



## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТЫВА

(Минздрав РТ)

### П Р И К А З

от 26.02.2020

№ 176пр/20

г. Кызыл

#### **О внедрении на территории Республики Тыва клинических рекомендаций «Внутрипеченочный холестаз при беременности»**

В соответствии со статьей 37 Федерального закона от 21 ноября 2011г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации, Положением о Министерстве здравоохранения Республики Тыва, утвержденным Постановлением Правительства Республики Тыва от 18 апреля 2013 г. № 228, **ПРИКАЗЫВАЮ:**

1. Внедрить на территории Республики Тыва прилагаемые клинические рекомендации «Внутрипеченочный холестаз при беременности», утвержденные Российским обществом акушеров-гинекологов, одобренные научно-практическим советом Министерства здравоохранения Российской Федерации, направленные письмом Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения от 13 февраля 2020 г. № 15-4/367-07.

2. Руководителям ГБУЗ РТ «Перинатальный центр РТ», ГБУЗ РТ «Улуг-Хемский ММЦ», ГБУЗ РТ «Барун-Хемчикский ММЦ», ГБУЗ РТ «Дзун-Хемчикский ММЦ», центральных кожуунных больниц:

2.1. при организации первичной медико-санитарной помощи, специализированной медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология», проведении внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности руководствоваться настоящими клиническими рекомендациями;

2.2. организовать ознакомление медицинского персонала с клиническими рекомендациями и обучение.

2.3. разместить информацию для пациента в приложении В на сайтах медицинских организаций.

2.4. совместно с руководителем центра повышения квалификации ГБУЗ РТ «Научно-исследовательский институт медико-социальных проблем и управления РТ» (Хомушку С.А.), врачами-тренерами симуляционной площадки ГБУЗ РТ «Перинатальный центр РТ» (Артас Т.Т., Ооржак Я.Я.), главными внештатными

специалистами Министерства здравоохранения Республики Тыва по акушерству и гинекологии (Ховалыг Н.М.), репродуктивному здоровью (Сынаа А.Ш.) в срок до 6 марта 2020 г. провести обучающий семинар на знание настоящих клинических рекомендаций с проведением тестирования.

3. Отделу охраны материнства и детства и санаторно-курортного дела (Уржук А.А.), отделу по контролю качества и безопасности медицинской деятельности при Минздраве Республики Тыва (Биче-оол А.А.), отделу организации лечебно-профилактической помощи взрослому населению (Ондар О.В.) при проведении ведомственного контроля качества оказания медицинской помощи женскому населению руководствоваться критериями оценки качества медицинской помощи врача акушера-гинеколога.

4. ГБПОУ РТ «Республиканский медицинский колледж» (Монгуш) использовать клинические рекомендации в учебном процессе.

5. ГБУ РТ «Медицинский информационно-аналитический центр» (Арапчор) разместить настоящий приказ на официальном сайте Министерства здравоохранения Республики Тыва в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

6. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя министра здравоохранения Республики Тыва Намдак А.А.

7. Ответственному лицу отдела организационно-правового обеспечения и кадровой политики (Онгерти А.М.) направить копию приказа в подведомственные медицинские и ознакомить Намдак А.А., Уржук А.А., Биче-оол А.А., Ондар О.В., Ховалыг Н.М., Сынаа А.Ш., Монгуш С.М., Монгуш С.М. под роспись.

Министр



А.М. Сат

Клинические рекомендации

# Внутрипеченочный холестаз при беременности

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **O26.6**

Возрастная группа: взрослые/дети

Год утверждения: **2019**

Разработчик клинической рекомендации:

- ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ)

## Оглавление

|   |    |
|---|----|
| Оглавление .....  | 2  |
| Список сокращений.....  | 4  |
| Термины и определения.....  | 5  |
| 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....   | 6  |
| 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....  | 6  |
| 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....   | 6  |
| 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....  | 8  |
| 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем ..... | 8  |
| 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....  | 8  |
| 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....   | 8  |
| 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....                             | 11 |
| 2.1 Жалобы и анамнез .....  | 11 |
| 2.2 Физикальное обследование.....   | 12 |
| 2.3 Лабораторные диагностические исследования.....  | 12 |
| 2.4 Инструментальные диагностические исследования .....   | 14 |
| 2.5 Иные диагностические исследования.....  | 15 |
| 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....               | 16 |
| 3.1 Медикаментозное лечение.....  | 16 |
| 3.2 Иное лечение .....  | 17 |
| 4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации .....   | 19 |
| 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....  | 19 |
| 6. Организация оказания медицинской помощи .....  | 20 |
| Показания к госпитализации: .....   | 20 |

|  |    |
|--|----|
| 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния) .....   | 20 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи .....  | 21 |
| Список литературы.....   | 22 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....  | 26 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....   | 29 |
| Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата ..... | 31 |
| Приложение Б. Алгоритмы действия врача.....  | 32 |
| Приложение В. Информация для пациента .....  | 36 |

## Список сокращений

|        |  |
|--------|--|
| АЛТ    | аланинаминотрансфераза                           |
| АСТ    | аспартатаминотрансфераза                         |
| АЧТВ   | активированное частичное тромбопластиновое время |
| ВПГ    | вирус простого герпеса                           |
| ВХБ    | внутрипеченочный холестаз при беременности       |
| ГСД    | гестационный сахарный диабет                     |
| ГТП    | γ-глутамилтранспептидаза                         |
| 95% ДИ | 95% доверительный интервал                       |
| ЖК     | желчные кислоты                                  |
| ЖКТ    | желудочно-кишечный тракт                         |
| КТ     | компьютерная томография                          |
| КТГ    | кардиотокография плода                           |
| МРТ    | магнитно-резонансная томография                  |
| ОШ     | отношение шансов                                 |
| РДС    | респираторный дистресс-синдром                   |
| УДХК   | урсодезоксихолевая кислота                       |
| УЗИ    | ультразвуковое исследование                      |
| ЦМВ    | цитомегаловирус                                  |
| ЩФ     | щелочная фосфатаза                               |
| SAM    | адеметионин                                      |

## Термины и определения

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) – это фермент из группы трансаминаз, который в основном синтезируется в клетках печени и почек, частично в скелетной мускулатуре, миокарде, легких, поджелудочной железе.

Аспаратаминотрансфераза (АСТ) – фермент, присутствующий во всех клетках организма, но преимущественно в миокарде и других мышечных тканях, а также в печени, меньше – в почках.

$\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГТП) – это фермент (природный катализатор химических реакций), участвующий в процессах обмена аминокислот. ГТП содержится в клетках многих органов, характеризующихся активным выделением и поглощением различных веществ (абсорбция и секреция).

Желчные кислоты – органические кислоты, входящие в состав желчи и представляющие собой конечные продукты обмена холестерина; играют важную роль в процессах переваривания и всасывания жиров; способствуют росту и функционированию нормальной кишечной микрофлоры.

Холестатический гепатоз беременных – дистрофическое поражение печени, обусловленное повышенной чувствительностью гепатоцитов к половым гормонам и генетически детерминированными энзимопатиями, функциональное проявление которого — обменные нарушения холестерина и жёлчных кислот в гепатоцитах, а вследствие этого — нарушение процессов желчеобразования и оттока жёлчи по внутридольковым жёлчным протокам.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – является эписмером хенодесоксихолевой кислоты и представляет собой гидрофильную, не обладающую цитотоксичностью, жёлчную кислоту

Щелочная фосфатаза (ЩФ) – группа ферментов, содержащихся практически во всех тканях организма, с преимущественной локализацией в печени, костях и плаценте. Фосфатазы в клетках участвуют в реакциях отщепления остатка фосфорной кислоты от ее органических соединений.

