

MARIA CEMORTAN, IRINA SAGAIAC, OLGA CERNEȚCHI, CONSTANTIN OSTROFEȚ

ASPECTELE CLINICE ALE SARCINII, NAȘTERII ȘI REZULTATELE PERINATALE LA FEMEILE CU COLESTAZĂ INTRAHEPATICĂ DE SARCINĂ

¹Departamentul Obstetrică și Ginecologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

Introducere. Riscul rezultatelor perinatale nefavorabile crește semnificativ la gravidele cu colestază intrahepatică de sarcină. Studiul a avut ca scop evaluarea și analiza comparativă a particularităților de evoluție a sarcinii și nașterii, a incidenței și structurii morbidității perinatale la femeile cu colestaza gravidarum.

Material și metode. La baza lucrării a stat studiul prospectiv a 90 de paciente cu vârsta cuprinsă între 19 și 43 de ani, divizate în două loturi în funcție de complicația sarcinii cu colestaza gravidarum. Cercetarea a fost realizată prin anchetarea participantelor și studierea documentației medicale. Datele statistice au fost prelucrate prin intermediul programului SPSS 21. Pentru compararea variabilelor categoricale, pe loturi, a fost aplicat testul χ^2 fără corelația Yates.

Rezultate. La femeile sarcina cărora s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcină s-a constatat creșterea incidenței nașterilor premature, a ratei operațiilor cezariene, necesitatea aflării îndelungate în staționar. La evaluarea nou-născuților s-au diagnosticat patologii neonatale, precum creșterea ratei detresei respiratorii la copiii născuți de la mame sarcina cărora s-a complicat cu colestaza gravidarum, sporirea numărului copiilor care necesită îngrijiri mai îndelungate în diferite secții clinice pentru nou-născuți, comparativ cu lotul de control.

Concluzii. În studiul prezent a fost demonstrată acțiunea nefavorabilă a colestazei gravidarum asupra rezultatelor perinatale prin creșterea ratei de prematuritate, a detresei respiratorii a nou-născutului, a operației cezariene, ceea ce este în corelație cu datele din literatura de specialitate.

Cuvinte-cheie: sarcină, naștere, colestază intrahepatică de sarcină, naștere prematură, rezultate perinatale

Înregistrarea studiului: International Standard Randomised Controlled Trial Number ISRCTN21187408

INTRODUCERE

Colestaza intrahepatică de sarcină (CIS) este o patologie hepatică caracteristică sarcinii cu o incidență de 0,5-1% la nivel mondial [1]. Debutul colestazei gravidarum este caracterizat prin apariția pruritului cutanat localizat pe palme și pe tălpi, cu o tendință de răspândire pe toată suprafața corpului [2]. Printre simptomele clinice ale colestazei intrahepatice de sarcină se numără icterul tegumentelor, colorația intensă (brună) a urinei, paliditatea maselor fecale, steatoreea, însă acestea sunt rare. Totodată, până în prezent rămâne controversată întrebarea ce are loc mai întâi: apariția simptomelor clinice sau a schimbărilor în rezultatele testelor funcționale hepatice (TFH) și ale acizilor biliari [2, 3]. Primele simptome ale CIS, în majoritatea cazurilor, apar spre sfârșitul trimestrului II de sarcină, însă în literatura de specialitate sunt descrise cazuri de debut timpuriu al CIS – la a 11-a săptămână de gestație [4].

În majoritatea cazurilor, colestaza gravidarum are un prognostic benign pentru sănătatea mamei, simptomele clinice se rezolvă rapid după naștere, nivelurile TFH revin la normă în 2-4 săptămâni post-partum [2, 5]. Cu

toate acestea, în literatura de specialitate sunt descrise cazuri de persistență a schimbărilor în TFH până la 82 de săptămâni după naștere [2, 6, 7]. Dacă pruritul și enzimele hepatice crescute persistă mult timp în perioada post-partum, pacienta trebuie să fie investigată cu privire la bolile hepatice cronice, având în vedere predispunerea înaltă pentru colelitiază, ciroză și alte tulburări hepatobiliare [7-9].

Criteriul de diagnostic crucial în CIS rămâne aprecierea nivelului seric al acizilor biliari (AcB). Astfel, patologia cercetată este clasificată de către autori în funcție de nivelul AcB în:

- CIS de grad ușor (AcB 10–39 $\mu\text{mol/l}$);
- CIS de grad mediu (AcB 40–99 $\mu\text{mol/l}$);
- CIS de grad sever (AcB ≥ 100 $\mu\text{mol/l}$) [10].

Clasificarea menționată este importantă pentru aprecierea riscului de morbiditate și/sau mortalitate materno-fetală, inclusiv pentru stabilirea conduitei obstetricale. Astfel, autorii unui studiu sugerează creșterea rezultatelor fetale nefavorabile odată cu creșterea acizilor biliari serici materni cu fiecare $\mu\text{mol/l}$ mai mult de 40 $\mu\text{mol/l}$ [11]. Același studiu indică rezultate perinatale relativ favorabile la pacientele cu nivelul acizilor

biliari serici mai mic de 40 $\mu\text{mol/l}$, însă monitorizarea strictă în dinamica a nivelurilor acizilor biliari serici și a TFH nu previne categoric suferința fetală acută și moartea intrauterină a fătului [12].

