

Epidemiology, diagnosis, treatment, and consequences of intrahepatic cholestasis in pregnancy for mother and fetus: literature review

Inga Vasilevskytė^{1,2}

¹Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania

²Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Department of Obstetrics and Gynecology, Vilnius, Lithuania

Abstract

Introduction. Intrahepatic cholestasis (ICP) is a common disorder in the second half of pregnancy characterized by pruritus and elevated serum bile acids, and is associated with adverse fetal consequences such as preterm birth and intrauterine death. There are limited data on the pathogenesis of ICP and the mechanisms involved in adverse fetal outcomes, so treatment and diagnostic options are limited.

Aim. To review the possibilities of diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis in pregnancy.

Methods. The international database Pubmed was used to review the literature. A total of 50 articles were found, of which 40 articles were analyzed using the following inclusion criteria: publications in English, publications 5-10 years old, examining the diagnosis and treatment of ICP. Articles describing studies on animals, effects of mother and fetus were not included.

Results. Intrahepatic cholestasis is a common pregnancy disorder that resolves after delivery. The most sensitive and specific diagnostic test is bile acids detection. Determination of the level of autotaxin activity in the blood serum can be used as a reliable diagnostic tool for the future diagnosis of ICP. Ursodeoxycholic acid is still considered a first-line treatment for ICP, although its benefit to the fetus has not been established.

Conclusions. ICP is a common disorder in the second half of pregnancy. The first-choice test is to determine the concentration of bile acids in the blood serum. The most common treatment for INC is ursodeoxycholic acid, with additional medications given for the treatment of refractory disease.

Keywords: cholestasis, pregnancy, pruritus, bile.

Intrahepatinės nėščiųjų cholestazės diagnostikos ir gydymo galimybės: literatūros apžvalga

Inga Vasilevskytė^{1,2}

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

²Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Akušerijos ir ginekologijos katedra, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas: Intrahepatinė nėščiųjų cholestazė (INC) yra dažnas sutrikimas antroje nėštumo pusėje, kuriam būdingas niežulys ir padidėjęs tulžies rūgščių kiekis serume, bei susijęs su nepalankiomis vaisiaus pasekmėmis, tokiomis kaip prieššlaikinis gimdymas ir intrauterininė mirtis. Yra mažai duomenų apie INC patogenezę ir mechanizmus, susijusius su nepageidaujamomis vaisiaus išeitimis, todėl gydymo ir diagnostikos galimybės yra ribotos.

Darbo tikslas: Apžvelgti intrahepatinės nėščiųjų cholestazės diagnostikos ir gydymo galimybes.

Metodai. Literatūros apžvalgai buvo naudojama tarptautinė duomenų bazė „Pubmed“. Iš viso buvo rasta 56 straipsniai, iš kurių išanalizuota 40 straipsnių taikant šiuos įtraukimo kriterijus: publikacijos anglų kalba, publikacijos 5-10 metų senumo, publikacijos, kuriose nagrinėjama intrahepatinės nėščiųjų cholestazės diagnostika ir gydymas. Nebuvo įtraukti straipsniai, kuriose aprašomi tyrimai su gyvūnais, INC pasekmės vaisiui ir motinai. **Rezultatai.** Intrahepatinė nėščiųjų cholestazė yra dažnas nėštumo sutrikimas, kuris savaime išnyksta po gimdymo. Jautriausias ir specifiausias intrahepatinės nėščiųjų cholestazės diagnostikos tyrimas yra tulžies rūgščių (TR) nustatymas kraujo serume. Autotaksino aktyvumo lygio nustatymas kraujo serume gali būti naudojamas kaip patikima diagnostinė priemonė intrahepatinės nėščiųjų cholestazės diagnostikai ateityje. Ursodeoksicholio rūgštis vis dar laikoma pirmos eilės INC gydymo vaistu, nors jos nauda neįrodyta vaisiui. **Išvados.** Intrahepatinė nėščiųjų cholestazė yra dažnas sutrikimas antroje nėštumo pusėje, kuriam būdingas niežulys ir padidėjusi tulžies rūgščių koncentracija serume. Pirmo pasirinkimo tyrimas yra tulžies rūgščių koncentracijos nustatymas kraujo serume. Dažniausiai INC gydymui skiriama ursodeoksicholio rūgštis, esant gydymui atspariai ligai skiriami papildomi vaistai.