# **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**

## **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

**Внутрипеченочный холестаз при беременности (ВХБ)** – это обратимое, часто наследственное, холестатическое заболевание печени, характерное только для беременности, проявляющееся появлением кожного зуда, повышением уровня общих желчных кислот в крови, манифестирующее в конце второго или в начале третьего триместра беременности и спонтанно прекращающееся через 2-3 недели после родоразрешения<sup>1,2</sup> [1–7].

Клиническое значение ВХБ заключается в потенциальном риске для плода (спонтанные или ятрогенные преждевременные роды, асфиксия во время родов, антенатальная гибель плода) [3, 8–11].

## **1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Этиология данного заболевания носит мультифакторный характер и до конца не выяснена. В настоящее время выделяют три основные группы этиологических механизмов: генетические, гормональные, средовые [10].

Генетические факторы способны объяснить семейные и этнические случаи ВХБ. Гетерогенные мутации гена ABCB4, кодирующего белок множественной лекарственной резистентности 3 (MDR3), были обнаружены в семьях, женщины которых страдали от ВХБ [10]. Частота этих мутаций среди пациенток европейской популяции с ВХБ составила 16% [12–15]. С развитием данного заболевания связывают мутации и в других генах каникулярных транспортеров в гепатоцитах.

Отмечена генетически обусловленная повышенная чувствительность гепатоцитов и билиарных каналцев к половым гормонам [16]. Возможны врожденные дефекты синтеза ферментов, ответственных за транспорт компонентов желчи из гепатоцитов в желчные протоки. У беременных с ВХБ чаще обнаруживают заболевания ЖКТ (неалкогольная жировая болезнь печени, хронический гепатит С, желчнокаменная болезнь) и эндокринной системы [16].

<sup>1</sup> Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-Top Guideline No 43. 2011.

<sup>2</sup> Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии под редакцией В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. 3-е издание переработанное и дополненное М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 г, 1135 сс.



В настоящее время описаны полиморфизмы 6 генов-каналикулярных транспортеров, влияющих на синтез и транспорт желчных кислот, транспорт конъюгированных метаболитов, лекарственной резистентности и т.д. Недавнее исследование с использованием микроматричной технологии у 12 женщин с ВХБ и у 12 здоровых людей из контрольной группы показало, что 20 генов потенциально коррелируют с ВХБ. Среди них активация рецептора гамма-аминомасляной кислоты (GABA-2) может указывать на ее роль в патогенезе зуда при ВХБ [13].

Отмечено, что беременные с ВХБ в 93,8% случаев до беременности или во время нее применяли препараты с потенциальным гепатотоксическим эффектом (антибиотики, гормональные контрацептивы для системного применения). По данным некоторых исследований, обнаружена взаимосвязь развития ВХБ с приемом препаратов прогестерона [10, 16].

Эстрогены могут играть роль в генезе ВХБ, о чем свидетельствует развитие этого осложнения в основном в третьем триместре, когда концентрация этих гормонов в крови достигает своего пика, большая заболеваемость наблюдается у женщин с многоплодной беременностью. Также ВХБ может быть связан с изменением в метаболизме прогестерона [10, 17]. Образование большого количества сульфатированных метаболитов прогестерона приводит к перегрузке транспортных систем гепатоцита у генетически предрасположенных женщин [17].

Реализация ВХБ происходит в результате сочетанного действия генетически обусловленных и врожденных дефектов обмена компонентов желчи, экзогенных и эндогенных факторов [10, 16]. К факторам риска развития ВХБ относят ГСД, преэклампсия [5, 18], дефицит селена, витамина D [19], многоплодная беременность, возраст женщины старше 35 лет [16], а также аллергические/атопические реакции [20]. Вероятность повторения ВХБ при последующих беременностях составляет 60–70% [4, 5]. Немаловажным фактором риска является наследственная предрасположенность к развитию данного заболевания [5, 8, 16].

Основными звеньями патогенеза ВХБ являются: чрезмерное поступление элементов желчи в кровь, снижение количества секретируемой желчи в кишечнике, токсическое воздействие компонентов желчи на гепатоциты и билиарные каналы [12, 13, 16, 17, 21].

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Распространенность ВХБ варьирует в широких пределах от 0,2 до 27% в зависимости от расово-этнической принадлежности и географического места проживания, являясь второй по частоте причиной желтухи у беременных (после вирусного гепатита). Наиболее часто эта патология встречается на Кавказе (до 27,6%), в Чили и Боливии (15,1%), в скандинавских странах (2,8%)<sup>3</sup> [9]. В странах Европы, Азии, Северной и Южной Америки, Австралии распространенность составляет менее 1% [21]. Были отмечены сезонные колебания в виде увеличения частоты встречаемости ВХБ в Швеции, Финляндии и Чили в зимние месяцы [10]. Это может свидетельствовать о вкладе средовых факторов в развитие заболевания [16].

### **1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

O26.6 - Поражение печени во время беременности, родов и в послеродовый период.

### **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Не применимо.

### **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

ВХБ обычно дебютирует во II–III триместрах, чаще на 30–32-й неделе беременности [4, 5, 10, 11].

Основным симптомом ВХБ является кожный зуд (при исключении других причин). Первоначально он локализуется преимущественно на стопах и ладонях [4, 5, 10]. Затем кожный зуд приобретает генерализованный характер [11]. По интенсивности он может быть от легкого до мучительного, нестерпимого. Чаще усиливается в ночное время, приводит к бессоннице, повышенной утомляемости, эмоциональным расстройствам [11].

<sup>3</sup> Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. - 2-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 г.

Кожный зуд обычно появляется за некоторое время до отклонений в лабораторных показателях. Болевой абдоминальный синдром, тошнота и рвота не характерны для ВХБ [10].

При объективном осмотре выявляются экскориации, желтушность склер и кожного покрова [5, 6]. Энцефалопатия или другие стигмы печеночной недостаточности, как и гепатоспленомегалия, не характерны для ВХБ и требуют дополнительного обследования для исключения других заболеваний печени [10, 11, 16].

Желтуху относят к непостоянным симптомам ВХБ. Она наблюдается в 10–15% случаев за счет конъюгированного билирубина. Выраженная желтуха требует исключения вирусного гепатита [10, 16].

### **Осложнения беременности**

К основным осложнениям относят преждевременные роды, гипоксию плода и внутриутробную гибель плода, а также респираторный дистресс-синдром новорожденных [4–8, 13]. Плацентарная недостаточность нехарактерна для этого заболевания<sup>4</sup>. На долю ВХБ, как причины преждевременных родов, приходится 1,2%<sup>5</sup>.

Повышенное количество желчных кислот в крови беременной с ВХБ может стимулировать выделение простагландинов, повышать чувствительность миометрия к окситоцину и его контрактильность, что в 12 – 44% случаев вызывает преждевременные роды [22].

Желчные кислоты - наиболее чувствительный индикатор ВХБ, в частности, повышение соотношения холевой/хенодезоксихолевой кислоты. Сывороточный уровень желчных кислот обладает важной прогностической ценностью [22]. Риск осложнений при ВХБ статистически увеличивается при уровне общих желчных кислот  $\geq 40$  мкмоль/л и раннем (до 33 недель) развитии заболевания [22, 23].

По данным разных исследований, в группе пациенток с уровнем общих желчных кислот  $\geq 100$  мкмоль/л внутриутробная гибель плода встречалась в 10-15% случаев и чаще всего - после 37 недель [23, 24].

ВХБ может оказывать неблагоприятное влияние на состояние плода, приводя к развитию гипоксии, низкой массе тела при рождении, патологии печени, респираторного дистресс-синдрома в 10 – 44% случаев [3, 5, 8].

