

8. Mok Y, Tan TY, Tay TR, Wong HS, Tiew PY, Kam JW, et al. *Do we need transbronchial lung biopsy if we have bronchoalveolar lavage Xpert® MTB/RIF?* Int J Tuberc Lung Dis. 2016 May;20(5):619–24.
9. Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, Nabeta P, Armstrong DT, King B, et al. *Xpert MTB/RIF Ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study.* Lancet Infect Dis. 2018 Jan 1;18(1):76–84.
10. Bulterys MA, Wagner B, Redard-Jacot M, Suresh A, Pollock NR, Moreau E, et al. *Point-Of-Care Urine LAM Tests for Tuberculosis Diagnosis: A Status Update.* J Clin Med. 2019 Dec 31;9(1):111.
11. Shah RM, Kaji A V., Ostrum BJ, Friedman AC. *Interpretation of Chest Radiographs in AIDS Patients: Usefulness of CD4 Lymphocyte Counts.* Radiographics. 1997;17(1):47–58.
12. Mondoni M, Repossi A, Carlucci P, Centanni S, Sotgiu G. *Bronchoscopic techniques in the management of patients with tuberculosis.* Int J Infect Dis. 2017;64:27–37.
13. Rizzi EB, Schininà V, Palmieri F, Girardi E, Bibolino C. *Radiological patterns in HIV-associated pulmonary tuberculosis: Comparison between HAART-treated and non-HAART-treated patients.* Clin Radiol. 2003 Jun 1;58(6):469–73.
14. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: Treatment – Drug-resistant tuberculosis treatment.* World Health Organization; 2020.

CZU: 616.36-008.64-02:618.3-06:616.33-008.3-036.17  
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.45>

## LEZIUNI HEPATICE ACUTE ÎN CADRUL *HYPEREMESIS GRAVIDARUM* – RAPORT DE CAZ

**Liudmila TOFAN-SCUTARU<sup>1</sup>**, dr. în șt. med., conf. univ., **Eugen TCACIU<sup>1</sup>**, dr. hab. în șt. med., profesor univ.,  
**Viorica COȘPORMAC<sup>1</sup>**, dr. în șt. med., conf. univ., **Zinaida SÂRBU<sup>1</sup>**, dr. în șt. med., conf. univ.,  
**Svetlana JUBÂRCA<sup>2</sup>**, dr. în șt. med., **Andrian VIȚA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, R. Moldova

tel.: +37368288336; [liudmila.tofan@usmf.md](mailto:liudmila.tofan@usmf.md)

### Rezumat

Hyperemesis gravidarum (HG) implică o formă severă de greață și vărsături de sarcină, persistente, intratabile, care ulterior duc la pierdere ponderală  $\geq 5\%$  din greutatea până la sarcină, în lipsa altor cauze, însoțită de deshidratare, deficiență nutrițională cu cetoză, dereglări electrolitice și/sau tulburări ale echilibrului acido-bazic. În lucrare prezentăm cazul unei femei în vârstă de 26 de ani, G2N1, în săptămâna 10 de gestație, care a dezvoltat în contextul HG anomalii severe, și anume leziuni hepatice acute, cu sindrom hepatopriv (Protrombina după Quick 53 %, INR -1,42, proteina totală 46,91 g/l, colestatic (bilirubina totală 39 mcmmol/l) și citolitic (ALT – 140,25 UI/L și AST -125,42 UI/L), alcalemie (pH arterial 7,51), hiponatremie (sodiu seric 132 mmol/l), hipokaliemie (potasiu seric 2,72 mmol/l). A fost confirmat diagnosticul de HG, complicat cu insuficiență hepatică acută. Toate simptomele și anomaliile de laborator s-au rezolvat prin administrarea țintită a fluidelor intravenoase, tratamentului antiemetic și a tratamentului profilactic antitrombotic.

**Cuvinte-cheie:** leziuni hepatice acute, insuficiență hepatică acută, hiperemeză gravidarum, dereglări electrolitice, hipovolemie.