Raktažodžiai: cholestazė, nėštumas, niežulys, tulžies rūgštys.

1. Įvadas

Nėščiąjų cholestazė yra intrahepatinis sutrikimas, būdingas tik nėščiai moteriai, kuris greitai praeina po gimdymo [1]. Tai labiausiai paplitęs su nėštumu susijęs kepenų sutrikimas, kuriam būdingas niežulys ir biochemiškai padidėjęs tulžies rūgščių kiekis serume, dažnai esant kitiems kepenų funkcijos sutrikimo požymiams [2,3]. ICP dažnis pasaulyje yra nuo 0,2% iki 2%, tačiau labai skiriasi ir priklauso nuo geografinės padėties ir etninės kilmės [3]. Labiausiai ši liga paplitusi Pietų Amerikoje ir Šiaurės Europoje [12,13]. Nėštumo intrahepatinės cholestazės dažnis yra didesnis esant daugiavaisiam nėštumui, moterims, kurios pastojo po pagalbinio apvaisinimo ir vyresnėms nei 35 metų moterims [3,14]. Pasaulyje didžiausias sergamumas nustatytas mapuche indėnams – vietinių Čilės gyventojų grupėje, kurioje sergamumas buvo > 27 % [15]. Pagal apibrėžimą INC apsiriboja nėštumu ir priešgimdiniu laikotarpiu ir diagnozuojama atmetus kitas cholestazės priežastis [3]. Be motinos simptomų, INC gali būti susijusi su nepalankiomis vaisiaus išėtimis, tokiomis kaip spontaninis priešlaikinis gimdymas, mekonijumi užteršti vaisiaus vandenys ir vaisiaus intrauterine mirtimi [4,5]. Nėščiąjų intrahepatinės cholestazės etiologija yra menkai suprantama, bet greičiausiai yra daugiafaktorinė, turinti genetinį polinkį bei aplinkos ir hormonų įtaką ligos vystymuisi ir sunkumui [6].

2. Metodika

Literatūros apžvalgai buvo naudojama tarptautinė duomenų bazė „Pubmed“. Iš viso buvo rasta 56 straipsniai, iš kurių išanalizuota 40 straipsnių taikant šiuos įtraukimo kriterijus: publikacijos anglų kalba, publikacijos 5-10 metų senumo, publikacijos, kuriose nagrinėjama intrahepatinės nėščiąjų cholestazės diagnostika ir gydymas. Nebuvo įtraukti straipsniai, kuriose aprašomi

tyrimai su gyvūnais, INC pasekmės vaisiui ir motinai.

3. Rezultatai

3.1. Diagnostika

Intrahepatinė nėščiąjų cholestazė diagnozuojama antroje nėštumo pusėje, esant niežuliui, bendras TR lygis > 10 $\mu\text{mol/L}$ ir nėra kitų kepenų pažeidimo priežasčių [21,32,33]. Sunkus INC diagnozuojamas, kai TR viršija 40 $\mu\text{mol/L}$ [32,34,35]. Visos moterys, kurioms diagnozuotas INC, turi būti tikrinamos dėl hepatito C, jei jos anksčiau nebuvo ištirtos, ir dėl kitų priežasčių, dėl kurių gali atsirasti nenormalių kepenų tyrimų rezultatų bei niežulys [36].