<sup>4</sup> Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-Top Guideline No 43. 2011.

<sup>5</sup> Рекомендации Института Американской гастроэнтерологической ассоциации по медикаментозному лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта у беременных. Клиническая гастроэнтерология и гепатология. 2008; 6: 426–31

Увеличение уровня желчных кислот может наблюдаться в околоплодных водах, крови и меконии плода и новорожденного [22].

При ВХБ частота перинатальных потерь в среднем составляет 4,7% [22]. Риск антенатальной смерти плода при рецидивирующем холестазах в 4 раза выше, чем при физиологической беременности [22]. ВХБ при беременности двойней имеет более тяжелое течение, чем при одноплодной беременности [25].

Частота послеродовых кровотечений при ВХБ не превышает таковую при физиологической беременности [6], однако при тяжелом течении ВХБ она достигает 20%, что связано с дефицитом витамина К. Также отмечено повышение гнойно-септических осложнений, в первую очередь – инфекций почек и мочевыводящих путей<sup>6</sup>.

Прогноз для матери благоприятный. ВХБ, даже при рецидивах во время последующих беременностей, не оставляет каких-либо изменений со стороны печени матери<sup>7</sup> [4, 5].

Наиболее неблагоприятный прогноз течения ВХБ отмечают при выраженном желтушном и цитолитическом синдромах, при раннем (25–27 недель) развитии заболевания [26].

---

<sup>6</sup> Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-Top Guideline No 43. 2011.

<sup>7</sup> Tram T. Tran, et al. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. The American Journal of gastroenterology.

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

### **Критерии установления диагноза:**

- кожный зуд;
- повышение уровня общих желчных кислот  $\geq 10$  мкмоль/л;
- спонтанное прекращение заболевания через 2-3 недели после родов.

### **Дифференциальная диагностика**

ВХБ может быть диагностирован только при отсутствии других причин, которые могут вызвать поражение печени [4, 5, 10, 16]. В первую очередь, необходимо исключить заболевания, при которых высока вероятность крайне неблагоприятных исходов для матери и плода (см. Приложение Б) [10, 16].

### **2.1 Жалобы и анамнез**

Основным симптомом ВХБ является кожный зуд (при исключении других причин). Первоначально он локализуется преимущественно на стопах и ладонях<sup>8</sup>. Затем кожный зуд приобретает генерализованный характер. По интенсивности он может быть от легкого до «мучительного», «нестерпимого». Чаще усиливается в ночное время, приводит к бессоннице, повышенной утомляемости, эмоциональным расстройствам [4, 5, 10, 16]. Кожный зуд обычно появляется за некоторое время до отклонений в лабораторных показателях. Желтуху относят к непостоянным симптомам. Она наблюдается в 10–15% случаев за счет конъюгированного билирубина [10, 16].

- Беременным с подозрением на ВХБ (при установленном ВХБ) рекомендован тщательный сбор лекарственного анамнеза с целью исключения лекарственного поражения печени [5, 10, 16].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

---

<sup>8</sup> Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-Top Guideline No 43. 2011.

## **2.2 Физикальное обследование**

- Рекомендовано производить осмотр на наличие/отсутствие экскориаций, желтушности склер и кожного покрова беременным с жалобами на кожный зуд и при лабораторных признаках ВХБ<sup>9</sup> [4, 5, 27].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3).**

- Рекомендован ежедневный самоподсчет количества и характера шевелений плода в целях контроля состояния плода [28–36].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарий:** Самоподсчет шевелений плода является доступным, экономически выгодным важным методом контроля пациенткой за состоянием плода, который в ряде случаев предотвращает антенатальную гибель плода. Данный метод рекомендован всем беременным, однако учитывая более высокий риск антенатальной гибели плода у пациенток с ВХБ следует уделить этому особое внимание.

## **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

- Рекомендовано еженедельное исследование уровня желчных кислот в крови, определение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови, исследование уровня общего билирубина и билирубина связанного (конъюгированного) в крови в целях своевременного выявления ВХБ<sup>10,11</sup> [22, 37].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** Повышение уровня общих желчных кислот  $\geq 10$  мкмоль/л является критерием диагностики ВХБ [16, 22, 23]. Фактором высокого риска антенатальной гибели плода считается превышение уровня общих желчных кислот 100 ммоль/л [11, 22, 23]. Трансаминазы (АСТ, АЛТ) повышаются в 80%. Сывороточные трансаминазы могут достигать значений более 1000 Ед/л [38].

<sup>9</sup> Tram T. Tran, et al. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. The American Journal of gastroenterology.

<sup>10</sup> Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-Top Guideline No 43. 2011.

<sup>11</sup> Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. - 2-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 г.

Повышение уровня билирубина, которое встречается у 10-20% беременных, может указывать на тяжелые формы заболевания [5, 16]. Уровень ГТП остается в пределах нормы или незначительно повышается. Показатель ГТП может быть повышен при мутациях гена ABCB4 [12, 13].

- Не рекомендовано определение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови в целях установления диагноза и дифференциальной диагностики в связи с низкой информативностью во время беременности [20, 39].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** Повышение уровня ЩФ неинформативно во время беременности, так как оно обусловлено многочисленными плацентарными изоформами<sup>12</sup> [20].

- Рекомендовано определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме [16].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** Протромбиновое время, как правило, остается в пределах нормативных значений. Его удлинение может быть при дефиците витамина К. Возможно развитие гипергликемии [16].

- Рекомендовано определение уровня общих желчных кислот, трансаминаз (АСТ, АЛТ), общего и прямого билирубина спустя 10 дней после родов всем пациенткам с диагнозом ВХБ для исключения патологии гепато-билиарной системы [16].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарий:** Нарастание уровня трансаминаз возможно на 1 - 2-е сутки после родов, что связано с усилением цитолиза. Усиление цитолиза после родов на фоне дефицита витамина К может привести к развитию или манифестации коагулопатии, которая проявляется удлинением протромбинового времени и АЧТВ [6]. В течение 7 - 10 дней после родов купируется кожный зуд, происходит нормализация лабораторных показателей [10]. Ряд авторов предлагает проводить

---

<sup>12</sup> Tram T. Tran, и соавт. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. The American Journal of gastroenterology.

контрольное лабораторное исследование спустя 6–8 недель после родов для исключения патологических изменений со стороны печени [38].

#### **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

- Рекомендовано проведение ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости беременным с аномальными биохимическими тестами в целях исключения подпеченочной желтухи различной этиологии [40].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).**

**Комментарий:** Чаще всего встречается желчнокаменная болезнь [21]. При отсутствии предшествующей патологии изменения в паренхиме печени или расширение желчных протоков не характерно для ВХБ [4, 5, 16]. Биопсия печени не требуется [10].

- При необходимости уточнения диагноза или при спорной картине, полученной при УЗИ, рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости [10, 16].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарий:** Проведение МРТ без введения контраста возможно во втором и в третьем триместрах беременности. КТ оказывает тератогенное действие и ассоциирована с развитием злокачественных гематологических заболеваний в детском возрасте, но может быть проведена с использованием минимального протокола облучения (2-5 рад). Эндоскопическая диагностика с биопсией или пункционная биопсия проводятся в крайних случаях, когда другие методы не дают исчерпывающих данных. Это наименее безопасные методы, так как требуют внутриполостного вмешательства, но самые точные [4, 5, 10, 16].

