

PARTICULARITĂȚILE DE DIAGNOSTIC ALE COLESTAZEI INTRAHEPATICE DE SARCINĂ

Maria CEMORTAN - student-doctorand,

Departamentul Obstetrică și ginecologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel.: +373 69672 425; mariacemortan@yahoo.com

Rezumat

În acest articol sunt prezentate datele unui studiu, realizat pe parcursul anului 2019, pe un lot de gestante cu coleastă intrahepatică de sarcină. Au fost cercetate datele clinico-anamnestice și paraclinice la aceste femei, care au pus în evidență simptomul de bază al patologiei cercetate – pruritul cutanat, asociat cu diverse modificări ale datelor paraclinice și de laborator. Au fost apreciate modificări ale testelor funcționale ale ficatului. În baza studiului prezent la femeile cu coleastă intrahepatică de sarcină au fost determinate semne paraclinice ale sindromului inflamator, citolitic și hepatopriv. A fost elucidat rolul decisiv al determinării nivelului acizilor biliari în diagnosticul colestazei intrahepatice de sarcină.

Cuvinte-cheie: coleastă intrahepatică de sarcină, diagnostic, simptomul de bază.

Summary: Diagnostic features of intrahepatic cholestasis of pregnancy

The article presents data on the research conducted during 2019 on a group of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. There were investigated anamnestic, clinical and paraclinical data, which highlighted the basic symptom of the cholestasis gravidarum – skin itching, associated with various changes in paraclinical and laboratory data. There were also assessed changes in liver function tests. Based on the present study were determined paraclinical signs of inflammatory, cytolytic and hepatodepressive syndrome. It was highlighted the role of determining the level of bile acids in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Key-words: intrahepatic cholestasis of pregnancy, diagnosis, basic symptom.

Резюме: Диагностические особенности внутрипеченочного холестаза беременности

В статье представлены данные об исследовании, проведенном в группе женщин с внутрипеченочным холестезом беременности в 2019 году. Были изучены данные анамнеза, клинические и параклинические данные, которые выявили основной симптом холестаза – кожный зуд, связанный с различными изменениями в лаборатор-

ных данных. Были также оценены изменения в результатах функциональных проб печени. На основе результатов данного исследования были определены параклинические признаки воспалительного, цитолитического и гепатодипрессивного синдрома. Была подчеркнута роль определения уровня желчных кислот в диагностике внутрипеченочного холестаза беременности.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз беременности, диагностика, основной симптом.

Introducere

Colestaza intrahepatică de sarcină (CIS), cunoscută și sub denumirea de colestaza obstetricală, colestaza gravidarum, prurigo gravidarum, este una dintre cele mai frecvente patologii hepatice observate în timpul sarcinii, cu prevalență diferită la nivel mondial [1, 2]. Etiologia și patogeniza CIS sunt multifactoriale. S-a constatat că factorii de mediu, deficiențele nutriționale, modificările hormonale și variațiile genetice sunt posibile cauze ale apariției colestazei gravidarum [3]. Mai frecvent, CIS se prezintă sub formă de prurit cutanat în al II-lea și al III-lea trimestru de sarcină, cu valorile aminotransferazelor serice crescute și/sau nivelul crescut de acizi biliari serici [1, 4]. În cazul suspiciunii la colestaza gravidarum este necesar de a efectua un diagnostic diferențiat minuțios cu alte afecțiuni hepatice caracteristice sarcinii, cum ar fi preeclampsia, ficatul gras acut de sarcină și HELLP-sindromul [2, 5]. Totodată, un studiu recent, efectuat de către Mor și colab. (2020) demonstrează riscul crescut de preeclampsie la femeile cu CIS, comparativ cu grupul de control (7,78% vs 2,41%) [6]. Mai mult ca atât, același studiu sugerează evoluția severă a preeclampsiei la gestantele cu CIS în 3,89% cazuri comparativ cu 0,80% în grupul de control [6]. Abide Ç. Y. și colab. (2017) sugerează că în CIS au loc anumite modificări ale markerilor hematologici de inflamație, precum raportul dintre neutrofile și limfocite (NLR), raportul dintre trombocite și limfocite (PLR), volumul trombocitelor (MPV), distribuția eritrocitelor (RDW), deși rezultatele prezentate sunt controversate [1]. Simptomele CIS se rezolvă,

de obicei, în 48 de ore post-partum, cu normalizarea ulterioară a testelor funcționale hepatice (TFH) în 2-8 săptămâni [7]. Datele literaturii de specialitate indică la o corelare dintre nivelul seric al acizilor biliari și rezultatele perinatale cu risc crescut de naștere prematură spontană și iatrogenă, lichid amniotic meconial și deces antenatal al fătului [7, 8, 9, 10].