### Summary. Acute liver damage in *Hyperemesis gravidarum* – case report

Hyperemesis gravidarum (HG) involves severe, persistent, intractable nausea and vomiting, which subsequently leads to weight loss  $\geq 5\%$  of weight until pregnancy, in the absence of other causes, accompanied by dehydration, nutritional deficiency with ketosis, abnormalities electrolyte and/or acid-base balance disorders. In the paper we present the case of a 26-year-old woman, G2N1, in week 10 of gestation, who developed in the context of HG severe abnormalities, namely acute liver damage, with hepatopriv syndrome (Prothrombin after Quick 53%, INR -1, 42, total protein 46.91 /l, cholestatic syndrome (total bilirubin 39 mcmmol/l) and cytolytic syndrome (ALT – 140.25 IU / L and AST -125.42 IU / L); alkalemia (arterial pH 7.51), hyponatremia (serum sodium 132 mmol/l), hypokalemia (serum potassium 2.72 mmol/l). The diagnosis of HG, complicated by acute liver failure, has been confirmed. All laboratory symptoms and abnormalities were resolved by targeted administration of intravenous fluids, antiemetic treatment, and prophylactic antithrombotic treatment.

**Key-words:** acute liver damage, acute liver failure, hyperemesis gravidarum, electrolyte disturbances, hypovolemia

**Резюме. Острое поражение печени при Hyperemesis gravidarum – клинический случай**

Hyperemesis gravidarum (HG) включает тяжелую, стойкую, трудноизлечимую тошноту и рвоту, которые впоследствии приводят к потере веса  $\geq 5\%$  из веса до беременности при отсутствии других причин, сопровождается обезвоживанием, дефицитом питания с кетозом, электролитными нарушениями и / или нарушениями кислотно-щелочного баланса. В статье мы представляем случай 26-летней женщины, G2N1, на 10 неделе беременности, у которой развились тяжелые аномалии HG, а именно острое поражение печени, с гепатопривным синдромом (протромбин по Квику – 53%, INR -1, 42, общий белок – 46,91 г/л, холестатическим синдромом (общий билирубин 39 мкмоль/л) и цитолитическим синдромом (АЛТ-140,25 МЕ/л и АСТ-125,42 МЕ/л), алкалемия (рН артериальной крови 7,51), гипонатриемия ( $\text{Na}^+$ -132 ммоль/л), гипокалиемия ( $\text{K}^+$ -2,72 ммоль/л). Подтвержден диагноз HG, осложнившаяся острой печеночной недостаточностью. Все симптомы и лабораторные отклонения были устранены путем прицельного введения внутривенных жидкостей, противорвотных средств, профилактического лечения антитромботическими препаратами.

**Ключевые слова:** острое поражение печени, острая печеночная недостаточность, hyperemesis gravidarum, электролитные нарушения, гиповолемия

**Introducere.** Greața și vărsăturile de sarcină (GVS) afectează până la 80% dintre femeile însărcinate și diagnosticul pozitiv ar trebui să fie stabilit doar atunci când debutul este în primul trimestru de sarcină și alte cauze de greață și vărsături au fost excluse.

Hyperemesis gravidarum (HG) reprezintă condiția clinică survenită pe parcursul primului trimestru al sarcinii: simptomele debutează, de obicei înainte de a 9-a SG, între 4-9 săptămâni de gestație (SG) se rezolvă și dispar, de regulă până la a 20-a SG [1, 2, 6, 10, 11, 13, 15]. HG implică o formă severă de greață și vărsături de sarcină, în lipsa altor cauze, persistente, intratabile, care ulterior duc la pierdere ponderală  $\geq 5\%$  din masa pre-partum, însoțită de deshidratare, deficiență nutrițională cu chetoză, anomalii electrolitice și/sau tulburări ale echilibrului acido-bazic (1, 2, 6, 11, 14). HG afectează în jur de 0,3-2 % dintre femeile însărcinate (1, 6).

Afectarea ficatului se observă de la 50% până la 60% dintre pacienții cu HG (6, 12). Modificările biochimice includ creșteri ale nivelurilor de aspartaminotransferază (AST) și alaninaminotransferază (ALT), care sunt de obicei ușor crescute, dar la paciențele cu HG au fost raportate și creșteri ale transaminazelor până la valori de 1000 UI/L (6, 12). Icterusul este atestat rareori, apare mai frecvent în cazurile severe de HG (6).