- Рекомендован контроль состояния плода с помощью методов функциональной диагностики: ультразвуковая доплерография маточно-плацентарного кровотока (с 24 недель) и/или кардиотокографии плода (КТГ) (с 30 недель) минимум 2 раза в неделю [10, 16].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**



**Комментарий:** Наибольшую опасность ВХБ представляет для плода и связан, в первую очередь, с повышением частоты антенатальной гибели. Однако ультразвуковая доплерография маточно-плацентарного кровотока и антенатальная кардиотокография не являются надежными диагностическими методами предотвращения гибели плода при ВХБ и не могут рассматриваться, как специфичные по прогнозированию антенатальной гибели. В тоже самое время, данные тесты отражают состояние плода в целом и являются условной «страховкой» для врача и инструментом мониторинга при отсутствии других достоверных тестов [1, 3, 8, 41].

### **2.5 Иные диагностические исследования**

- Всем пациенткам с подозрением на ВХБ рекомендована консультация врача-дерматовенеролога с целью исключения кожных заболеваний, которые могут проявляться зудом кожного покрова [16, 27].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).**

- Всем пациенткам с ВХБ рекомендована консультация врача-гастроэнтеролога (или врача-терапевта) [10, 11, 23].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** При персистенции симптомов ВХБ спустя 6-8 недель после родов следует думать о других хронических болезнях печени – первичном билиарном холангите, первичном склерозирующем холангите, дефиците АВСВ4 или хроническом гепатите С, при которых кожный зуд может появиться в последние недели беременности.<sup>13</sup> Показаниями к дополнительному обследованию и проведению дифференциальной диагностики являются: повышение активности aminotransфераз (АЛТ, АСТ), концентрации билирубина более чем в 2–3 раза, подозрение на сахарный диабет, наличие дерматита, чесотки, экземы и других дерматологических заболеваний [10, 16].

---

<sup>13</sup> Рекомендации Института Американской гастроэнтерологической ассоциации по медикаментозному лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта у беременных. Клиническая гастроэнтерология и гепатология. 2008; 6: 426–31

### 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

#### 3.1 Медикаментозное лечение

- Рекомендовано лечение ВХБ, которое направлено на купирование симптомов у матери и снижение частоты развития перинатальных осложнений для плода с использованием препаратов #урсодезоксихолевой кислоты\*\* (УДХК)<sup>14,15</sup> [4, 5, 11, 24, 37, 42–47].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарий:** #УДХК относится к препаратам желчных кислот, назначается в дозе 10–15 мг/кг. Суточную дозу препарата можно принимать два раза в день или однократно на ночь. Терапия обычно продолжается до родоразрешения или до разрешения холестаза в послеродовом периоде. Применение препаратов #УДХК приводит к уменьшению кожного зуда и улучшению лабораторных показателей у матери в течение нескольких дней в 67–80% случаев [45]. Предполагается, что механизм действия данной группы препаратов связан с замещением пула гидрофобных желчных кислот в желчи [43, 45, 46]. Это может уменьшать токсическое повреждение мембран гепатоцитов, усиливать транспорт желчных кислот от плода в плаценте. Мета-анализ, включивший 12 РКИ с участием 662 беременных, показал эффективность и безопасность #УДХК и снижение неблагоприятных эффектов на организмы матери и плода [44]. Другой мета-анализ на основании обобщенных данных выявил тотальное исчезновение зуда под влиянием #УДХК (ОШ=0,23; 95% ДИ 0,13–0,55), снижение зуда (ОШ=0,27; 95% ДИ 0,10–0,50), а также снижение уровней АЛТ, АСТ и общих желчных кислот по сравнению с контролем (группами плацебо, принимавшими секвестранты желчных кислот, #дексаметазон, адеметионин или нелечеными беременными) [48]. При недостаточном эффекте доза УДХК может быть увеличена до 25/мг/кг/сутки.

<sup>14</sup> Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-Top Guideline No 43. 2011.

<sup>15</sup> Серов В.Н., Сухих Г.Т., ред. Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Руководство для практических врачей. т. 1. Акушерство, неонатология. 2-е изд. М.: Литтерра; 2010

- Рекомендовано грудное вскармливание за исключением периода приема препаратов УДХК вследствие недостаточного количества данных влияния препаратов УДХК на новорожденного [43, 44, 46].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).**

- Рекомендована комбинация #УДХК и адеметионина\*\* (SAM) в дозе 400-800 мг/сутки в случаях неэффективности #УДХК в стандартных дозах [26, 49, 50].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарий:** Адеметионин\*\* относится к препаратам для лечения нарушений обмена веществ. SAM расщепляет жиры и способствует выведению их из печени, принимает участие в синтезе биологически активных веществ и фосфолипидов, обладает регенерирующими и детоксикационными свойствами, как следует из аннотации к препарату. К концу 1-й недели использования проявляет также выраженное антидепрессивное действие [10]. Биодоступность SAM при пероральном применении низкая, поэтому рекомендовано его парентеральное введение в виде внутривенных инфузий [10, 26, 49, 50]. Длительность терапии определяется индивидуально врачом акушером-гинекологом и врачом-гастроэнтерологом (или врачом-терапевтом) под динамическим клинико-лабораторным контролем.

### **3.2 Иное лечение**

- Эфферентные методы терапии (экстракорпоральная детоксикация - плазмаферез) ВХБ могут быть применены у беременных с ВХБ в следующих ситуациях: выраженная клиническая картина ВХБ, отсутствие стойкого клинического эффекта от традиционных медикаментозных методов терапии; значительное повышение уровня печеночных ферментов: АЛТ, АСТ, ЩФ; желчных кислот, холестерина, билирубина, нарушения в системе гемостаза, проявляющиеся в активации внутрисосудистого свертывания [51, 52].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарий:** Отсутствуют исследования высокой степени доказательности в отношении эфферентных методов терапии ВХБ.

- В случае раннего развития ВХБ рекомендовано проведение профилактики РДС плода в сроках 26 - 34 недели беременности<sup>16</sup> [5, 45].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Досрочное родоразрешение (до 37 недель) рекомендовано в случае тяжелого течения ВХБ с нарастанием интенсивности зуда, желтухи и содержания желчных кислот, при нарушении состояния плода и неэффективности терапии<sup>17</sup> [4, 5, 37, 53].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)**

- При положительном эффекте от проводимой терапии (уменьшение интенсивности и купирование кожного зуда, снижение или отсутствие прироста уровня желчных кислот) родоразрешение рекомендовано в 37-38 недель беременности [4, 5, 11, 23, 37, 45, 53].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств -2)**

**Комментарий:** Выбор этого срока связан с тем, что преимущественно случаи антенатальной гибели плода имели место именно после этого срока [4, 8]. Предпочтительно родоразрешение через естественные родовые пути [4, 5, 18, 45].

- Преиндукция и индукция родов с применением препаратов группы модуляторов прогестероновых рецепторов и простагландинов не противопоказаны, проводятся в соответствии с принятыми протоколами.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

- В родах рекомендован непрерывный интранатальный мониторинг для динамического наблюдения за состоянием плода [46].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств-2)**

---

<sup>16</sup> Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-Top Guideline No 43. 2011.

<sup>17</sup> American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 764: Medically indicated Late-Preterm and Early Term Deliveries. Obstet Gynecol 2019.

#### **4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации**

Не применимо.

#### **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

- Пациенткам, перенесшим ВХБ, рекомендована минимизация приема лекарственных препаратов, гормональных контрацептивов для системного применения, гормонов (из группы половых гормонов и модуляторов половой системы, в первую очередь эстрогены и прогестагены) с целью снижения лекарственной нагрузки, с учетом преимущественного пути их метаболизма через печеночный барьер [54].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- Рекомендовано информировать женщину о том, что риск развития ВХБ при последующих беременностях достигает 60-70% и осуществлять должный контроль за лабораторными показателями и состоянием женщины [4, 5].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

Необходимо своевременно на амбулаторном этапе решить вопрос о госпитализации беременной в стационар для лечения, выбора срока и метода родоразрешения [10, 45]. Госпитализация должна производиться в стационары 3 уровня при раннем развитии ВХБ (до 34 недель), в более поздние сроки возможна госпитализация в стационары 2 уровня.