Funcțiile hepatice în sarcina fiziologică nu se schimbă semnificativ, însă este recomandat de a ne orienta la limitele superioare ale valorilor de referință. Totodată, conform opiniei unor autori, este necesar de a reduce valorile de referință ale alanilaminotransferazei (ALT), aspartataminotransferazei (AST) și γ -glutamilttransferazei (GGTP) cu circa 20% de la cele înregistrate în afara sarcinii, *Tabelul 1* [11, 12, 13]. Valorile bilirubinei totale și a celei libere, la fel, sunt scăzute pe parcursul sarcinii, iar bilirubina conjugată este micșorată în trimestrul II și III de sarcină [13].

Acidul colic (CA) și acidul cenodeoxicolic (CDCA) sunt acizii biliari primari, care reprezintă produsele finale ale metabolismului hepatic al colestero-ului. Anterior transportării prin membrana canaliculă pentru formarea bilei, CA și CDCA sunt conjugate cu taurina și glicina (în raport de cca 1:3). În ileonul terminal și colon, CA și CDCA sunt expuse modificărilor bacteriene, formând acizii biliari secundari ca acidul deoxicolic (DCA) și acidul litocolic (LCA). Acidul ursodeoxicolic (UDCA) este un acid biliar terțiar, fiind rezultatul modificărilor bacteriene, urmat de metabolismul hepatic. În normă, el este detectabil în serul sangvin în cantități mici. Acizii biliari sunt reabsorbiți în ileonul terminal și, prin vena portă, sunt transportați în ficat, unde, la rândul său,

Tabelul 1.

TFH în sarcina fiziologică.

Indice	Norma	Trimestrul de sarcină		
		I	II	III
AST, U/l	7-40	10-28	10-29	11-30
ALT, U/l	0-40	6-32	6-32	6-32
Bilirubina totală, mmol/l	0-17	4-16	3-13	3-14
GGTP, U/l	11-50	5-37	5-43	3-41
FA, U/l	30-130	32-100	43-135	133-418
Acizii biliari, μ mol/l	5-10	-	5,3-5,7	5,6-6,5
Albumina, g/l	35-46	28-37		

sunt reabsorbiți până la 95% din cantitatea lor totală. În sarcina fiziologică, odată cu avansarea termenului de gestație, se înregistrează sporirea minimală a nivelului *acizilor biliari* [11, 12]. Totodată, rezultatele unor studii par controversate. Astfel, unii autori au arătat creșterea semnificativă a CA în trimestrul III de gestație, comparativ cu primul, alții, însă, nu au determinat diferențe considerabile [12]. Cu toate acestea, a fost demonstrată dublarea nivelului de CDCA odată cu avansarea sarcinii, iar DCA rămânând la același nivel. Conform opiniei unor autori, este mai informativ raportul dintre concentrația acizilor biliari primari (CA:CDCA), care variază între 0,68 și 1,9 la termenul 38-40 săptămâni de gestație [11, 12, 13]. Valorile de referință a acizilor biliari totali în ser variază, însă majoritatea cercetătorilor apreciază limita de sus a acestora la nivelul 10 $\mu\text{mol/l}$.

Modificările TFH în colestaza intrahepatică de sarcină. Enzimele transaminazice sunt localizate intracelular în hepatocite, iar ridicarea valorilor serice indică la prezența leziunilor hepatocelulare. În colestaza gravidarum valorile *ALT* și *AST* pot crește până la și după ridicarea valorilor acizilor biliari; ALT fiind un marker mai sensibil al CIS, care se majorează de cca 2-10 ori, comparativ cu AST nu crește în CIS atât de semnificativ. În marea majoritate a cazurilor de CIS, *bilirubina* se apreciază în limitele fiziologice, ceea ce nu permite efectuarea unui pronostic al severității patologiei cercetate. Totodată, adesea se înregistrează și cazurile de hiperbilirubinemie, determinate, de obicei, de creșterea bilirubinei conjugate [14, 15]. În unele studii au fost demonstrate valori majorate ale *GGTP*, însă mai frecvent nivelul GGTP era în limitele parametrilor fiziologici. Unii cercetători menționează, că nivelul seric ridicat al GGTP este asociat și cu schimbările altor TFH. Concentrația *fosfatazei alcaline* (FA) poate fi mărită în CIS, însă sinteza isoformelor de către placentă limitează interpretarea FA în calitate de marker biochimic.

