

# Zależność pomiędzy wartościami stężeń kwasów żółciowych w surowicy krwi ciężarnych kobiet z cholestazą wewnątrzwątrobową a stanem noworodka po urodzeniu

Correlation between serum levels of bile acids in pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy and condition of their newborns

Artur Kowalski<sup>1</sup>, Iwona Janosz-Gałdyś<sup>2</sup>, Anita Olejek<sup>2</sup>, Piotr Bodzek<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddział Ginekologii i Położnictwa, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Najświętszej Maryi Panny w Częstochowie, Polska

<sup>2</sup> Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu SUM w Katowicach, Polska

## Streszczenie

**Cel pracy:** Celem pracy jest ustalenie zależności pomiędzy stężeniami całkowitych kwasów żółciowych w surowicy krwi ciężarnych a stanem urodzeniowym noworodka ocenionym na podstawie wybranych parametrów równowagi kwasowo-zasadowej w krwi pępowinowej.

**Materiał i metody:** Grupę badaną stanowiły 64 ciężarne z cholestazą wewnątrzwątrobową, grupę kontrolną 78 zdrowych ciężarnych. W obu grupach oznaczano stężenia całkowite kwasów żółciowych, które wykonywano kolorymetrycznie stosując testy enzymatyczne.

**Wyniki:** W grupie badanej z łagodną cholestazą średnie stężenie kwasów żółciowych wyniosło  $20,6 \pm 1,0 \mu\text{mol/l}$  i było znamienne statystycznie niższe niż dla kobiet z ciężką cholestazą ( $58,9 \pm 9,5 \mu\text{mol/l}$ ). W grupie kontrolnej średnia wartość stężenia kwasów żółciowych wyniosła  $4,1 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$  i była znamienne statystycznie niższa niż dla grup z cholestazą. Cięcia cesarskie wykonano u 60,9% z cholestazą w porównaniu do 19,2% w grupie kontrolnej. W grupie ciężarnych z cholestazą stwierdzono gorszy stan po urodzeniu noworodków w 1 minucie życia w porównaniu do grupy kontrolnej. Masa ciała noworodków matek z cholestazą była znamienne statystycznie niższa niż w grupie kontrolnej. Obniżenie urodzeniowego pH poniżej 7,20 wystąpiło u 2,6% noworodków z grupy kontrolnej i wystąpiło znamienne rzadziej niż w grupach badanych z cholestazą.

**Wnioski:** Cykliczne oznaczenia stężeń całkowitych kwasów żółciowych w surowicy krwi ciężarnych z cholestazą ma wysoką wartość praktyczną w rozpoznaniu, ocenie stopnia ciężkości schorzenia u matki oraz określeniu potencjalnego zagrożenia dla płodu w przebiegu choroby. Jednoczesowe monitorowanie zmian stężeń całkowitych kwasów żółciowych w surowicy krwi oraz dobrostanu pozwala na zmniejszenie odsetka ciężkich stanów noworodków po urodzeniu i odsetka cięć cesarskich.

Słowa kluczowe: **ciąża / cholestaza ciążowa / kwasy żółciowe /**

## Adres do korespondencji:

Piotr Bodzek  
Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej  
ul. Batorego 15, 41-902 Bytom, Polska  
tel.: +32-7861540; fax: +32-7861647  
e-mail: piotr@bodzek.pl

Otrzymano: 12.06.2013  
Zaakceptowano do druku: 30.10.2013

Artur Kowalski et al. Zależność pomiędzy wartościami stężeń kwasów żółciowych w surowicy krwi ciężarnych kobiet z cholestazą wewnątrzwątrobową...

## Abstract

**Objectives:** The aim of the study was to determine a relation between the level of total serum bile acids in pregnant women and the condition of their newborns on the basis of select parameters of acid-base balance in the cord blood.

**Material and methods:** The study group consisted of 64 pregnant women with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and 78 healthy pregnant women constituted the control group. Colorimetric enzymatic measurements of serum total bile acids were performed in both groups.