**Raportare de caz.** O femeie caucaziană, în vârstă de 26 ani, graviditatea a doua, nașteri – 1: G2N1, fără antecedente medicale patologice, la termenul de sarcină – 10 săptămâni de gestație (SG) se prezintă la secția de internare a IMSP Institutul Mamei și Copilului “Natalia Gheorghiu”, orașul Chișinău pentru evaluarea ulterioară a nauseei și vărsăturilor intratabile.

La internare pacienta acuza la grețuri continue, însoțite de vărsături, de 10-12 ori pe zi, simțuri olfactive sporite, intoleranță la alimente și la lichide, incapacitate de a menține lichidele orale și medicația per

orală antiemetică, slăbiciune pronunțată, senzație de oboseală la efort fizic minimal, vertij. Până la sarcină era supraponderală. În ultima lună a pierdut neintenționat în greutate cu aproximativ 10 kg. Ultimele zile starea s-a înrăutățit, a apărut astenie fizică marcată, amețală. Recent a observat întunecarea culorii urinei și modificarea culorii tegumentelor și a sclerelor, cu nuanță gălbuie, eliminări sero-sangvinolente în timpul mictiunii.

S-a apreciat scorul de risc matern PUQE – în ultimele 24 ore: a simțit greață și disconfort stomacal continuu ( $\geq 6$  ore – 5 puncte), – a vomitat de 10 ori (5 puncte) și a avut  $>7$  ori chemări false la vome (5 puncte) (Tab. 1).

Greața și vărsăturile au debutat de la 4 SG, cu agravare progresivă în dinamică. Ultimele 2 săptăm. grețurile au devenit persistente, vărsăturile depășesc 10 ori pe zi. Menționează că a pierdut în greutate 12 kg din greutatea pre-partum.

Istoricul obstetrical-ginecologic S2, N1. În timpul sarcinii anterioare pacienta a avut, de asemenea, greață și vărsături, dar mai puțin pronunțate, atunci simptomele se instalase la 4 SG și au cedat către 17-18 SG, pe fondul tratamentului medical; a născut un copil sănătos, 3700 grame, la termen.

Pacienta neagă alergii la medicamente sau la alimente. Anamneza nu este semnificativă pentru maladii gastroenterologice și hepatice cronice preexistente sarcinii. Neagă istoric de fumat, de consum de alcool sau de droguri. Intervenții chirurgicale și tratamente la stomatolog nu a avut pe parcursul ultimelor 6 luni.

**La examinarea fizică:** starea generală gravă, afebrilă afebrilă, poziția pasivă, conștiința obnubilată, orientată către persoană, timp și spațiu, dar la întrebări răspunde încetinit, cu întârziere. Se remarcă tegumente și mucoase palide, cu nuanță icterică, scăderea turgorului tegumentar, uscăciune a tegumentelor, tahicardie, cu FCC/PS 123 bătăi/min, TA100/60 mmHg, la palpare se atestă sensibilitate epigastrică minimală. Nu au

Tabelul 1

## Scorul de risc matern PUQE-24

1. În ultimele 24 de ore, cât timp ați simțit greață sau disconfort stomacal?				
Deloc (1)	≤1 oră (2)	2-3 ore (3)	4-6 ore (4)	≥ 6 ore (5)
2. În ultimele 24 de ore, de câte ori ați vomitat?				
Niciodată (1)	1-2 ori (2)	3-4 ori (3)	5-6ori (4)	≥ 7 ori (5)
3. În ultimele 24 de ore, de câte ori ați avut chemări false la vomă (reflex de vomă declanșat fără careva conținut eliminat)?				
Niciodată (1)	1-2 ori (2)	3-4 ori (3)	5-6 ori (4)	≥ 7 ori (5)

fost observate alte anomalii la examenul fizic.

*Per vaginum/per speculum:* organele ginecologice dezvoltate corect, vaginul liber, colul uterin curat, închis; uterul corespunde termenului de sarcină, sensibil la palpare; se atestă eliminari vaginale mucoase cu striuri maronii.