3.1.1. Tulžies rūgštys

Tulžies rūgščių nustatymas kraujo serume yra jautriausias ir specifiskiausias intrahepatinės nėščiąjų cholestazės diagnostikos tyrimas [35]. Tulžies rūgščių kiekis nėštumo metu svyruoja nuo 0,3 iki 9,8 $\mu\text{mol/L}$ ir nedidėja progresuojant nėštumui [33]. Nors tulžies rūgštys padidėja nuo dviejų iki penkių kartų po valgio, didžiausia koncentracija nustatoma maždaug po 90 minučių [35,37]. „Cochrane“ apžvalga nustatė, kad tulžies rūgščių padidėjimo kraujo serume jautrumas yra 72–98%, o specifiskumas – 81–97% diagnozuojant INC [35]. Niežulys gali pasireikšti iki 3 savaičių dar prieš tulžies rūgščių padidėjimą kraujo serume, todėl rekomenduojama ir toliau tikrinti kas 1–2 savaites po pirminio pasireiškimo, net jei TR kiekis iš pradžių yra normalus [33].

3.1.2. Autotaksinas

Autotaksinas yra fermentas, turintis daugybę poveikių, susijusių su kraujagyslių ir neuronų vystymusi embriogenezės metu, ir svarbus lizofosfatidinės rūgšties susidarymui, kuri, kaip buvo nustatyta, yra susijusi su niežuliu [14]. Autotaksino kiekis didėja nėštumo metu [38].

Nustatyta, kad autotaksino aktyvumas serume yra didesnis moterims, sergančioms INC, palyginus su nėščiomis moterimis, sergančiomis kitų formų niežuliu ar kepenų liga [38,39]. Naudojant nmol/mL/min slenkstį, nustatyta, kad autotaksino aktyvumas turi panašų specifiškumą ir jautrumą tulžies rūgštims diagnozuojant INC [14,39]. Autotaksino aktyvumo lygis nesikeičia nuo maisto ir kitų aplinkos sąlygų, todėl gali būti naudojamas kaip patikima diagnostinė priemonė intrahepatinės nėščiujų cholestazės diagnostikai ateityje, tačiau vis dar reikia daugiau tyrimų [14].

3.1.3. Kepenų fermentai

Kepenų fermentai yra nevienodai padidėję intrahepatinės nėščiujų cholestazės metu [31,32,34]. Transaminazių kiekis gali padidėti du ar tris kartus virš normos ribos, tačiau taip pat gali išlikti nepadidėję iki 30 % atvejų [39]. Bilirubino kiekis padidėja maždaug 10 % visų INC atvejų ir paprastai vyrauja konjuguoto bilirubino hiperbilirubinemija [2]. Šarminę fosfatą gamina placenta, todėl normalaus nėštumo metu ji yra padidėjusi ir nėra naudingas žymuo diagnozuojant INC [7]. GGT dažniausiai būna normalus arba minimaliai padidėjęs [21].

3.1.4. Protrombino laikas

Protrombino laikas (PL) gali padidėti dėl prasto vitamino K, riebaluose tirpaus vitamino, pasisavinimo, esant sumažėjusiam tulžies rūgščių perdirbimui intrahepatinės nėščiujų cholestazės metu [2].

3.1.5. Vaizdiniai tyrimai

Sergant INC, kepenų parenchima ir tulžies latakai yra normalūs, tačiau tulžies pūslės tūris yra didesnis nei kitų nėščiujų, nors tai nespecifinis radinys [2,36].

3.1.6. Kepenų biopsija

Kepenų biopsija retai atliekama norint diagnozuoti intrahepatinę nėščiujų cholestazę. Tačiau būdingi INC radiniai yra kanalėlių cholestazė ir tulžies kamščiai [21,33].