### **Показания к госпитализации:**

- 1) Ранний (менее 26 недель) дебют заболевания.
- 2) Неэффективность консервативной терапии в течение 7 дней.
- 3) Проведение терапии эфферентными методами.
- 4) Возникновение осложнений беременности.
- 5) Сохраняющиеся симптомы холестаза или его рецидив после лечения в 36 и более недель для родоразрешения.

## **7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

Не применимо.

## Критерии оценки качества медицинской помощи

| №   | Критерии качества   | Уровень<br>убедительности<br>рекомендаций | Уровень<br>достоверности<br>доказательств |
|-----|---|---|---|
| 1.  | Рекомендован самоподсчет шевелений плода  | С   | 3   |
| 2.  | Назначен еженедельный мониторинг биохимических параметров (общие желчные кислоты, АЛТ, АСТ, билирубин)                  | В   | 3   |
| 3.  | Назначено определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме                                 | В   | 3   |
| 4.  | Назначено исследование биохимических параметров (общие желчные кислоты, АЛТ, АСТ, билирубин) спустя 10 дней после родов | С   | 3   |
| 5.  | Назначена урсодезоксихолевая кислота (УДХК)   | А   | 1   |
| 6.  | Назначено внутривенное или внутримышечное введение адеметионина (SAM) при неэффективности УДХК в стандартных дозах      | А   | 1   |
| 7.  | Назначена профилактика РДС плода при раннем развитии ВХБ в сроках 26-34 недель  | А   | 1   |
| 8.  | Проведено досрочное родоразрешение (до 37 недель) при нарушении состояния плода и неэффективности терапии               | В   | 2   |
| 9.  | Проведены преиндукция и индукция родов согласно принятым протоколам   | С   | 3   |
| 10. | Проведен непрерывный интранатальный мониторинг  | В   | 2   |

## Список литературы

1. Gardiner F.W., 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; 12(3):123–8.
2. Ovadia C., Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. *Clin Dermatol.* 2016; 34(3):327–34.
3. Geenes V., Chappell L.C., Seed P.T., Steer P.J., Knight M., Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology.* 2014; 59(4):1482–91.
4. Diken Z., Usta I.M., Nassar A.H. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol.* 2014; 31(1):1–8.
5. Lindor K.D., Lee R.H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *UpToDate.* 2019; .
6. Furrer R., Winter K., Schäffer L., Zimmermann R., Burkhardt T., Haslinger C. Postpartum Blood Loss in Women Treated for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2016; 128(5):1048–52.
7. Bicocca M.J., Sperling J.D., Chauhan S.P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; 231:180–7.
8. Wikström Shemer E., Marschall H.U., Ludvigsson J.F., Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG.* 2013; 120(6):717–23.
9. TOXNET Databases <https://www.nlm.nih.gov/toxnet/index.html>. *Natl Libr Med.* 2017; .
10. Успенская Ю.Б. Современное состояние проблемы холестаза беременных. *Проблемы женского здоровья.* 2013; 8(3): 70-6.
11. Wood A.M., Livingston E.G., Hughes B.L., Kuller J.A. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Review of Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Surv.* 2018; 73(2):103–9.
12. Reichert M.C., Lammert F. ABCB4 Gene Aberrations in Human Liver Disease: An Evolving Spectrum. *Semin Liver Dis.* 2018; 38(4):299–307.
13. Floreani A., Caroli D., Lazzari R., Memmo A., Vidali E., Colavito D., et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: new insights into its pathogenesis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(14):1410–5.
14. Dixon P.H., Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016; 40(2):141–53.
15. Sticova E., Jirsa M., Pawłowska J. New Insights in Genetic Cholestasis: From Molecular Mechanisms to Clinical Implications. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 2018:2313675.
16. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., et al. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.*



2015; 25(2):41–57.

17. Reyes H. Sex hormones and bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology*. 2008; 47(2):376–9.
18. Majewska A., Godek B., Bomba-Opon D., Wielgos M. Association between intrahepatic cholestasis in pregnancy and gestational diabetes mellitus. A retrospective analysis. *Ginekol Pol*. 2019; 90(8):458–63.
19. Gençosmanoğlu Türkmen G., Vural Yılmaz Z., Dağlar K., Kara Ö., Sanhal C.Y., Yücel A., et al. Low serum vitamin D level is associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018; 44(9):1712–8.
20. Morton A., Laurie J. The biochemical diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Med*. 2019; 12(2):76–8.
21. Herrera C.A. Diagnosis and Management of cholestasis. *Pregnancy care. ECHO*. April 8th, 2016.
22. 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. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017; 43(9):1411–20.
23. Marschall H.-U. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 9(10):1273–9.
24. Chappell L.C., Bell J.L., Smith A., Linsell L., Juszcak E., Dixon P.H., et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2019; 394(10201):849–60.
25. Batsry L., Zloto K., Kalter A., Baum M., Mazaki-Tovi S., Yinon Y. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin versus singleton pregnancies: is plurality associated with adverse outcomes? *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 300(4):881–7.
26. Zhang Y., Lu L., Victor D.W., Xin Y., Xuan S. Ursodeoxycholic Acid and S-adenosylmethionine for the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Hepat Mon*. 2016; 16(8):e38558.
27. Kroumpouzou G., Cohen L.M. Specific dermatoses of pregnancy: an evidence-based systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188(4):1083–92.
28. Güney E., Uçar T. Effect of the fetal movement count on maternal-fetal attachment. *Jpn J Nurs Sci*. 2019; 16(1):71–9.
29. Matsubara S., Matsubara D., Takahashi H., Baba Y. Perceived fetal movement count as a traditional but essential tool for evaluating fetal health: some additions and Japanese obstetricians' and pediatricians' view. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31(2):251–2.
30. Awad N.A., Jordan T., Mundle R., Farine D. Management and Outcome of Reduced Fetal Movements-is Ultrasound Necessary? *J Obstet Gynaecol Can*. 2018; 40(4):454–9.
31. Flenady V., Ellwood D., Bradford B., Coory M., Middleton P., Gardener G., et al. Beyond the headlines: Fetal movement awareness is an important stillbirth prevention strategy. *Women Birth*. 2019; 32(1):1–2.