Prezintă interes studierea coeficientului de Ritis, care se apreciază prin raportul AST/ALT și reflectă severitatea afectării ficatului. În funcție de metodele utilizate, coeficientul de Ritis poate varia în limitele 0,7-1,4 la indivizii sănătoși. Se observă o creștere a valorii coeficientului de Ritis mai mare de 2 (în principal, datorită AST) în leziunile hepatice severe cu distrugerea celulelor ficatului (ex.: hepatită cronică activă cu un grad sporit de activitate, ciroză hepatică); în procesele acute care afectează membrana celulară și nu implică structurile profunde ale celulei hepatice, valoarea coeficientului de Ritis este sub 1 [16]. De menționat, că coeficientul de Ritis nu poate fi interpretat în mod individual, ci numai în ansamblu cu alte TFH.

Nivelului seric al *acizilor biliari* la moment este considerat drept marker biochimic cert pentru diagnosticul și monitorizarea stării pacientelor cu CIS. În literatura mondială sunt descrise cazuri cu ridicarea valorilor acizilor biliari serici de 100 ori de la nivelul maxim normal al acestora [13, 17]. Până în prezent există controverse în ceea ce privește debutul CIS, și anume ce este primar: ridicarea valorilor serice ai acizilor biliari sau apariția simptomelor clinice. În unele studii majoritatea pacientelor sunt diagnosticate cu acizi biliari crescuți primar, până la apariția simptomelor clinice sau altor schimbări în TFH [17]. Nu există o opinie unică în ceea ce privește timpul optimal al prelevării sângelui pentru investigarea concentrației acizilor biliari serici. De menționat, că post-prandial acizii biliari serici cresc semnificativ și se mențin mai mult timp la nivelele majorate anume la pacientele cu CIS, ceea ce permite efectuarea diagnosticului diferențial dintre o stare fiziologică și una patologică [14]. Însă abordarea sus-numită este costisitoare, necesită mai multe prelevări în dinamică, ceea ce nu permite utilizarea ei în managementul clinic de rutină. Totodată Ghidul Colegiului Regal de Obstetrică și Ginecologie (RCOG) recomandă, în absența posibilității testării acizilor biliari serici, de a stabili diagnosticul de CIS la o gravidă în temeiul prezenței pruritului cutanat și TFH anormale, cu condiția de rezolvare a ambelor post-partum, însă aceasta conduce la un supradiagnostic de CIS cu o supraintervenție ulterioară [18].

Totodată, în literatura mondială există date despre alți parametri biochimici, care ar putea fi utili în diagnosticul CIS. Astfel, un studiu longitudinal prospectiv a demonstrat schimbări în *profilul lipidic* la pacientele cu CIS, și anume elevarea LDL colesterolului, colesterolului total și apolipoproteinei B-100 [14].

Un alt studiu a arătat asocierea CIS cu afectarea *toleranței la glucoza*. Totodată nivelul seric al glucozei a fost similar în grupul de control și la pacientele afectate de colestaza intrahepatică de sarcină. Însă testul la toleranța la glucoza și testul post-prandial (după 2 ore) denotă ridicarea valorilor glicemiei la gravidele cu CIS, comparativ cu datele grupului de control [14].

Than N. și coaut. (2013) au raportat *timpul potrombinic* prelungit la 20% din pacientele cu colestaza gravidarum [19]. Însă Geenes V și colab. au demonstrat contrariul, efectuând un studiu pe un lot de 65 gravide cu colestază intrahepatică de sarcină, care nu au avut schimbări în profilul sistemului de coagulare [14].