3.2. Gydomas

3.2.2. Ursodeoksicholio rūgštis

Įrodyta, kad ursodeoksicholio rūgštis (UDCA) sumažina niežėjimą ir mažina motinos ir vaisiaus tulžies rūgščių kiekį. UDCA yra hidrofilinis vaistas, apsaugantis hepatocitų ląstelių membranas nuo toksinio hidrofobinių tulžies rūgščių poveikio [40–42]. Šis vaistas sustiprina hepatocitų pernešėjų BSEP, MRP4 ir MRP3 ekspresiją, taip skatindamas tulžies sekreciją, taip pat užkertant kelią hepatocitų apoptozei [4,40,41]. UDCA mažina tulžies rūgščių kiekį vaisiaus amniono skystyje ir virkštelės kraujyje atkurdamas fiziologinį placentos rūgščių gradientą [43,44]. UDCA vis dar laikomas pirmos eilės intrahepatinės nėščiujų cholestazės gydymo vaistu, nors jo nauda vaisiui neįrodyta. Jis yra saugus nėštumo metu ir nėra duomenų apie neigiamą poveikį motinai ar vaisiui [21,26]. Pagrindinis šalutinis poveikis, apie kurį pranešta, yra lengvas viduriavimas [41]. UDCA priklauso nuo svorio, pradinė dozė yra 15 mg/kg/kg. per dieną, padalijant į dvi ar tris dozes [33]. UDCA vartojimas maitinant krūtimi nėra patvirtintas, bet manoma, jog jis yra saugus, nes pačiame motinos piene iš pradžių yra daug UDCA [45]. Kadangi niežulys paprastai praeina per kelias dienas po gimdymo, UDCA paprastai nėra būtina tęsti po gimdymo [27].

3.2.3. Deksametazonas

Deksametazonas yra neskiriamas intrahepatinės nėščiujų cholestazės gydymui, bet naudojamas vaisiaus plaučių brandinimui priešlaikinio gimdymo atveju [2,19].

3.2.4. Rifampicinas

Rifampicinas veikia kaip nėsčiųjų X receptorių agonistas. Jo veikimo mechanizmas nėra visiškai suprantamas, tačiau jis sumažina bilirubino kiekį didindamas bilirubino konjugaciją ir išsiskyrimą [46,47]. Jis veikia sinergiškai su UDCA, dar labiau sumažindamas niežulį [48]. Retrospektyvus UDCA ir rifampicino tyrimo metu nustatyta, kad pridėjus rifampicino prie UDCA, tulžies rūgščių koncentracija kraujo serume sumažėjo daugiau nei pusę moterų, be to nebuvo pastebėtas neigiamas poveikis motinai ar vaisiui [46]. Rifampicinas keičia šlapimo, ašarų ir kitų kūno išskyrų spalvą [28]. Šis procesas yra gerybinis, tačiau pacientės turi būti informuotos apie šį šalutinį poveikį prieš pradėdant vartoti vaistą.

3.2.5. Kolestiraminas

Manoma, kad kolestiraminas padeda sumažinti INC sukelta niežėjimą [47]. Tačiau, nors nedideli tyrimai rodo, kad niežulys palengvėjo vartojant kolestiraminą, kolestiraminas nesumažina tulžies rūgščių koncentracijos ir nepagerina kepenų būklės [2]. Cochrane apžvalgoje nustatyta, kad kolestiraminas turi mažesnę poveikį niežėjimui ir kepenų fermentams nei UDCA bei turėjo daugiau šalutinių reakcijų [49]. Be to, kolestiraminas sumažina tulžies rūgščių absorbciją žarnyne ir gali pabloginti riebaluose tirpių vitaminų metabolizmą [2]. Nėra įrodymų, jog kolestiraminas yra tinkamas vaistas gydant intrahepatinę nėsčiųjų cholestazę [49].

3.2.6. S-adenozil-L-metioninas

S-adenozil-L-metioninas (SAME) gali pagerinti cholestazę keliais mechanizmais [50]. Tai yra pagrindinis metilo grupės donoras kepenų fermentų sintezėje, kuris reikalingas mišrioms micelėms formuotis, siekiant apsaugoti hepatocitų

membranas nuo tulžies rūgščių [7]. SAME taip pat turi įtakos hepatocitų plazmos membranų vientisumui ir stabdo etinilestradiolio sukeltą tulžies nutekėjimo sutrikimą [8,51]. Nepaisant jo funkcijų gerinant cholestazę, tyrimai davė prieštaringų rezultatų apie jo veiksmingumą [42,49]. SAME skiriama į veną, paprastai 800 mg per parą, ir dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas poveikis yra tromboflebitas dėl dažnų infuzijų į veną [2]. SAME paprastai yra skirtas niežuliui, atspariam kitiems vaistams, gydyti [52].