32. Heazell A.E.P., Budd J., Li M., Cronin R., Bradford B., McCowan L.M.E., et al. Alterations in maternally perceived fetal movement and their association with late stillbirth: findings from the Midland and North of England stillbirth case-control study. *BMJ Open*. 2018; 8(7):e020031.
33. Bryant J., Jamil R.T., Thistle J. Fetal Movement. *StatPearls*. 2019.
34. Mangesi L., Hofmeyr G.J., Smith V., Smyth R.M.D. Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane database Syst Rev*. 2015; 15(10):CD(10):CD004909.
35. Heazell A.E.P., Weir C.J., Stock S.J.E., Calderwood C.J., Burley S.C., Froen J.F., et al. Can promoting awareness of fetal movements and focusing interventions reduce fetal mortality? A stepped-wedge cluster randomised trial (AFFIRM). *BMJ Open*. 2017; 7(8):e014813.
36. Norman J.E., Heazell A.E.P., Rodriguez A., Weir C.J., Stock S.J.E., Calderwood C.J., et al. Awareness of fetal movements and care package to reduce fetal mortality (AFFIRM): a stepped wedge, cluster-randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2018; 392(10158):1629–38.
37. Ovadia C., Seed P.T., 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 (London, England)*. 2019; 393(10174):899–909.
38. Geenes V., Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(17):2049–66.
39. Jurate K., Rimantas Z., Jolanta S., Vladas G., Limas K. Sensitivity and Specificity of Biochemical Tests for Diagnosis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Ann Hepatol*. 2017; 16(4):569–73.
40. Mohr-Sasson A., Schiff E., Suday R.R., Hayman Z., Kleinbaum Y., Kalter-Farber A., et al. The Yield of Abdominal Ultrasound in the Evaluation of Elevated Liver Enzymes during the Second and the Third Trimester of Pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 2017; 82(5):517–20.
41. Koshida S., Ono T., Tsuji S., Murakami T., Arima H., Takahashi K. Fetal movement frequency and the effect of associated perinatal factors: Multicenter study. *Women Birth*. 2019; 32(2):127–30.
42. Joshi D., James A., Quaglia A., Westbrook R.H., Heneghan M.A. Liver disease in pregnancy. *Lancet (London, England)*. 2010; 375(9714):594–605.
43. Chappell L.C., Chambers J., Thornton J.G., Williamson C. Does ursodeoxycholic acid improve perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy? *BMJ*. 2018; 360:k104.
44. Kong X., Kong Y., Zhang F., Wang T., Yan J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(40):e4949.
45. Gurung V., Middleton P., Milan S.J., Hague W., Thornton J.G. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane database Syst Rev*. 2013; 6(6):CD000493.

46. Shen Y., Zhou J., Zhang S., Wang X.-L., Jia Y.-L., He S., et al. Is It Necessary to Perform the Pharmacological Interventions for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy? A Bayesian Network Meta-Analysis. *Clin Drug Investig.* 2019; 39(1):15–26.
47. Joutsiniemi T., Timonen S., Leino R., Palo P., Ekblad U. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289(3):541–7.
48. Bacq Y., Sentilhes L., Reyes H.B., Glantz A., Kondrackiene J., Binder T., et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2012; 143(6):1492–501.
49. Zhou F., Gao B., Wang X., Li J. [Meta-analysis of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for improving the outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2014; 22(4):299–304.
50. Wunsch E., Raszeja-Wyszomirska J., Barbier O., Milkiewicz M., Krawczyk M., Milkiewicz P. Effect of S-adenosyl-L-methionine on liver biochemistry and quality of life in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. A prospective, open label pilot study. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018; 27(3):273–9.
51. Ветров В.В., Иванов Д.О., Сидоркевич С.В., Воинов В.А. Эфферентные и кровесберегающие технологии в перинатологии. Информ-Навигатор; 2014. 351 р.
52. Кузнецов В.П. Тактика ведения беременных с преэклампсией, осложненной нарушением метаболической функции печени и синдромом эндогенной интоксикации. Автореф дисс д-ра мед наук. 2015; 51с.
53. Puljic A., Kim E., Page J., Esakoff T., Shaffer B., LaCoursiere D.Y., et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212(5):667.e1-5.
54. de Pagter A.G., van Berge Henegouwen G.P., ten Bokkel Huinink J.A., Brandt K.H. Familial benign recurrent intrahepatic cholestasis. Interrelation with intrahepatic cholestasis of pregnancy and from oral contraceptives? *Gastroenterology.* 1976; 71(2):202–7.

## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

### **Авторы**

- 1) **Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна** – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе института акушерства ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).  
Конфликт интересов отсутствует
- 2) **Клименченко Наталья Ивановна** – к.м.н., доцент, старший научный сотрудник 1 акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).  
Конфликт интересов отсутствует
- 3) **Артымук Наталья Владимировна** - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Сибирском федеральном округе (г. Кемерово).  
Конфликт интересов отсутствует
- 4) **Белокриницкая Татьяна Евгеньевна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Дальневосточном федеральном округе (г. Чита).  
Конфликт интересов отсутствует
- 5) **Шмаков Роман Георгиевич** – д.м.н., профессор, директор института акушерства ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).  
Конфликт интересов отсутствует
- 6) **Протопопова Наталья Владимировна** – д.м.н., профессор, заслуженный Врач РФ, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Иркутской государственной медицинской академии постдипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО (г. Иркутск)

Конфликт интересов отсутствует

- 7) **Николаева Анастасия Владимировна** – к.м.н., главный врач ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

- 8) **Горина Ксения Алексеевна** – младший научный сотрудник 1 акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

- 9) **Баранов Игорь Иванович** – д.м.н., профессор, заведующий отделом научных и образовательных программ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

- 10) **Павлович Станислав Владиславович** – к.м.н., доцент, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

- 11) **Хлановская Марина Геннадьевна** – клинический ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

- 12) **Драпкина Оксана Михайловна** - д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по терапии и общей врачебной практике (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

- 13) **Долгушина Наталия Витальевна** – д.м.н., профессор, заместитель директора – руководитель департамента организации научной деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

- 14) **Филиппов Олег Семенович** – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПФОВ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-

стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России (г. Москва)

Конфликт интересов отсутствует

- 15) **Адамян Лейла Вагоевна** - д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

### **Рецензенты**

- 16) **Цхай Виталий Борисович** - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии ГОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Конфликт интересов отсутствует

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врачи акушеры-гинекологи;
2. студенты; ординаторы, аспиранты акушеры-гинекологи;
3. преподаватели, научные сотрудники.

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

| УДД | Расшифровка   |
|-----|---|
| 1   | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа   |
| 2   | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3   | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования             |
| 4   | Несравнительные исследования, описание клинического случая  |
| 5   | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов  |

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УДД | Расшифровка  |
|-----|--|
| 1   | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа   |
| 2   | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3   | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования                                      |
| 4   | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»       |
| 5   | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов        |

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| <b>УУР</b> | <b>Расшифровка</b>  |
|------------|---|
| А          | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)                             |
| В          | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)              |
| С          | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