Analizele de laborator (Tab. 2) la internare au relevat semne de deshidratare, dereglări electrolitice și ale echilibrului acidobazic: alcalemie – pH: 7,51; pCO<sub>2</sub> 29,5 mmHg, hiponatremie 132 mmol/l și hipopotasemie 2,72 mmol/l, hematocritul crescut 45%, hemoglobina -153 g/l; corpi cetonicici în urină: +++++. S-au atestat abnormalități ale probelor biologice he-

patice cu valori ALT – 140,25 UI/L și AST -125,42 UI/L, hiperbilirubinemie (bilirubina totală 39 mc-mol/l). De remarcat, că s-au relevat dereglări severe în coagulogramă, cu semne de insuficiență hepatică acută: Protrombina după Quick 53 %, INR -1,42, scădere importantă a proteinei serice totale – 46,91 g/l.

Ecografia organelor abdominale a stabilit vezica biliară fără calculi și fără semne de modificări acute, nu s-au depistat calculi în căile biliare. S-a evaluat profilul markerilor hepatici, inclusiv AgHBs, anticorpi anti-HBcore și ac ani-VHC – toți negativi, astfel s-au exclus hepatitele virale. Din cauza vărsăturilor pacienta nu a administrat tratament medicamentos

Tabelul 2

## Constatări de laborator la internare și la externare

Indicii studiați; unitățile de măsură	Valori la internare	Valori la externare	Valori de referință
Hematocrit (%)	45.00 ↗	36,0	36.0 – 42.0
Hemoglobina (g/l)	153.00 ↗	117,0	120 – 150
Leucocitele (x 10 <sup>9</sup> /L)	7,9	7,5	4.0 – 9.0
Trombocitele (x 10 <sup>9</sup> /L)	184.00	210	150 – 400
ALT (UI/L)	140.25 ↗	32.60	1 – 40
AST (UI/L)	125.42 ↗	23.60	1 – 40
LDH (UI/L)	450.00 ↗	390.00	200 – 400
Bilirubina totală ( μmol/l)	39,00	9.60	1 – 17
Protrombina după Quick (%)	53.00 ↘	120,6	70 – 130
INR	1.42 ↗	0,94	0.85 – 1.15
Proteina totală (g/L)	46.91 ↘	59,49 ↘	66 – 83
Fibrinogen (g/l)	2.89	3,83	2.0 – 4.0
Glucosa (mmol/l)	2,24 ↘	5,83	3,89 – 5,84
Creatinina (mcmmol/l)	65,87	61,20	53-115
Ureea (mmol/l)	2.34 ↘	3,44	2,1 – 7,1
Sodiu (mmol/l)	132.00 ↘	135.90	135-148
Potasiu (mmol/l)	2,72 -3,09 – 3.27 ↘	3.48	3.5-5.3
Probe de gaze arteriale din sânge – echilibru acidobazic arterial			
pH	7.51 ↗	7,39	7,35-7,45
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	29.50 ↘	40,4	35-46
Copii cetonicici	+++ ↗	-	Absenți

până la admitere, -ceea ce permite excluderea leziunilor hepatice induse de medicamente. S-a stabilit diagnosticul clinic.

**Diagnosticul clinic:** „Sarcină în evoluție, 10-11 SG. G2, N1. Disgravidie precoce. *Hiperemesis gravidarum*, forma gravă, Scorul PUQE 15 puncte, complicat cu dereglări metabolice severe, cetoacidoza, hipopotasemie, hiponatremie și leziuni hepatice acute: sindrom hepatopriv, colestatic, citoitic. Insuficiența multiplă de organe cu predominarea insuficienței hepatice acute. Encefalopatie toxică. Iminentă de avort spontan precoce.”

Se efectuează terapia de detoxicare, de reechilibrare hidrosalină (dacă nivelul seric al potasiului este  $<3,4$  mmol / L potasiu trebuie administrat) și acidobazică, terapia de recrutare a microcirculației, tromboprolaxia cu heparine cu greutate moleculară mică (Enoxaparin 2000 UI – 20 mg subcutanat), terapia de corecție a factorilor de coagulare prin aport de plasmă proaspăt congelată, 2 doze (600 , ml izogrup), terapia antiemetică. Suplimentarea de vitamine și minerale, inclusiv Tiamina (Vit. B1 – 100 mg) și vit B6 , acid folic. Se recomandă evitare temporară a preparatelor care conțin fier.

Pe fondul tratamentului efectuat s-a constatat o dinamică pozitivă a probelor biologice hepatice, cu normalizarea valorilor transaminazelor, a bilirubinei serice totale, a valorilor INR și a protrombinei, normalizarea statutului hidroelectrolitic, și restabilirea echilibrului acidobazic și negativizarea corpilor cetonici.