3.2.7. Vitaminas k

Susirūpinimą kelia intrahepatinės nėsčiųjų cholestazės sukelta koagulopatija, susijusi su vitamino K trūkumu, kurią sukelia sumažėjusi riebaluose tirpių vitaminų absorbcija dėl sutrikusios tulžies rūgščių enterohepatinės cirkuliacijos INC metu [53]. Tačiau retrospektyviniame tyrime nenustatytas kraujo netekimo skirtumas tarp moterų, sergančių INC, ir sveikų nėsčiųjų po gimdymo [54]. Akušerių ir ginekologų draugijos gairėse rekomenduojama skirti vitamino K prieš gimdymą [19].

3.3. Priešlaikinis gimdymo sužadinimas

Kadangi intrahepatinė nėsčiųjų cholestazė padidina negyvagimio riziką, ypač didėjant gestaciniam amžiui, daugelyje gairių rekomenduojama skatinti gimdymą 37 nėštumo savaitę [19]. Retrospektyviniame tyrime, kuriame dalyvavo nėsčiosios sergančios INC, buvo 7 % negyvagimių atvejų esant vienvaisiam nėštumui ir 22 % negyvagimių dažnis daugiavaisio nėštumo metu [55]. Kiti tyrimai apskaičiavo, kad rizika yra gana maža, maždaug 1,74 % nėštumų [19]. Negyvagimio rizika yra didesnė, kai tulžies rūgščių koncentracija yra didesnė nei 100 $\mu\text{mol/l}$ [20,24]. Nepriklausomai nuo tikrojo negyvagimio dažnio,

kuris skiriasi tyrimų metu, intrauterinės vaisiaus mirties rizika didėja didėjant gestaciniam amžiui, todėl indukcija dažnai atliekama maždaug 37 savaitę, siekiant sumažinti negyvagimio riziką, kartu sumažinant neišnešiotumo riziką [20,30]. Tais atvejais, kai tulžies rūgščių koncentracija yra didesnė nei 100 $\mu\text{mol/L}$, yra vaisiaus distreso sindromas arba esant nestabiliai nėščiosios būklei, priešlaikinio gimdymo skatinimas anksčiau nei 37 nėštumo savaitės svarstomas kiekvienu konkrečiu atveju atskirai, įvertinant intrauterinės vaisiaus mirties riziką ir neišnešiotumo riziką [19,56].

4. Išvados

Intrahepatinė nėščiųjų cholestazė yra dažnas sutrikimas antroje nėštumo pusėje, kuriam būdingas niežulys ir padidėjusi tulžies rūgščių koncentracija serume, kuri savaime išnyksta po gimdymo. INC dažniau pasireiškia moterims, sergančioms hepatitu C ir tulžies pūslės akmenlige, todėl visoms moterims, kurioms įtariama intrahepatinė nėščiųjų cholestazė, rekomenduojama atlikti kepenų ultragarso tyrimą. Jautriausias ir specifiausias intrahepatinės nėščiųjų cholestazės diagnostikos tyrimas yra tulžies rūgščių (TR) nustatymas kraujo serume. Ursodeoksicholio rūgštis vis dar laikoma pirmos eilės INC gydymo vaistu, nors jos nauda neįrodyta vaisiui. Esant gydymui atspariam niežuliui, skiriamas S-adenozil-L-metioninas. Deksametazonas ir kolestiminas nėra skiriami INC gydymui. Intrahepatinė nėščiųjų cholestazė gali pasikartoti kitų nėštumų metu ir yra susijusi su padidėjusia kepenų, tulžies pūslės, imuninės sistemos, širdies ir kraujagyslių ligų rizika ateityje. Vaikai dažniausiai vystosi normaliai, tačiau jiems yra padidėjusi medžiagų apykaitos ligų rizika.