**Results:** In the mild cholestasis group, mean concentration of bile acids amounted to  $20.6 \pm 1.0 \mu\text{mol/l}$  and was statistically significantly lower as compared to women with severe cholestasis ( $58.9 \pm 9.5 \mu\text{mol/l}$ ). In the control group, mean concentration of bile acids was  $4.1 \pm 0.3 \mu\text{mol/l}$  and was statistically significantly lower as compared to groups with cholestasis. Caesarean section was performed in 60.9% of women with cholestasis as compared to 19.2% of controls. Also, neonatal condition in the first minute of life was worse in the group with cholestasis as compared to the infants in the control group. The body weight of newborns of mothers with cholestasis was statistically significantly lower than in infants born to controls. Lowered neonatal pH (below 7.20) was noted in 2.6% of the newborns from the control group and was statistically significantly less frequent as compared to infants from the group with cholestasis.

**Conclusions:** Periodic measurements of total bile acid concentrations in serum of pregnant women with cholestasis is of high value in establishing the diagnosis and determining severity of the disease in the mother, as well as potential hazard for the fetus. Simultaneous monitoring of the changes total bile acids concentrations in the blood serum and the well-being allows to reduce the rates of neonatal distresses after birth and cesarean sections.

Key words: **pregnancy / cholestasis of pregnancy / bile acids /**

Cholestaza ciężarnych jest przykładem cholestazy wewnątrzwątrobowej (*Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy* – ICP) i jest jednostką chorobową ściśle związaną z ciążą [1]. Ujawnia się najczęściej w III trymestrze ciąży, chociaż rozpoznawana jest również w 25% w II i 10% w I trymestrze ciąży [2, 3, 4]. Obserwuje się częstsze występowanie choroby w ciążach wielopłodowych, w ciążach z zapłodnienia pozaustrojowego, u wieloródek i w okresie zimowym [5, 6]. To schorzenie wątroby charakterystyczne dla ciąży najczęściej zanika w ciągu 2-3 tygodni po porodzie [6]. Schorzenie to pociąga za sobą potencjalne zagrożenie dla rozwijającego się płodu, którego stan może ulegać szybkiemu pogorszeniu. Główne ryzyko dla płodu związane jest z większą częstością samoistnych i jatrogennych porόδów przedwczesnych, ryzykiem wewnątrzmacicznego obumarcia płodu oraz ostrego niedotlenienia płodu, a jednym z mechanizmów wzrostu zagrożenia jest fakt, iż upośledzenie funkcji komórki wątrobowej może usposabiać do nasilenia stresu oksydacyjnego [6]. Cholestaza ciężarnych najczęściej nie stanowi istotnego zagrożenia dla matki, choć istnieje nieco większe ryzyko krwotoków okołoporodowych.

Kwasy żółciowe jako końcowe produkty przemian metabolicznych cholesterolu w warunkach fizjologicznych podlegają nieustannemu krążeniu jelitowo-wątrobowemu. Stanowią ważne ogniwo uczestniczące w patomechanizmie wielu procesów zachodzących w wątrobie. Mimo nie do końca wyjaśnionego mechanizmu oddziaływania na dobrostan płodu stanowią obecnie ważny marker oceny potencjalnego ryzyka zagrożenia płodu u pacjentek z cholestazą. Wiąże się to z obserwowanym wzrostem ich stężenia zarówno w surowicy krwi matki, jak i płodu [7, 8]. Wazokonstrykcyjny wpływ, szczególnie kwasu cholowego na naczynia kosmówkowe łożyska powodujący zmniejszenie przepływu utlenowanej krwi przez jego kosmówkową powierzchnię może prowadzić do niedotlenienia i zamartwicy płodu.