#### **Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

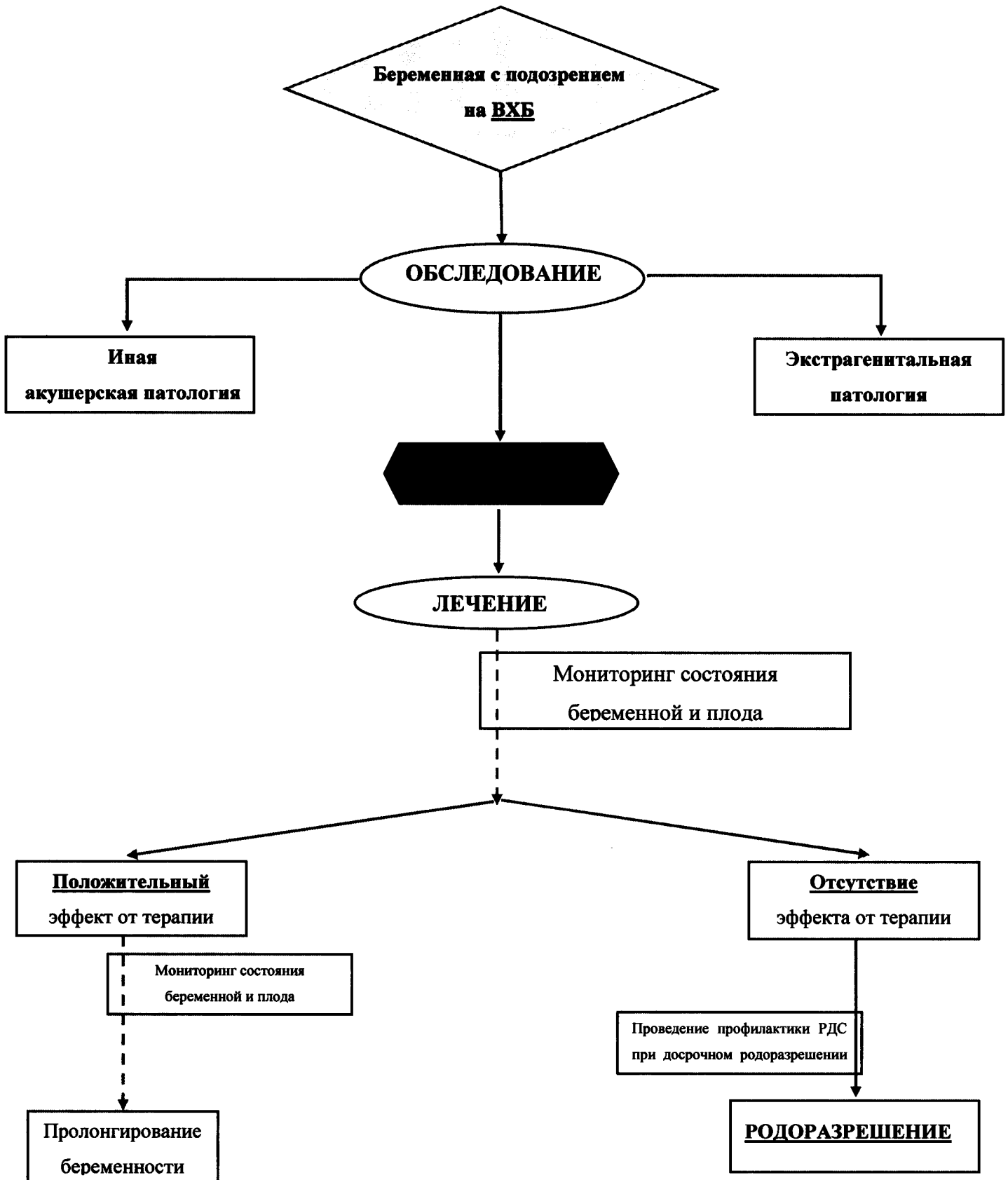


### **Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

#### **Связанные документы.**

- **Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 г. №323-ФЗ.**
- **Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.05.2017 г. №203н. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».**
- **Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».**
- **Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. - 2-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 г.**
- **Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии под редакцией В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. 3-е издание переработанное и дополненное М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016**
- **Серов В.Н., Сухих Г.Т., ред. Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Руководство для практических врачей. т. 1. Акушерство, неонатология. 2-е изд. М.: Литтерра; 2010**
- **Рекомендации Института Американской гастроэнтерологической ассоциации по медикаментозному лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта у беременных. Клиническая гастроэнтерология и гепатология. 2008; 6: 426–31**
- **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-Top Guideline No 43. 2011.**
- **Tram T. Tran, и соавт. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. American Journal of Gastroenterology 2016;111:176-194.**
- **American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 764: Medically indicated Late-Preterm and EarlyTerm Deliveries. Obstet Gynecol 2019.**

## Приложение Б. Алгоритмы действия врача



Дифференциальная диагностика внутрипеченочного холестаза беременных [12]

| Симптомы   | ВХБ   | Острая жировая печень беременных   | HELLP-синдром, преэклампсия  | Острый вирусный гепатит  |
|--|---|--|--|--|
| Срок беременности  | 2-3 триместр  | 3 триместр   | 2-3 триместр, после родов  | любой срок   |
| Наследственная отягощенность   | Часто   | Нет  | Редко  | Нет  |
| Наличие преэклампсии   | Нет   | 50%  | 50%  | Нет  |
| Клинические проявления   | Кожный зуд<br>Экскориации<br>Желтуха<br>Редко геморрагический синдром | Тошнота<br>Рвота<br>Боль в животе (50% в эпигастрии)<br>Слабость<br>Отсутствие аппетита<br>Желтуха<br>Признаки энцефалопатии | Боль в животе (в эпигастрии, правом подреберье)<br>Тошнота<br>Рвота<br>Слабость<br>Головная боль<br>Желтуха<br>Зрительные нарушения<br>Возможно признаки отека головного мозга | Слабость<br>Лихорадка<br>Боль в суставах<br>Интоксикация<br>Желтуха<br>Признаки энцефалопатии<br>Геморрагический синдром |
| Данные УЗИ органов брюшной полости   | Норма   | Жировая инфильтрация   | Подкапсульные гематомы печени  | Норма, снижение экзогенности ткани печени  |
| Лабораторные признаки Кумбс-отрицательной гемолитической анемии (снижение уровня гемоглобина, шизоцитоз, повышенный уровень ЛДГ, отрицательные пробы Кумбса) | Нет   | Нет  | Да   | Нет  |
| Тромбоцитопения  | Нет   | Нет  | Да   | Может быть   |
| Повышение уровня желчных кислот в крови  | Всегда  | Нет  | Нет  | Может быть   |
| Синдром цитолиза (повышение уровня АЛТ, АСТ)   | Может быть разной степени выраженности                                | Может быть разной степени выраженности   | Может быть разной степени выраженности   | Всегда более 10N   |
| Другие биохимические изменения при синдроме холестаза (повышение уровня ГТП, ЩФ, общего билирубина)  | Может быть  | Может быть   | Может быть   | Может быть   |
| Острая печеночная недостаточность  | Нет   | Редко  | Да   | Может быть   |
| Полиорганные нарушения   | Нет   | Может быть   | Может быть   | Может быть   |
| Маркеры вирусных гепатитов   | отрицательные   | Отрицательные  | отрицательные  | Положительные (HBsAg, anti-  |

| Симптомы                                  | ВХБ     | Острая жировая печень беременных | HELLP-синдром, преэклампсия | Острый вирусный гепатит                          |
|---|---------|----------------------------------|-----------------------------|--|
|   |         |                                  |                             | HBcore IgM, anti-HCV, anti-HAV IgM, anti-HEV IgM |
| Материнская смертность (%)                | 0       | 7-18                             | 1-25                        | 10-20  |
| Перинатальная смертность (%)              | 0,4-1,4 | 9-23                             | 11                          | 0,5 - 4  |
| Рецидив при последующих беременностях (%) | 45-70   | 20-70                            | 4-19                        | Нет  |

**\*Суммарная таблица по ведению пациенток с ВХБ**

| №  | Описание методов и подходов  | УУР/УДД        |
|--|--|----------------|
| <b>Критерии диагноза</b>                       |  |                |
| 1  | Критериями диагноза ВХБ является наличие кожного зуда, повышение уровня общих желчных кислот в сыворотки крови (часто в сочетании с увеличением АЛТ), при отсутствии других причин повреждения печени. Диагноз считается подтвержденным после нормализации печеночных проб в послеродовом периоде.   | УУР-С<br>УДД-3 |
| 2  | В случаях раннего или атипичного дебюта ВХБ необходимо проводить дифференциальную диагностику с преэклампсией, HELLP-синдромом, острым жировым гепатозом, острым вирусным гепатитом.   | УУР-В<br>УДД-2 |
| <b>Физикальное обследование</b>                |  |                |
| 1  | Рекомендован ежедневный самоподсчет количества и характера шевелений плода.  | УУР-С<br>УДД-3 |
| <b>Лабораторная диагностика</b>                |  |                |
| 1  | Специфичным изменением в лабораторных исследованиях является повышение уровня общих желчных кислот в сыворотки крови $\geq 10$ мкмоль/л. Синдром цитолиза от минимально выраженного до значительного (повышение уровня АСТ, АЛТ, гипербилирубинемия) может сочетаться с ВХБ. Повышение уровня щелочной фосфатазы считается неинформативным и неспецифичным (УУР-С, УДД-4). | УУР-В<br>УДД-2 |
| 2  | При лечении ВХБ необходим еженедельный контроль биохимических параметров (желчные кислоты, АЛТ, АСТ, билирубин) и состояния плода по тестам функциональной диагностики.  | УУР-В<br>УДД-3 |
| 3  | Рекомендовано определение протромбинового времени.   | УУР-В<br>УДД-3 |
| 4  | Женщинам, перенесшим ВХБ, показано биохимическое исследование через 10 дней после родов. При физиологическом течении беременности уровень печеночных трансаминаз может повышаться в течение первых 10 дней послеродового периода.  | УУР-С<br>УДД-3 |
| <b>Инструментальная диагностика/Мониторинг</b> |  |                |
| 1  | Необходим контроль за состоянием плода с помощью доплерометрии (с 24 недель) и/или КТГ (с 30 недель) минимум 2 раза в неделю.  | УУР-С<br>УДД-3 |
| 2  | В родах показан непрерывный интранатальный мониторинг.   | УУР-В<br>УДД-2 |
| <b>Лечение</b>                                 |  |                |
| 1  | Препаратом первой линии для лечения ВХБ следует считать УДХК в дозе 10-20 мг/кг в сутки.   | УУР-А<br>УДД-1 |