Totodată, studierea markerilor biochimici adiționali de către diferiți cercetători a arătat creșterea nivelului seric de *prolactină* la pacientele cu CIS, scă-

derea nivelului *seleniului* la gravidele cu această stare patologică, scăderea *T3*, creșterea concentrației serice a *ureei* și *creatininei* [14]. Analiza urinei la pacientele cu colestaza intrahepatică de sarcină a arătat creșterea excreției acizilor biliari totali CA și CDCA până la 100 ori, însă micșorarea excreției DCA și LCA. Excreția redusă a acizilor biliari secundari susține ipoteza că defectul canalicular este semnul primar al CIS, ceea ce confirmă afectarea circulației enterohepatice [20].

La ecografia ficatului și a vezicii biliare în colestaza de sarcină se apreciază ducturile biliare intrahepatice aparent normale, însă odată cu avansarea patologiei apar schimbări în vezica biliară; ea se mărește în dimensiuni, pereții se îngroașă, ceea ce cu mare probabilitate conduce la formarea calculilor. Cu toate că 13% din femei cu CIS sunt afectate de colelitiază, nu au fost efectuate studii randomizate în domeniul dat. De menționat, că sarcina propriu-zisă este asociată cu creșterea incidenței calculilor biliari asimptomatici. Totodată, au fost descrise cazuri de colestază intrahepatică de sarcină și la femeile cu colecistectomie în anamneză, ceea ce sugerează că prezența colelitiarei nu este cauzată de CIS [15, 21].

Biopsia ficatului este o altă oportunitate în diagnosticul CIS, însă cu aplicare limitată în practică. O parte de studii au descris structura normală a ficatului biopat, fără schimbări evidente în celulele hepatice. La examinarea țesuturilor a fost depistată dilatarea moderată a ducturilor biliare, stază biliară în canaliculi cu dopuri biliare. Datele microscopiei electronice indică la o arhitectură bine păstrată a ficatului cu dilatarea capilarelor biliare, microvili deteriorați și depozite granulare sub formă de trombi biliari [21, 22].

Scopul studiului

În cadrul acestui studiu ne-am propus evaluarea cazurilor de colestază intrahepatică de sarcină la femeile internate în IMSP Institutul Mamei și Copilului (IM și C) pe parcursul anului 2019. Pentru realizarea scopului propus, au fost trasate următoarele **obiective**: analiza incidenței cazurilor de patologie vizată și aprecierea severității CIS prin prisma investigațiilor de laborator la femeile incluse în studiu.

Material și metode de cercetare

Studiul retrospectiv a fost realizat în cadrul secțiilor de „Terapia sarcinii” și „Patologia gravidității și urgențe obstetricale” ale IMSP Institutul Mamei și Copilului (mun. Chișinău) prin examinarea a 35 cazuri de colestază intrahepatică de sarcină, care s-au înregistrat pe parcursul anului 2019. Fișele medicale ale gravidelor au fost analizate prin intermediul unei anchete, care a inclus 40 de întrebări privind datele

generale despre pacientă, anamneza, evoluția sarcinii prezente, rezultatele investigațiilor de laborator.

Rezultate și discuții

Pe parcursul anului 2019, în secțiile de profil a patologiei sarcinii au fost internate 2993 de gestante, dintre care 35 (1,2%) au fost gravidele sarcina cărora s-a complicat cu CIS. Conform datelor literaturii de specialitate, frecvența acestei stări patologice variază între 0,5-1% [23]. De menționat, că în această instituție medico-sanitară de nivel terțiar de asistență medicală perinatală sunt spitalizate pacientele cu patologii extragenitale din țară, fiind referite din instituții medicale de nivelul I și II.

În conformitate cu datele lui *Dixon P.H.*, care atestă o frecvență sporită a colestazei intrahepatice la femeile cu vârsta peste 35 de ani, am analizat datele obținute prin prisma acestui indicator [23]. Vârsta pacientelor incluse în studiu a variat în limitele 17-43 de ani, vârsta medie fiind $31,1 \pm 0,9$ ani. Majoritatea femeilor incluse în studiu au fost de vârsta până la 35 de ani (28 femei – $80,0 \pm 7,7\%$) ani. Totodată în 2 cazuri ($5,8 \pm 28\%$) vârsta gravidelor a depășit 40 de ani.