Skurcz naczyń żylnych kosmówkowych wydaje się jednak mieć większe znaczenie w występowaniu niedotlenienia niż zmiany w naczyniach tętniczych [9]. Ponadto stymulacja perystaltyki jelita i przyspieszony pasaż smółki z zawartymi w niej wysokimi stężeniami kwasów żółciowych, a szczególnie kwasu cholowego prowadzi do wydalania jej do płynu owodniowego powodując skurcz naczyń łożyskowych, pępowinowych oraz mózgowych, a w efekcie do hipoperfuzji u płodu [10, 11].

Wykazano dodatkowo, że wysokie stężenia kwasów żółciowych w surowicy powodują podwyższenie wrażliwości mięśnia macicy na oksycylinę oraz wzrost wydzielania prostaglandyn. Pociągając to może za sobą indukcję przedwczesnych skurczów macicy i wzrost częstości porόδów przedwczesnych [12]. Wzrost stężeń kwasów żółciowych może także powodować chemiczne zapalenie płuc płodu doprowadzając do odwrócenia działania fosfolipazy A2, co w konsekwencji prowadzi do degradacji fosfatydylocholino, zmniejszenia aktywności surfaktantu i występowania zaburzeń w oddychaniu noworodka [13]. Dlatego oznaczenie stężeń kwasów żółciowych w surowicy okazało się bardzo istotnym elementem w diagnostyce oraz kontroli efektów leczenia ciężarnych z cholestazą. Jest to jedyny test hepatodiagnostyczny pozwalający na równoczesną ocenę wydolności wątroby, jej stanu czynnościowego oraz rezerw metabolicznych. Jest także ważnym czynnikiem predykcyjnym potencjalnego zagrożenia dla płodu wynikającego z rozwijającej się choroby u matki [14].

## Cel pracy

Celem pracy jest ustalenie zależności między stężeniami całkowitych kwasów żółciowych w surowicy krwi ciężarnych a stanem urodzeniowym noworodka w skali V. Apgar oraz na podstawie wybranych parametrów równowagi kwasowo-zasadowej (pH, -BE) w surowicy krwi pępowinowej.

Artur Kowalski et al. Zależność pomiędzy wartościami stężeń kwasów żółciowych w surowicy krwi ciężarnych kobiet z cholestazą wewnątrzwątrobową...

## Materiał i metody

Badania przeprowadzono w dwóch grupach ciężarnych. Grupę badaną stanowiło 64 ciężarnych (i ich noworodków) z rozpoznąną cholestazą wewnątrzwątrobową hospitalizowanych w Oddziale Klinicznym Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego. Rozpoznanie cholestazy postawiono na podstawie podwyższonego stężenia całkowitych kwasów żółciowych  $>10 \mu\text{mol/l}$  oraz na podstawie objawów klinicznych. Grupę ciężarnych z cholestazą podzielono na dwie podgrupy: grupę badaną I z łagodną cholestazą charakteryzującą się stężeniem całkowitych kwasów żółciowych  $<40 \mu\text{mol/l}$  (średni wiek pacjentek  $28,9 \pm 4,5$  lat) oraz cholestazą ciężką (grupa badana II), u których stężenie kwasów żółciowych wynosiło  $\geq 40 \mu\text{mol/l}$  (średni wiek pacjentek  $30,9 \pm 3,8$  lat). Podział wprowadzono w oparciu o badania opublikowane w 2004 roku przez Glantz i wsp. [14]. U wszystkich pacjentek przeprowadzono konsultacje hepatologiczne, wykluczono marskość pierwotną oraz pierwotne stwardniające zapalenie żółciowe dróg żółciowych. Wykluczono choroby dermatologiczne. Wykonano badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej w celu wykluczenia poszerzenia i kamicy dróg żółciowych. Po porodzie u wszystkich badanych pacjentek ustąpiły objawy kliniczne i nastąpiła normalizacja parametrów biochemicznych wątroby.

Grupę kontrolną stanowiło 78 zdrowych ciężarnych, u których na podstawie wywiadu oraz uzyskanych wyników badań biochemicznych wykluczono choroby wątroby i inne schorzenia w ciąży. Średni wiek pacjentek w tej grupie wynosił  $27,8 \pm 4,6$  lat.