**Discuții.** Afectarea hepatică în timpul sarcinii este mai frecventă decât se așteaptă și poate necesita o intervenție specializată. Pentru supravegherea adecvată a rezultatului sănătății mamă-făt, boala hepatică în timpul sarcinii necesită intervenția unui hepatolog. Bolile hepatice au o prevalență de cel puțin 3% dintre toate sarcinile din țările dezvoltate și sunt clasificate în două categorii principale: legate de sarcină; și cele care nu sunt legate de sarcină, dar apar *de novo* și sunt coincidente cu sarcina sau sunt boli hepatice cronice preexistente.

În acest raport de caz se atestă dereglările metabolice și leziuni hepatice acute asociate sarcinii, care s-au rezolvat cu succes prin administrarea țintită a fluidelor intravenoase, tratament anticoagulant și antiemetic.

HG ar trebui stabilit ca diagnostic de excludere în majoritatea cazurilor, cu diagnostic diferențial minuțios. Cauze non-obstetricale pentru greață și vărsături au fost excluse. Au fost luate în considerare rebusuri luate în considerare cauze gastro-intestinale, cum ar fi gastroenterita, obstrucția intestinului subțire, gastropareza, ulcerul peptic, colecistita, pancreatita, hepatita și apendicita. Pie-

lonefrita, infecțiile tractului urinar, calculii renali și torsionarea ovariană au fost excluse.

HG nu este considerat o adevărată boală hepatică, dar este asociat cu teste ale funcției hepatice (TFH) anormale la aproximativ jumătate dintre pacienți [1,4,5,8,11,14,18]. Semnele clinice pot conduce la deshidratare și valori ale testelor renale și hepatice crescute, anomalii electrolitice, alcaloză metabolică și eritrocitoză. Cel mai comun rezultat anormal al TFH este creșterea aminotransferazelor în ser, până la 200 U / L, ceea ce se atestă și în cazul sus prezentat. Alte anomalii biochimice, cum ar fi creșterea valorilor serice ale amilazei și lipazei pot fi de asemenea observate [1], dacă nu se face managementul precoce. O ecografie abdominală obișnuit, în caz de HG trebuie efectuată pentru excluderea colecistitei acute, a coledocolitiei și patologiei hepatice preexistente. O evaluare ecografică obstetrică este obligatorie deoarece HG poate fi asociată cu sarcini multiple și molare.

Etnia non-caucaziană, hiperemeza în sarcina anterioară, gestația multiplă și boala trofoblastică gestațională – sunt factori de risc pentru HG. Creșterea indicelui de masă corporală (IMC), preexistentă sarcinii poate fi unul dintre factorii de risc adiacenți pentru HG. Pacienta a prezentat greață și vărsături în sarcina anterioară, fără a îndeplini criteriile de HG, a fost supraponderală până la sarcină, dar nu a suferit de diabet zaharat, boli psihiatrice, hipertiroidism – entități care, de asemenea pot fi factori de risc pentru HG [4, 5, 7, 11].

HG este asociat atât cu morbiditatea maternă, cât și cu cea perinatală.

În literatura de specialitate printre complicațiile HG se menționează: tromboembolism venos, malnutriție, tulburări psihologice, encefalopatia lui Wernicke, hiponatraemia și mielinoliza pontină centrală pot rezulta din corecția prea rapidă a nivelului scăzut de sodiu, sindromul Mallory-Weiss și rareori rupturi esofagiene, pneumomediastin spontan, avulsie splenică, necroză tubulară acută, hemoragia retiniană. Leziunile hepatice acute, care progresează către insuficiență hepatică acută nu fac parte printre complicații comune caracteristice HG. Sunt unice și cazurile clinice de insuficiență hepatică acută, în consecința HG. Leziunile hepatice acute în cadrul HG mai frecvent se atestă paralel cu insuficiența renală acută, care este una dintre complicațiile mai frecvente ale HG. Dacă se face un management medical precoce, prompt, leziunile hepatice nu progresează către IHA, dar în cazuri unice finalul poate fi și fatal, atât pentru mamă cât și pentru făt.