Conform datelor din literatura de specialitate colestaza gravidarum apare mai des la gestantele cu sarcina gemelară, comparativ cu sarcina monofetală ($20,9\%$ vs $4,7\%$) [24]. Totodată în studiu actual $80,0 \pm 7,7\%$ (28 femei) au fost cu sarcină monofetală, 6 femei ($17,1 \pm 7,5\%$) cu sarcină gemelară și într-un caz ($2,9 \pm 2,3\%$) s-a înregistrat o sarcină cu triplex.

Având în vedere necesitatea supravegherii minuțioase a sarcinii complicate cu CIS, am analizat numărul de internări cu scop de diagnostic și tratament a fiecărei gravide pe parcursul sarcinii și durata aflării lor în staționar. Așadar, în $54,3 \pm 7,8\%$ (19 cazuri) gravidele s-au internat o singură dată pe parcursul sarcinii în legătură cu colestaza gravidarum în secția specializată, totodată în 14 cazuri ($40,0 \pm 8,4\%$) femeile incluse în studiu au fost reinternate în staționar pe parcursul gravidității, iar 2 gravide au fost spitalizate de 3 ori în incinta secției de terapie sarcinii datorită diagnosticului de CIS. Durata internării în staționar a femeilor, sarcina cărora s-a complicat cu CIS, a variat în limitele 4-35 de zile, cu durata medie de $10,3 \pm 0,7$ zile, ceea ce reflectă complexitatea patologiei cercetate și necesitatea abordării fiecărui caz în mod individual.

Luând în considerație datele literaturii de specialitate, care sugerează că simptomul subiectiv principal al patologiei cercetate este pruritul cutanat, am analizat acuzele pacientei la internare în staționar [18]. În 100% cazuri (35 femei) gravidele au acuzat prurit cutanat de diferită localizare și intensitate. Analizând prezența acestui sindrom la femeile incluse în studiu, am identificat că pruritul cutanat palmar s-a

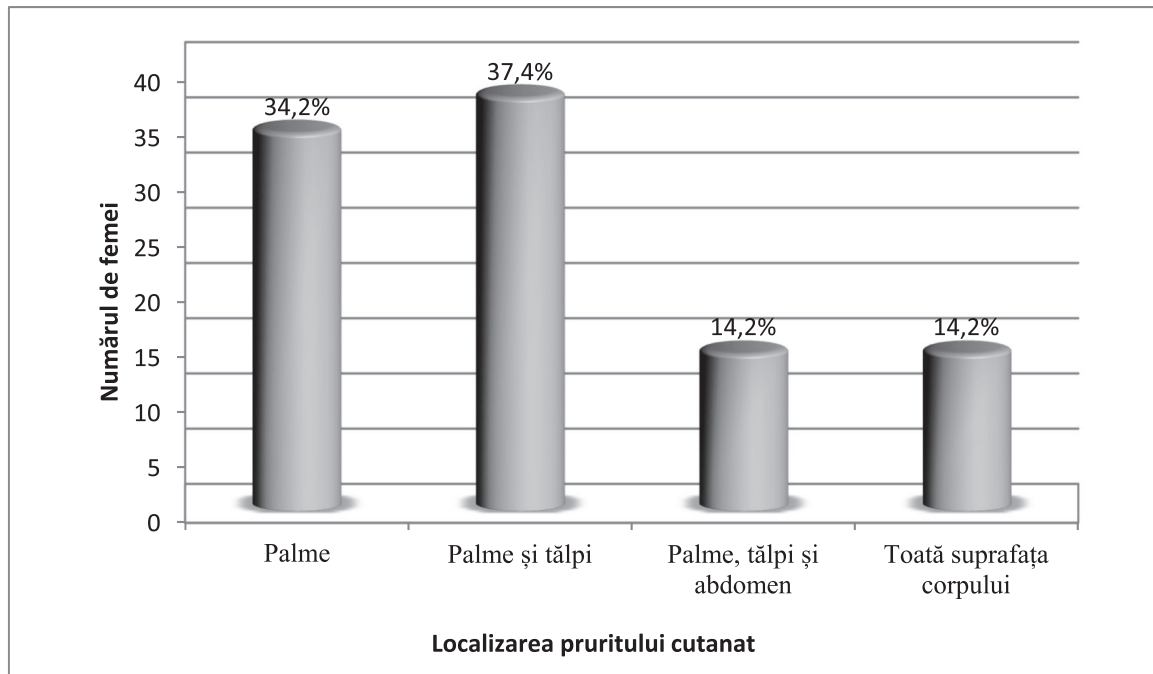


Figura 1. Localizarea pruritului cutanat la femeile cu CIS, incluse în studiu (%)