U wszystkich ciężarnych grupy badanej ( $n=64$ ) i kontrolnej ( $n=78$ ), wykonywano cykliczne (co 4-7 dni) oznaczenia biochemiczne stężeń całkowitych kwasów żółciowych od momentu rozpoznania choroby do czasu ich normalizacji po porodzie. Krew do badań pobierano na czczo rano, z żyły odłokciowej, w ilości 5 ml. Całkowite stężenia kwasów żółciowych w surowicy oznaczano kolorymetrycznie przy długości fali 540 nm, stosując testy enzymatyczne Enzabile (Nycomed Pharma AS, Norwegia) z użyciem dehydrogenazy 3 alfa-hydroksysteroidowej i diaforezy. Badania wykonano spektrofotometrem Eptendorf (norma do  $11 \mu\text{mol/l}$  dla ciężarnych zdrowych kobiet).

Stan noworodka po urodzeniu oceniono na podstawie skali V. Apgar w 1 i 5 minucie życia noworodka, gdzie niska punktacja (1-4 pkt) punktów świadczy o ciężkim stanie, (5-7 pkt) punktów oznacza stan średni i (8-10 pkt) stan dobry noworodka. Ze względu na jej obecnie pomocnicze znaczenie w klinicznej ocenie stanu noworodka wkrótce po urodzeniu uzupełniono badanie o gazometryczną ocenę krwi pępowinowej (pH, -BE). Za normę przyjęto wartości gazometrii po urodzeniu noworodka z krwi pępowinowej: pH  $\geq 7,20$ , a deficyt zasad do  $-9 \text{ mM}$ . Oceniono również masę urodzeniową noworodka i uwzględniono czas i sposób zakończenia ciąży.

Wyniki poddano analizie statystycznej. Normalność rozkładów badanych parametrów weryfikowano testem Shapiro-Wilka. Badane parametry scharakteryzowano, jako średnie i odchylenia standardowe dla zmiennych ilościowych. Różnice pomiędzy dwiema średnimi weryfikowano testem t-Studenta dla prób niezależnych. Do weryfikacji różnic między dwiema proporcjami stosowano nieparametryczny test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera w przypadkach mniejszych liczebności. Różnice między więcej niż dwiema średnimi weryfikowano metodą analizy wariancji ANOVA. Wyniki uznawano za statystycznie istotne przy  $p < 0,05$ . Analizy statystyczne wykonano przy pomocy programu statystycznego Statistica 6,0 (StatSoft).

## Wyniki

Średni czas trwania ciąży dla pacjentek z grupy badanej I wyniósł  $37, 5 \pm 1,6$  tygodni i był dłuższy niż dla grupy badanej II ( $36,2 \pm 2,8$  tygodni). Pomiedzy tymi wartościami nie znaleziono jednak znamienności statystycznej. Średni czas trwania ciąży dla pacjentek z grupy kontrolnej wyniósł  $39,5 \pm 1,0$  tygodni i był znamienne dłuższy niż dla każdej z grup badanych, I i II ( $p < 0,001$ ).

W grupie badanej I średnie stężenie kwasów żółciowych wyniosło  $20,6 \pm 1,0 \mu\text{mol/l}$  i było znamienne statystycznie niższe niż dla grupy badanej II ( $58,9 \pm 9,5 \mu\text{mol/l}$ ) ( $p < 0,05$ ). W grupie kontrolnej średnie stężenie kwasów żółciowych wyniosło  $4,1 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$  i było znamienne statystycznie niższe niż dla grupy badanej I i II ( $p < 0,05$ ).