| №                      | Описание методов и подходов  | УУР/УДД        |
|------------------------|--|----------------|
| 2                      | В качестве дополнительных методов лечения может применяться S-адеметионина (SAM) в суточной дозе 400-800 мг  | УУР-А<br>УДД-1 |
| 3                      | Учитывая повышенный риск преждевременных родов, в случае раннего развития ВХБ и его тяжелого течения, показана профилактика РДС плода в сроках 26 – 34 недели беременности.  | УУР-А<br>УДД-1 |
| 4                      | Грудное вскармливание при ВХБ не противопоказано за исключением периода приема УДХК.   | УУР-В<br>УДД-2 |
| <b>Родоразрешение</b>  |  |                |
| 1                      | Досрочное родоразрешение (до 37 недель) показано в случае тяжелого течения ВХБ с нарастанием интенсивности зуда, желтухи и содержания желчных кислот, при нарушении состояния плода. Женщины должны быть проинформированы о повышенном риске перинатальной заболеваемости при раннем вмешательстве (после 37 + 0 недель беременности). | УУР-В<br>УДД-2 |
| 2                      | При положительном эффекте от проводимой терапии (уменьшение интенсивности и купировании кожного зуда, снижение или отсутствие нарастания уровня желчных кислот) родоразрешение рекомендовано в 37-38 недель беременности.  | УУР-В<br>УДД-2 |
| 3                      | Предпочтительно родоразрешение через естественные родовые пути. Индукция родов не противопоказана.   | УУР-С<br>УДД-3 |
| 4                      | Кесарево сечение - по акушерским показаниям.   | УУР-С<br>УДД-3 |
| 5                      | Роды следует проводить в стационаре 3 уровня в связи с высоким риском геморрагических и гипоксических осложнений у новорожденных.  | УУР-В<br>УДД-1 |
| <b>Прогнозы/Исходы</b> |  |                |
| 1                      | Ни один из антенатальных тестов не может быть рекомендован как специфичный по прогнозированию антенатальной гибели плода.  | УУР-С<br>УДД-4 |
| 2                      | Наибольшую опасность ВХБ представляет для плода и связан с повышением частоты антенатальной гибели, преждевременных родов, гипоксии и асфиксии плода.  | УУР-С<br>УДД-3 |
| 3                      | Риск неблагоприятных перинатальных исходов значимо увеличивается при развитии ВХБ до 33 недель и/или при уровне общего количества желчных кислот $\geq 40$ мкмоль/л. Следует информировать женщину о необходимости подсчета частоты шевелений плода. Этот метод является надежным индикатором состояния плода.                         | УУР-С<br>УДД-3 |
| 4                      | Неблагоприятный исход не может прогнозироваться биохимическими тестами.  | УУР-В<br>УДД-3 |
| 5                      | В стационарных условиях вероятность антенатальной гибели плода при ВХБ более низкая по сравнению с домашними условиями.  | УУР-В<br>УДД-3 |
| 6                      | Антенатальная гибель плода, как правило, внезапная. При ВХБ нет признаков плацентарной недостаточности, задержки роста плода и специфических УЗ-доплерометрических изменений.  | УУР-В<br>УДД-3 |

## Приложение В. Информация для пациента

Внутрипеченочный холестаз при беременности – это осложнение второй половины беременности, связанное с нарушением функции печени. При этом заболевании происходит избыточное поступление желчных кислот в кровяное русло.

Основным симптомом этого заболевания является кожный зуд. При его появлении Вам следует как можно скорее обратиться к врачу, который назначит биохимический анализ крови с печеночными пробами и обязательным определением уровня желчных кислот. Повышенное содержание желчных кислот в крови беременной является основным критерием диагностики этого состояния. При этом могут встречаться и другие отклонения от нормы в лабораторных показателях, которые требуют проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями и осложнениями беременности.

Внутрипеченочный холестаз беременных в ряде случаев сопровождается достаточно сильным кожным зудом, а при высоком уровне желчных кислот может привести к ухудшению состояния плода, вплоть до его внутриутробной гибели при отсутствии должного лечения и динамического наблюдения. Поэтому следует помнить о необходимости строгого выполнения рекомендаций врача. Вы должны следить за частотой и характером шевелений плода и регулярно проходить кардиотокографическое и доплерометрическое исследование (ультразвуковую доплерографию маточно-плацентарного кровотока).

При установлении окончательного диагноза врач назначает лечение препаратами урсодезоксихолиевой кислоты. Терапия проводится под тщательным регулярным контролем за состоянием беременной и плода. В ряде случаев показана госпитализация в родильный дом для обследования, лечения и наблюдения. В качестве дополнительного препарата может назначаться адеметионин. Оба этих лекарственных средства разрешены к использованию у беременных и не оказывают неблагоприятного воздействия на плод.

При отсутствии достаточного эффекта от лекарственной терапии могут применяться эфферентные методы лечения – плазмаферез, который также не противопоказан беременным. Его эффективность доказана целым рядом исследований.

При внутрипеченочном холестазах родоразрешение осуществляется по акушерским показаниям, то есть самостоятельные роды не противопоказаны. Но сроки и методы родоразрешения у каждой конкретной женщины определяются индивидуально, так как в большинстве случаев роды следует провести раньше 40 недель (37 – 38 недель) из-за повышенного риска внутриутробной гибели плода с увеличением срока беременности. В зависимости от состояния родовых путей врач может предложить какой-либо метод подготовки родовых путей и индукции родов.

Из-за повышенного риска геморрагических и гипоксических осложнений новорожденные при внутрипеченочном холестазах требуют тщательного наблюдения, своевременного обследования и лечения по показаниям.

В послеродовом периоде в большинстве случаев лечение не требуется, так как происходит быстрая нормализация лабораторных параметров. Но следует помнить о более высоком риске развития внутрипеченочного холестаза при повторных беременностях.

Лист согласования к документу № 176пр/20 от 26.02.2020  
Инициатор согласования: Ооржак Д.Э. Главный специалист  
Согласование инициировано: 26.02.2020 11:42

**Лист согласования**

Тип согласования: **смешанное**

| №   | ФИО         | Срок согласования | Результат согласования             | Замечания |
|---|-------------|-------------------|------------------------------------|-----------|
| Тип согласования: <b>последовательное</b> |             |                   |                                    |           |
| 1   | Намдак А.А. |                   | 🔒Согласовано<br>26.02.2020 - 13:28 | -         |
| Тип согласования: <b>последовательное</b> |             |                   |                                    |           |
| 2   | Сат А.М.    |                   | 🔒Подписано<br>26.02.2020 - 13:28   | -         |