înregistrat la 12 femei, 13 gravide au prezentat prurit în regiunea palmelor și tălpi, 5 gestante au acuzat prezența pruritului pe palme, tălpi și abdomen. Pruritul cutanat intens pe toată suprafața corpului s-a înregistrat la 5 femei (Figura 1). Totodată intensificarea pruritului cutanat în timpul nopții s-a depistat în 7 cazuri, provocând insomnie la gravide.

În conformitate cu datele lui Mor și colab. (2020), menționate mai sus, femeile cu CIS au riscul crescut de preeclampsie, însă în studiul nostru nu s-a determinat nici un caz de preeclampsie sau HELLP-sindrom [6].

Analizând datele obținute prin prisma investigațiilor de laborator, am constatat că în majoritatea cazurilor femeile internate în staționar au necesitat un spectru larg de investigații paraclinice. Cercetările analizei generale de sânge demonstrează că valorile hemoglobinei, la femeile incluse în studiu, în medie au fost $111 \pm 1,9$ g/l, totodată 6 femei ($17,1 \pm 5,7\%$)

au fost diagnosticate cu anemie de gr. I, și o femeie ($4,0 \pm 0,7\%$) a suferit de anemie feriprivă de gr. II, complicând sarcină. Având în vedere teoria inflamatorie de patogeneză a CIS, a fost cercetat nivelul leucocitelor în ser, viteza sedimentării hematiilor (VSH) și valorile proteinei C-reactive în calitate de markeri ai inflamației. Totodată a fost calculat raportul dintre neutrofile și limfocite (NLR) [1, 24]. Așadar, leucocitoza relativă a fost depistată în 4 cazuri ($11,4 \pm 5,0\%$), nivelele variind între $9,2-9,9 \times 10^9/l$ (valorile de referință: $4-9 \times 10^9/l$). Totodată VSH a fost apreciat la 25 femei (71,4%), în toate cazurile fiind mai mare decât valorile de referință (2-15 mm/h), într-un caz ajungând la 34 mm/h. Proteina C-reactivă a fost apreciată în 12 cazuri (34,2%), la 9 femei fiind negativă și în 3 cazuri valorile fiind crescute (6, 24 și 48 $\mu g/ml$, respectiv), limitele normei fiind sub $6 \mu g/ml$.

Valorile medii ale NLR (raportul dintre neutrofile

Tabelul 2.

Valorile TFH la femeile, incluse în studiu.

Indice	Valorile de referință	Valorile TFF la femeile, incluse în studiu	
		Valorile medii	Valorile maxime
AST, U/l	7-40	$95,7 \pm 16,4$	508,9
ALT, U/l	0-40	$71,8 \pm 13,8$	435,0
Bilirubina totală, mmol/l	0-17	$12,0 \pm 0,4$	26,0
GGTP*, U/l	11-50	$21,5 \pm 2,1$	58
FA, U/l	30-130	$512 \pm 65,4$	2172
LDH**, U/l	225 - 450	$267 \pm 21,19$	496

*GGTP a fost prelevat la 28 femei, incluse în studiu

** LDH a fost prelevat la 30 femei, incluse în studiu

și limfocite) la femeile incluse în studiu, au constituit $3,74 \pm 1,87$. Ținând cont de faptul, că nu există o opinie unică în literatura de specialitate în ceea ce privește valorile de referință ale NLR, am comparat datele obținute cu datele studiului efectuat de către Huguet și colab. (2016), care a inclus 71873 participanți [25]. Valorile medii ale NLR calculate în acest studiu au fost 1,54-2,38 pentru femei și 1,50-2,52 pentru bărbați. Așadar, datele prezentei cercetări arată creșterea semnificativă a raportului dintre neutrofile și limfocite la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS. Astfel, rămâne discutabilă implementarea markerilor hematologici de inflamație în practica aprecierii severității colestazei intrahepatice de sarcină.