Cięcie cesarskie wykonano u 39 na 64 ciężarnych z cholestazą, co stanowi 60,9%. W grupie kontrolnej odsetek ten wyniósł 19,2%. Wykazano statystycznie istotną różnicę w odsetku cięć cesarskich pomiędzy analizowanymi grupami. Po wyłączeniu z analizy ciąż wielopłodowych rozwiązanie drogą cięcia cesarskiego w grupie o przebiegu ciężkim cholestazy (grupa badana II) odnotowano u 9 (64,3 %) i 21 (52,5%) ciężarnych z cholestazą o przebiegu łagodnym (grupa badana I). Tylko u 6 pacjentek (11,1%) głównym wskazaniem do zakończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego była cholestaza wewnątrzwątrobowa ciężarnych. W pozostałych przypadkach główne wskazania do porodu zabiegowego były inne.

W stanie ciężkim (1-3 pkt wg punktacji skali V. Apgar) urodziły się 3 noworodki (5,5%) w grupie ciężarnych z cholestazą. W grupie kontrolnej nie było noworodków urodzonych w stanie ciężkim. W stanie średnim (4-7 pkt wg punktacji skali V. Apgar) w grupie cholestazy urodziło się 10 noworodków (18,5%), w grupie kontrolnej 4 (5,1%) noworodki. W stanie dobrym (8-10 pkt wg punktacji skali V. Apgar) w grupie z cholestazą urodziło się 41 noworodków (76,0%), w grupie kontrolnej 74 noworodki (94,9%). W grupie ciężarnych z cholestazą stwierdzono gorszy stan po urodzeniu noworodków w 1 minucie życia w porównaniu do grupy kontrolnej. Wykazano ponadto tendencję w kierunku istotności statystycznej w średnich wartościach punktacji wg punktacji skali V. Apgar pomiędzy grupą ciężarnych z cholestazą a grupą kontrolną zarówno w 1 jak i w 5 minucie życia. Średnia wartość punktacji noworodka wg punktacji skali V. Apgar w pierwszej minucie życia wynosiła  $8,4 \pm 2,1$ , w piątej minucie życia  $9,1 \pm 1,5$ . W grupie kontrolnej  $9,2 \pm 0,9$  w pierwszej i  $9,6 \pm 0,7$  w piątej minucie.

W testach wielokrotnych porównań post-hoc wykazano statystycznie istotne różnice między średnimi wartościami punktacji wg skali V. Apgar noworodków ciężarnych z cholestazą łagodną i grupą kontrolną w 1 minucie życia ( $p=0,001$ ) oraz w 5 minucie życia ( $p < 0,03$ ). Po analizie masy ciała noworodków z analizowanych grup stwierdzono, iż masa ciała noworodków matek z grupy badanej I i II była znamienne statystycznie mniejsza niż w grupie kontrolnej (odpowiednio  $3207 \pm 494$  gramów vs  $3436 \pm 360$  gramów;  $p=0,04$  oraz  $2924 \pm 513$  gramów vs  $3436 \pm 360$  gramów;  $p=0,004$ ). W obrębie tego parametru nie było różnic pomiędzy grupami badaną I i badaną II. Analiza wyników biochemicznych krwi noworodkowej wykazała, iż brak jest istotnej różnicy w wartościach niedoboru zasad (-BE) między badanymi grupami. Natomiast analiza pH krwi udowodniła, iż obniżenie urodzeniowego pH poniżej 7,20 wystąpiło u 2,6% noworodków z grupy kontrolnej i patologia ta wystąpiła znamienne rzadziej niż w grupie badanej I (12%;  $p=0,04$ ) oraz w grupie badanej II (16,7%;  $p=0,04$ ).

## Dyskusja

Polską erę badań nad cholestazą wewnątrzwątrobową u ciężarnych rozpoczęły liczne publikacje z II Kliniki Położnictwa i Ginekologii Akademii Medycznej w Warszawie [15, 16]. Publikacje te dotyczyły zagrożenia płodu zamartwicą i obumarciem wewnątrzmacicznym, a także oceniały ryzyko urodzenia noworodków w stanie ciężkim i wcześniactwa. Autorzy w tych pracach oszacowali odsetek porodów przedwczesnych u ciężarnych z cholestazą na 20%. W naszych badaniach jest on podobny i wynosi 25,9%.