Literatūros sąrašas

1. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *J Clin Med*. 2020 May 6;9(5):E1361.
2. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2014 Jul;124(1):120–33.
3. Ovadia C, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. *Clinics in Dermatology*. 2016 May;34(3):327–34.
4. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1482–91.
5. Pathak B, Sheibani L, Lee RH. Cholestasis of Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2010 Jun;37(2):269–82.
6. Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology*. 2013 Oct;58(4):1385–91.
7. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009 May 7;15(17):2049–66.
8. Jie Z, Yiling D, Ling Y. Association of assisted reproductive technology with adverse pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med*. 2015 Mar;13(3):169–80.
9. Reyes H. Sex hormones and bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology*. 2008 Jan 25;47(2):376–9.
10. Jiang R, Wang T, Yao Y, Zhou F, Huang X. Hepatitis B infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 31;99(31):e21416.
11. Luo XL, Zhang WY. Obstetrical disease spectrum in China: an epidemiological study of

- 111,767 cases in 2011. *Chin Med J (Engl)*. 2015 May 5;128(9):1137–46.
12. Bolukbas FF, Bolukbas C, Y Balaban H, Aygun C, Ignak S, Ergul E, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Spontaneous vs in vitro Fertilization. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2017 Dec;7(2):126–9.
13. Jurk SM, Kremer AE, Schleussner E. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021 Aug;81(8):940–7.
14. Roediger R, Fleckenstein J. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Natural History and Current Management. *Semin Liver Dis*. 2021 Jan;41(01):103–8.
15. Lee RH, Goodwin TM, Greenspoon J, Incerpi M. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol*. 2006 Sep 1;26(9):527–32.
16. Pataia V, Dixon PH, Williamson C. Pregnancy and bile acid disorders. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2017 Jul 1;313(1):G1–6.
17. Gao XX, Ye MY, Liu Y, Li JY, Li L, Chen W, et al. Prevalence and risk factors of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Chinese population. *Sci Rep*. 2020 Dec;10(1):16307.
18. Feng C, Li WJ, He RH, Sun XW, Wang G, Wang LQ. Impacts of different methods of conception on the perinatal outcome of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *Sci Rep*. 2018 Dec;8(1):3985.
19. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Dec;231:180–7.
20. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *The Lancet*. 2019 Mar;393(10174):899–909.
21. Bacq Y, Sentilhes L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Diagnosis and management. *Clinical Liver Disease*. 2014 Sep;4(3):58–61.
22. Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol*. 2015 Aug;63(2):456–61.
23. Wikström Shemer E, Marschall HU. Decreased 1,25-dihydroxy vitamin D levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010 Nov;89(11):1420–3.
24. Di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, George B, Saccone G, Brun R, et al. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Nov;34(21):3614–22.
25. Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2016 Apr;40(2):141–53.
26. Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Sep 7;394(10201):849–60.
27. Bergman H, Melamed N, Koren G. Pruritus in pregnancy: treatment of dermatoses unique to pregnancy. *Can Fam Physician*. 2013 Dec;59(12):1290–4.
28. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009 Aug;51(2):237–67.

29. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014 Jul;124(1):120–33.
30. Wang L, Lu Z, Zhou X, Ding Y, Guan L. Effects of intrahepatic cholestasis of pregnancy on hepatic function, changes of inflammatory cytokines and fetal outcomes. *Exp Ther Med* [Internet]. 2019 Feb 26 [cited 2022 Apr 24]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2019.7312>
31. Bull LN, Vargas J. Serum bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy: not just a diagnostic test. *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1220–2.
32. Cui D, Zhong Y, Zhang L, Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis: Bile acid levels and pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Sep;43(9):1411–20.
33. Wood AM, Livingston EG, Hughes BL, Kuller JA. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Review of Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Surv*. 2018 Feb;73(2):103–9.
34. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 2019 Mar 2;393(10174):899–909.
35. Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Gluud C. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jul 5;7:CD012546.
36. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Jakopic I, Majurec I, Brncic-Fischer A, Sobocan N, et al. Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. *Med Sci Monit*. 2018 Jun 15;24:4080–90.
37. Manna LB, Ovadia C, Lövgren-Sandblom A, Chambers J, Begum S, Seed P, et al. Enzymatic quantification of total serum bile acids as a monitoring strategy for women with intrahepatic cholestasis of pregnancy receiving ursodeoxycholic acid treatment: a cohort study. *BJOG*. 2019 Dec;126(13):1633–40.
38. Macias RIR, Matilla S, Lozano E, Estiú MC, Oude Elferink RP, Marin JJG. Role of the placenta in serum autotaxin elevation during maternal cholestasis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2018 Sep 1;315(3):G399–407.
39. Kremer AE, Bolier R, Dixon PH, Geenes V, Chambers J, Tolenaars D, et al. Autotaxin activity has a high accuracy to diagnose intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(4):897–904.
40. Wei S, Ma X, Zhao Y. Mechanism of Hydrophobic Bile Acid-Induced Hepatocyte Injury and Drug Discovery. *Front Pharmacol*. 2020 Jul 16;11:1084.
41. Hanafi NI, Mohamed AS, Sheikh Abdul Kadir SH, Othman MHD. Overview of Bile Acids Signaling and Perspective on the Signal of Ursodeoxycholic Acid, the Most Hydrophilic Bile Acid, in the Heart. *Biomolecules*. 2018 Nov 27;8(4):E159.
42. Zhang Y, Lu L, Victor DW, Xin Y, Xuan S. Ursodeoxycholic Acid and S-adenosylmethionine for the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Hepat Mon*. 2016 Aug;16(8):e38558.
43. Lofthouse EM, Torrens C, Manousopoulou A, Nahar M, Cleal JK, O’Kelly IM, et al. Ursodeoxycholic acid inhibits uptake and vasoconstrictor effects of taurocholate in human placenta. *FASEB J*. 2019 Jul;33(7):8211–20.
44. Estiú MC, Monte MJ, Rivas L, Moirón M, Gomez-Rodriguez L, Rodriguez-Bravo T, et al.

Effect of ursodeoxycholic acid treatment on the altered progesterone and bile acid homeostasis in the mother-placenta-foetus trio during cholestasis of pregnancy. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Feb;79(2):316–29.

45. de Vries E, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in pregnancy? *Journal of Hepatology.* 2019 Dec;71(6):1237–45.

46. Geenes V, Chambers J, Khurana R, Shemer EW, Sia W, Mandair D, et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Jun;189:59–63.

47. Bassari R, Koea JB. Jaundice associated pruritis: a review of pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol.* 2015 Feb 7;21(5):1404–13.

48. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: From UDCA to FXR, PXR and beyond. *Journal of Hepatology.* 2015 Apr;62(1):S25–37.

49. Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 24;(6):CD000493.

50. Guo T, Chang L, Xiao Y, Liu Q. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122124.

51. Zu Y, Yang J, Zhang C, Liu D. The Pathological Mechanisms of Estrogen-Induced Cholestasis: Current Perspectives. *Front Pharmacol.* 2021 Nov 8;12:761255.

52. Patel T, Yosipovitch G. Therapy of pruritus. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Jul;11(10):1673–82.

53. Maldonado M, Alhousseini A, Awadalla M, Idler J, Welch R, Puder K, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Leading to Severe

Vitamin K Deficiency and Coagulopathy. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2017;2017:5646247.

54. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004 Aug;40(2):467–74.

55. Gardiner FW, McCuaig R, Arthur C, Carins T, Morton A, Laurie J, et al. The prevalence and pregnancy outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A retrospective clinical audit review. *Obstet Med.* 2019 Sep;12(3):123–8.

56. Hagenbeck C, Hamza A, Kehl S, Maul H, Lammert F, Keitel V, et al. Management of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Recommendations of the Working Group on Obstetrics and Prenatal Medicine - Section on Maternal Disorders. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021 Aug;81(8):922–39.