În contextul colestazei intrahepatice de sarcină un interes deosebit prezintă studierea testelor funcționale ale ficatului, *Tabelul 2*.

Astfel, modificările markerilor biochimici ai sângelui, s-au constatat la toate femeile incluse în studiul retrospectiv. Mai frecvent au fost apreciate modificări ale ALT și AST, fiind cunoscuți drept indicatori ai sindromului citolitic. Totodată, în studiul actual a fost calculat și coeficientul de Ritis, la o gravidă fiind mai mare de 2, iar coeficientul de Ritis sub 1 a fost determinat la 27 femei ($77,14 \pm 5,9\%$), ceea ce confirmă datele literaturii de specialitate, consacrate patogenezei colestazei.

Componentele bilei au un efect toxic asupra hepatocitelor, în special asupra mitocondriilor, direct sau indirect blocând ciclul respirator și oxidarea acizilor grași. În rezultat apare nu doar alterarea funcției hepatocitelor, ci și stimularea proceselor de peroxidare a lipidelor, ceea ce conduce la deteriorare celulară [5].

Pentru aprecierea severității sindromului hepatopriv, am analizat valorile de protrombina după Quick, fibrinogenul și INR. Totodată, a prezentat interes analiza nivelului proteinei generale în sânge și a nivelului de colesterol la femeile, sarcina cărora s-a complicat cu CIS, aceștia fiind markeri ai sindromului hepatopriv. În studiu actual nu a fost depistat nici un caz de hipoprotrombinemie și/sau hipofibrinogenemie, valorile INR la fel fiind în limitele normei ($0,85-1,25$) la toate gravidele. Din contra, la unele femei s-a depistat creșterea valorilor de fibrinogen și protrombină, peste valorile de referință ($2-4$ g/l și $70-130\%$ corespunzător), ceea ce, la rândul său, ne-a permis să presupunem tendința spre tromboze la aceste femei. Acest fapt poate fi explicat prin prezența patologiilor asociate la gravidele incluse în studiu, care ar cauza schimbări în coagulogramă. Nivelul seric de colesterol total a fost apreciat în 14 cazuri (40%), la toate femeile investigate fiind mai mare decât valorile de referință (sub $5,2$ mmol/l). Proteina totală (valorile de

referință $64-83$ g/l) a fost apreciată la toate gestantele incluse în studiu, astfel în 17 cazuri ($48,6\%$) s-a depistat hipoproteinemie cu nivelul minim al acestui indicator de $53,4$ g/l, înregistrat la o gravidă, fiind un semn al sindromului hepatopriv.

De menționat, că determinarea nivelului seric ai acizilor biliari este un criteriu de diagnostic crucial în aprecierea severității colestazei intrahepatice de sarcină, pentru determinarea prognosticului materno-fetal și diagnosticul diferențial al patologiei cercetate cu alte tulburări hepatice în sarcină. Implementarea acestor investigații va permite de a optimiza diagnosticul CIS.

Concluzii

Colestaza intrahepatică este cea mai comună afecțiune hepatică indusă de sarcină și apare, de obicei, în trimestrul III. Spectru larg de investigații de laborator permite determinarea semnelor paraclinice ale sindromului inflamator, citolitic și hepatopriv la gestantele cu CIS. Ținând cont de faptul că imaginea ecografică a ficatului și a vezicii biliare este aparent normală în cazurile de CIS, metoda dată poate fi recomandată pentru diagnostic diferențial al patologiei cercetate cu alte afecțiuni hepatice întâlnite în sarcină. Markerul biochimic esențial în diagnosticul CIS este creșterea nivelului acizilor biliari serici, ceea ce impune necesitatea aprecierii lor în toate cazurile suspecte la colestaza intrahepatică de sarcină. Astfel, stabilirea la timp a diagnosticului de colestaza intrahepatică de sarcină, monitorizarea în dinamică a parametrilor clinici și de laborator, aplicarea tratamentului oportun, contribuie la prevenirea complicațiilor grave materno-fetale, legate de patologia cercetată.