Dopiero w 1998 roku opublikowano wyniki badań dotyczące wewnątrzmacicznego niedotlenienia, śmiertelności wewnątrzmacicznej i śmiertelności okołoporodowej płodów u ciężarnych z cholestazą. Zestawienie to pokazało wagę tego problemu perinatologicznego [17]. W kolejnych latach Glantz i wsp. opublikowali wyniki badań 690 ciężarnych z cholestazą, w których pacjentki leczone były UDCA lub dexametazonem [14]. Odnotowano tylko trzy zgony u płodów, z czego dwa w przebiegu ciężkiego przebiegu cholestazy, oraz jeden, którego przyczyną był zaciśnięty węzeł pępowinowy u jednego z płodów w ciąży bliźniaczej. Niedotlenienie okołoporodowe notowano u 7,1% ciężarnych na podstawie badania pH oraz niedoboru zasad z krwi pępowinowej [14]. W polskich badaniach opublikowanych w roku 2000 badacze zaobserwowali 16% odsetek niedotlenienia wewnątrzmacicznego płodu w grupie badanych pacjentek. Należy podkreślić, że w doświadczeniu tym nie stosowano w leczeniu preparatów kwasu ursodeoksycholowego, a stan pourodzeniowy noworodka określano wyłącznie na podstawie punktacji w skali V. Apgar [18]. W naszej pracy niedotlenienie w okresie okołoporodowym odnotowane na podstawie nieprawidłowego badania KTG oraz zmian wartości pH i niedoboru zasad z krwi pępowinowej wystąpiło w 7,4% przypadków. Nie było obumarcia wewnątrzmacicznego płodu i zgonu podczas porodu w naszych obserwacjach.

Dopiero w 2004 r w badaniu Glantz i wsp. wykazano korelację między stężeniami kwasów żółciowych w surowicy krwi matki a wzrostem zagrożenia dla płodu. To badanie pozwoliło na wyznaczenie grupy ciężarnych o ciężkim przebiegu choroby z podwyższonym ryzykiem dla płodu, u których wartości stężeń w surowicy krwi u ciężarnych przekraczały 40  $\mu\text{mol/l}$ , a ryzyko dla płodu wzrastało o 1-2% z każdym podwyższonym mikromolem na litr całkowitych kwasów żółciowych oraz łagodnego przebiegu choroby u pacjentek ze stężeniami poniżej 40  $\mu\text{mol/l}$  z niskim ryzykiem zagrożenia dla płodu [14]. Wzrost ryzyka dla płodu związany z wyższym stężeniem kwasów żółciowych w surowicy ciężarnej podnoszą także polscy autorzy [6]. Przeprowadzone przez nas badania nie wykazały statystycznej korelacji między stanem pourodzeniowym noworodka a podwyższonymi stężeniami całkowitych kwasów żółciowych w surowicy krwi ciężarnych z cholestazą. Zwraca jednak uwagę nieco gorszy stan urodzeniowy noworodków w grupie pacjentek z cholestazą, a szczególnie u pacjentek z ciężkim przebiegiem choroby. Należy podkreślić, że w naszej obserwacji pacjentki otrzymywały jako podstawowe leczenie preparaty kwasu ursodeoksycholowego w dawkach 0,75–2 g, a obserwowana grupa badanych ciężarnych z cholestazą mieszkankę Górnego Śląska może stanowić odmienną genetyczną populację, gdzie w ujawnieniu się objawów choroby dominowały również inne czynniki etiologiczne wpływające na odmienną przebiegu, reakcji na zastosowaną terapię kwasem ursodeoksycholowym w całej grupie, jak również indywidualnie.

