.C. *et al.* Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile J. Hepatol., 2000; 32: 542–549.
13. Reyes H., Sjoval J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Ann. Med., 2000; 32: 94–106.
14. Brites D., Rodrigues C.M., Cardoso M.C., Graca L.M. Unusual case of severe cholestasis of pregnancy with early onset, improved by ursodeoxycholic acid administration. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1998; 76: 165–168.
15. Ambros-Rudolph C.M., Glatz M., Trauner M. *et al.* The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series from central Europe. Arch. Dermatol., 2007; 143: 757–762.
16. Rioseco A.J., Ivankovic M.B., Manzur A. *et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. Am. J. Obstet. Gynecol., 1994; 170: 890–895.
17. Mullally B.A., Hansen W.F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. Obstet. Gynecol. Surv., 2002; 57: 47–52.
18. Reyes H., Radrigan M.E., Gonzalez M.C. *et al.* Steatorrhea in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gastroenterology, 1987; 93: 584–590.
19. Ropponen A., Sund R., Riikonen S. *et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. Hepatology, 2006; 43: 723–728.
20. Glantz A., Marschall H.U., Mattsson L.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. Hepatology, 2004; 40: 467–474.
21. Poupon R. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: from bedside to bench to bedside. Liver Int., 2005; 25: 467–468.
22. Brites D., Rodrigues C.M., Oliveira N. *et al.* Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. J. Hepatol., 1998; 28: 91–98.
23. Carter J. Serum bile acids in normal pregnancy. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1991; 98: 540–543.
24. Pascual M.J., Serrano M.A., El Mir M.Y. *et al.* Relationship between asymptomatic hypercholanemia of pregnancy and progesterone metabolism. Clin. Sci. (Lond.), 2002; 102: 587–593.
25. Yakasai I.A., Thomson A.J., Fitzsimons C. Specific dermatoses of pregnancy: a review. West Afr. J. Med., 2011; 30(4): 239–244.
26. Zapata R., Sandoval L., Palma J. *et al.* Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. Liver Int., 2005; 25: 548–554.
27. Williamson C., Hems L.M., Goulis D.G. *et al.* Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. BJOG, 2004; 111: 676–681.
28. Kondrackiene J., Beuers U., Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gastroenterology, 2005; 129: 894–901.
29. Glantz A., Marschall H.U., Lammert F., Mattsson L.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology, 2005; 42: 1399–1405.
30. Binder T., Salaj P., Zima T., Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J. Perinat. Med., 2006; 34: 383–391.
31. Sadler L.C., Lane M., North R. Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1995; 102: 169–170.
32. Yu L., Ding Y.L., Wang C.X. Relationship between total bile acid concentration and fetal pulmonary surfactant in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2011; 46(5): 324–328.

-
33. Yu L., Ding Y., Huang T., Huang X. Effect of Bile Acid on Fetal Lung in Rat Model of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Int. J. Endocrinol.*, 2014; 2014: 308274.
 34. Ambros-Rudolph C.M., Müllegger R.R., Vaughan-Jones S.A. *et al.* The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006; 54: 395–404.
 35. Koutroulis I., Papoutsis J., Kroumpouzou G. Atopic dermatitis in pregnancy: current status and challenges. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2011; 66(10): 654-663.
 36. Garcia-Gonzalez E., Ahued-Ahued R., Arroyo E. *et al.* Immunology of the cutaneous disorders of pregnancy. *Int. J. Dermatol.*, 1999; 38: 721–729.
 37. Brenninkmeijer E.E., Spuls P.I., Legierse C.M. *et al.* Clinical differences between atopic and atopiform dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008; 58(3): 407-414.
 38. Holmes R.C., Black M.M. The specific dermatoses of pregnancy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1983; 8: 405–412.
 39. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol., Suppl.* (Stockh.), 1980; 92: 44–47.
 40. Chi C.C., Wang S.H., Kirtschig G., Wojnarowska F. Systematic review of the safety of topical corticosteroids in pregnancy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010; 62: 694–705.
 41. Schaefer C., Spielmann H., Vetter K. *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*, 7. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag; 2006.
 42. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.