Bibliografie

1. Cigdem Yayla Abide1, Fisun Vural2, Cetin Kiliç1, Evrim Bostane1 Ergen1, ilter Yenidede1, Ahmet Eser1, Oya Pekin1. Can we predict severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy using inflammatory markers? Turk J ObstetGynecol 2017;14:160-5 DOI: 10.4274/tjod.67674
2. Smith, D. D., & Rood, K. M. (2020). Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Clinical Obstetrics and Gynecology. 63(1):134-151, March 2020. doi:10.1097/grf.0000000000000495
3. Pathak B, Sheibani L, Lee RH. Cholestasis of pregnancy. ObstetGynecol Clin North Am 2010;37:269-82.
4. Yule, C. S., Holcomb, D. S., Kraus, A. C., Brown, C., McIntire, D. D., & Nelson, D. B. (2020). 502: Time to symptom improvement with intrahepatic cholestasis of pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 222(1), S327. doi:10.1016/j.ajog.2019.11.518

5. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Внутри-печечный холестаз: от патогенеза до лечения. *www.umj.com.ua | УКР. МЕД. ЧАСОПИС*, 3 (89) – V/VI 2012
6. Mor, M., Shmueli, A., Krispin, E. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as a risk factor for pre-eclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 301, 655–664 (2020).
7. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, Kemperman H, Boon J, Evers IM, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J ObstetGynecol* 2015;212:100.e1-e7.
8. Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A Clinical Approach to Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Am J Perinatol* 2014;31:1-8.
9. 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;59:1482-91.
10. Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort. *PLoSOne* 2012;7:e28343.
11. Walker I, Chappell LC, Williamson C. Abnormal liver function tests in pregnancy. *BMJ*. 2013 Oct 25;347:f6055. doi: 10.1136/bmj.f6055.
12. Stephen J. Bacak, DO, MPH, Lorelei L. Thornburg, MD, Liver Failure in Pregnancy. *Critical Care Clinics* January 2016 Volume 32, Issue 1, Pages 61–72
13. 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 of Systematic Reviews* 2019, Issue 7. Art. No.: CD012546. DOI: 10.1002/14651858.CD012546.pub2.
14. Williamson C, Geenes V, Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, *Clinical Expert Series*, (Obstet Gynecol 2014;124:120–33) DOI: 10.1097/AOG.0000000000000346
15. Mohan, M., Antonios, A., Konje, J., Lindow, S., Ahmed Syed, M., & Akobeng, A. (2019). Stillbirth and associated perinatal outcomes in obstetric cholestasis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*: X, 3, 100026.
16. Botros M, Sikaris KA. The de Ritis ratio: the test of time. *Clin Biochem Rev*. 2013;34(3):117–130.
17. Egan N, Bartels A, Khashan AS, et al. Reference standard for serum bile acids in pregnancy. *BJOG*. 2012;119:493–498.
18. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-top Guideline No. 43. 2011.
19. Than, N. N., & Neuberger, J. (2013). Liver abnormalities in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 27(4), 565–575. doi:10.1016/j.bpg.2013.06.015
20. Başaranoğlu S, Ağaçayak E, Uçmak F., et al. The role of vitamin B1-B2 and plasma lipid profile in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med* 2017; 45 (04) 461-465
21. Gomes CF, Sousa M, Lourenço I, Martins D, Torres J. Gastrointestinal diseases during pregnancy: what does the gastroenterologist need to know?. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(4):385–394. doi:10.20524/aog.2018.0264
22. Vikrant Gupta, Sonika Gupta, Shivani Gupta. Prevalence and incidence of biliary Sludge and stones during pregnancy: a Hospital based study *PARIPEX - INDIAN JOURNAL OF RESEARCH* volume 8, august 2019, print issn no. 2250 - 1991
23. Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*.- 2016; 40: p.141-153.
24. Вороник Юлия Николаевна, Мацюк Ярослав Романович Холестаз беременных: этиопатогенез, лечение и прогноз (обзор) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2018. №3.
25. Apa Huguet, E.; Maccallini, G.; Pardini, P.; Hidalgo, M.; Obregon, S.; Haehnel, M.; Carrizo, P.; Koretzky, M.; Di Leva, A.; Inserra, F.; Botto, F.; Kotliar, C. [Pp.21.11] Reference Values And Distribution Of The Neutrophil To Lymphocyte Ratio In A Large-Scale Population, *Journal Of Hypertension*: September 2016 - Volume 34 - Issue - P E247-E248 Doi: 10.1097/01.Hjh.0000492053.31373.D7