## Wnioski

- 1) Oznaczenia stężeń całkowitych kwasów żółciowych w surowicy krwi ciężarnych z cholestazą wewnątrzwątrobową ma wysoką wartość praktyczną w opiece nad kobietami ciężarnymi z cholestazą.
- 2) Połączenie oceny stężenia całkowitych kwasów żółciowych w surowicy krwi z oceną dobrostanu płodu metodami biofizycznymi pozwala na poprawę wyników perinatalnych i zmniejszenie odsetka cięć cesarskich u ciężarnych z cholestazą.

## Oświadczenie autorów

1. Artur Kowalski – autor koncepcji i założeń pracy, zebranie materiału, analiza statystyczna wyników, opracowanie koncepcji i założeń badań, wykonanie badań laboratoryjnych, opracowanie wyników badań, przygotowanie manuskryptu, przechowywanie dokumentacji.
2. Iwona Janosz-Gałdyś – opracowanie wyników badań, współautor tekstu pracy.
3. Anita Olejek – autor założeń pracy, analizy i interpretacji wyników, przygotowanie, korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.
4. Piotr Bodzek – przygotowanie, korekta i aktualizacja piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.

**Źródło finansowania:** Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

**Konflikt interesów:** Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

## Piśmiennictwo

1. Wolf JL. Liver disease in pregnancy. *Med Clin North Am.* 1996, 80 (5), 1167-1187.
2. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol.* 2000, 33 (6), 1012-1021.
3. Van Mil SW, Milona A, Dixon PH, [et al.]. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2007, 133 (2), 507-516.
4. Zama AM, El-Sayed YY, Milki AA. Two cases of cholestasis in the first trimester of pregnancy after ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril.* 2008, 90 (4), 1202-1210.
5. Keynon AP, Piercy CN, Girling J, [et al.]. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG.* 2002, 109 (3), 282-288.
6. Marciniak B, Kimber-Trojnar Z, Leszczyńska-Gorzela B, [et al.]. Leczenie cholestazy ciężarnych za pomocą wielonienasyczonej fosfatydylocholiny i kwasu ursodeoksycholowego. *Ginekol Pol.* 2011, 82 (01), 26-31.
7. Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hepatol.* 2002, 1 (1), 20-28.
8. Serrano MA, Bayon JE, Pascolo L, [et al.]. Evidence for carrier-mediated transport of unconjugated bilirubin across plasma membrane vesicles from human placental trophoblast. *Placenta.* 2002, 23 (7), 527-535.
9. Sepulveda WH, Gonzales C, Cruz MA, Rudolph ML. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991, 42 (3), 211-215.
10. Altshuler G, Hyde S. Meconium-induced vasoconstriction: a potential cause of cerebral and other fetal hypoperfusion and of poor pregnancy outcome. *J Child Neurol.* 1989, 4 (2), 137-142.
11. Girling J. Świąd w ciąży: objaw występujący głównie w chorobie ciężarnych. *Curr Med Lit - Ginekologia i Położnictwo.* 2000, 3, 5-11.
12. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, [et al.]. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol.* 2003, 189 (2), 577-582.
13. Zecca E, Costa S, Lauriola V, [et al.]. Bile acid pneumonia: a "new" form of neonatal respiratory distress syndrome? *Pediatrics.* 2004, 114 (1), 269-272.
14. Glantz A, Marshall HU, Mattson LA. Intrahepatic cholestasis in pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004, 40 (2), 467-474.
15. Roszkowski I, Pisarek-Miedzińska D, Jaudice in pregnancy. II Clinical course of pregnancy and delivery and condition of neonate. *Am J Obstet Gynecol.* 1968, 101 (4), 500-503.
16. Roszkowski I, Wójcicka J, Pisarek-Miedzińska D, Janczewska E. Biochemical and clinical analysis of liver lesions coinciding with urinary tract infections in pregnant women. *Int J Gynecol Obstet.* 1970, 8, 298-302.
17. Fisk NM, Story GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynecol.* 1998, 95, 1137-1143.
18. Pisarek-Miedzińska D. Choroby wątroby i dróg żółciowych podczas ciąży. *Klin Perinatol Ginekol.* 2000, 30, 90-94.