Cauza creșterii enzimelor hepatice în cadrul HG nu este total clarificată, dar se consideră că implică leziuni ale celulelor hepatice în consecința mai multor



factori, inclusiv deshidratare, lipsă de hrană și implicarea citokinelor derivate din placenta, așa ca factorul de necroză tumorală alfa (6, 8,9). Se remarcă faptul că nivelurile de enzime hepatice revin la valori normale după rezoluția HG, și astfel nu există sechele pe termen lung ale HG (2). Tratamentul HG implică administrarea de lichid intravenos, terapia antiemetică și suplimentarea cu vitamine și minerale (6). Suplimentarea cu tiamină și acid folic este subliniată în special, iar tratamentul antiemetic: metoclopramida, prometazina și ondansetronul sunt considerate terapii compatibile cu sarcina. Modificarea dietei ar trebui să se concentreze asupra consumului de mese mici, frecvente, cu conținut scăzut de grăsimi și conținut mai ridicat de carbohidrați. Nutriția enterală sau parenterală poate fi cu precauție luată în considerare în cazurile severe de HG.

Nu s-a constatat o terapie unică semnificativ benefică pentru pacienții cu HG. Abordarea medicală se bazează pe corectarea nivelurilor de electroliți și prevenirea deshidratării [1,6]. Este necesară spitalizarea, în cazurile care necesită un tratament complex, inclusiv vitamine, nutriție parenterală și asistență medicală generală.

## Bibliografie

1. Bradi C.W. *Liver Disease in Pregnancy: What's New*. Hepatology Communications, <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep4.1470>; <https://doi.org/10.1002/hep4.1470>
2. Centers for Disease Control and Prevention. *QuickStats: death rates for chronic liver disease and cirrhosis, by sex and age group*. National Vital Statistics System, United States, 2000 and 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017; 66: 1031.
3. Conchillo J.M., Pijnenborg J.M., Peeters P., Stockbrügger R.W., Fevery J., Koek G.H. *Liver enzyme elevation induced by hyperemesis gravidarum: aetiology, diagnosis and treatment*. *Neth J Med* 2002;60:374-378.
4. Fell D.B., Dodds L., Joseph K.S., Allen V.M., Butler B. *Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2006;107:277-84.
5. Frias Gomes C., Sousa M., Martins D., Torres J. *Gastrointestinal diseases during pregnancy: what does the gastroenterologist need to know?* *Ann Gastroenterol* 2018;31:385-94.
6. García-Romero C.S., Guzman C., Cervantes A., Cerbón M. *Liver disease in pregnancy: Medical aspects and their implications for mother and child*. *Annals of Hepatology* 18 (2019) 553-562.
7. Goel A., Jamwal K.D., Ramachandran A., Balasubramanian K.A., Eapen C.E. *Pregnancy-related liver disorders*. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:151-62.
8. Kamimura K., Abe H., Kawai H., Kamimura H., Kobayashi Y., Nomoto M., et al. *Advances in understanding and treating liver diseases during pregnancy: a review*. *World J Gastroenterol* 2015;21:5183-90.
9. Kaplan P.B., Gücer F., Sayin N.C., Yüksel M., Yüce M.A., Yardim T. *Maternal serum cytokine levels in women with hyperemesis gravidarum in the first trimester of pregnancy*. *Fertil Steril* 2003; 79: 498-502.
10. Kelly C., Pericleous M. *Pregnancy-associated liver disease: a curriculum-based review*. *Frontline Gastroenterol* 2018;9:170-4.
11. Mikolasevic I., Filipec-Kanizaj T., Jakopcic I., Majurec I., Brncic-Fischer A., Sobocan N., et al. *Liver disease during pregnancy: a challenging clinical issue*. *Med Sci Monit* 2018;24:4080-90.
12. Morali G.A., Braverman D.Z. *Abnormal liver enzymes and ketonuria and hyperemesis gravidarum. A retrospective review of 80 patients*. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 303-305.
13. NHS Foundation trust. Guideline. *The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum*. V. 1.0, March 2020.
14. Sharma A.V., John S. *Pregnancy, liver disease*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. PMID 29489187.
15. Westbrook R.H., Dusheiko G., Williamson C. *Pregnancy and liver disease*. *J Hepatol* 2016;64:933-45.