Problema managementului pacientelor cu colestaza gravidarum rămâne actuală. În literatura de specialitate persistă controverse privind momentul oportun al rezolvării sarcinii la femeile cu CIS. Există studii care sugerează creșterea ratei decesului intrauterin al fătului după 37-38 de săptămâni de gestație, fiind necesar managementul activ al CIS, fără amânarea nașterii mai mult de acest termen [13]. Cu toate acestea, Colegiul Regal de Obstetricieni și Ginecologi din Marea Britanie susține managementul individualizat pentru femeile cu CIS, cu aprecierea riscului de prematuritate și morbiditate, precum și a riscului de moarte antenatală a fătului [14].

MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Studiul prospectiv a fost realizat la baza Departamentului Obstetrică și Ginecologie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, la Institutul Mamei și Copilului în perioada anilor 2020-2021. Cercetarea a fost realizată prin interogarea participantelor și studierea documentației medicale (fișa medicală de observație obstetricală – formularul nr. 96/e, fișa medicală a nou-născutului). Fișele medicale ale femeilor din ambele loturi au fost analizate prin intermediul unei anchete care a inclus întrebări privind datele generale despre pacientă, anamneza, evoluția sarcinii prezente, modalitatea nașterii, datele despre nou-născuți. Diagnosticul de CIS a fost stabilit în baza datelor anamnestice, clinice și biochimice.

La baza lucrării a stat studiul a 90 de cazuri, divizate în două loturi:

- Lotul A – 45 de gravide sarcina cărora s-a complicat cu coleastă intrahepatică de sarcină (lotul de bază);
- Lotul B – 45 de gravide sarcina cărora nu s-a complicat cu coleastă intrahepatică de sarcină (lotul-martor).

Totodată, în studiu au fost incluși copiii născuți de la mamele din ambele loturi: 54 în lotul A și 47 în lotul B. Datele statistice au fost prelucrate prin intermediul pro-

gramului SPSS 21. Pentru compararea variabilelor categorice, pe loturi, a fost aplicat testul χ^2 fără corelația Yates'. Un $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ.

REZULTATE OBȚINUTE

Valoarea medie de vârstă a participantelor în studiu a constituit $31,2 \pm 5,4$ ani la femeile din lotul A și $28,2 \pm 4,8$ ani la cele din lotul B. Vârsta gravidelor a variat în limitele 19-43 de ani, majoritatea femeilor având vârsta până la 35 de ani: 34 femei în lotul A (75,5%) versus 41 în lotul B (91,1%).

La gravidele din lotul A, sarcina multiplă s-a înregistrat în 7 cazuri (15,6 \pm 5,1%), dintre care 5 sarcini (71,4%) cu duplex și 2 (28,6%) cu triplex. În lotul-martor sarcina multiplă s-a constatat la 2 gravide (4,4 \pm 2,4%), în ambele cazuri fiind o sarcină gemelară.

Pentru evaluarea particularităților evoluției sarcinii și a nașterii la femeile din loturile de cercetare, au fost studiate: valorile testelor funcționale hepatice, acuzele participantelor, durata internării în staționar, termenul și modalitatea de finalizare a sarcinii.

Pentru confirmarea diagnosticului și aprecierea severității colestezei de naștere, a fost apreciat nivelul acizilor biliari. Astfel, valoarea medie a AcB în lotul A a constituit $39,9 \pm 6,0$ $\mu\text{mol/l}$, în lotul B – $3,4 \pm 0,2$ $\mu\text{mol/l}$. Este de menționat că nivelele AcB în lotul A au variat între 10 și 149,7 $\mu\text{mol/l}$, astfel: CIS de grad ușor s-a stabilit în 28 (62,2 \pm 8,1%) de cazuri, CIS de grad mediu – la 13 (28,9 \pm 7,3%) femei, CIS de grad sever – în 4 (8,9 \pm 4,1%) cazuri. Totodată, au fost apreciate nivelele TFH la femeile incluse în studiu, valorile medii fiind prezentate în tabelul 1.

Au prezentat interes acuzele gravidelor incluse în studiu cu scopul aprecierii simptomelor constituționale, precum inapetența, voma, care în consecință pot cauza malabsorbție sau un aport insuficient de nutrienți. Conform datelor obținute în urma studiului desfășurat, în lotul A s-a constatat că 5 (11,1 \pm 4,5%) femei au acuzat inapetență și alte 5 (11,1 \pm 4,5%) au raportat vome. În lotul B, o gravidă (2,2 \pm 2,3%) a prezentat inapetență. Totodată, nu s-au depistat cazuri de steatoză în studiul dat. Durata totală a internării în staționar a femeilor sarcina cărora s-a complicat cu CIS (lotul A) a variat în limitele 3-53 de zile, cu durata medie de $15,2 \pm 1,6$ zile, versus lo-

Tabelul 1. Valorile medii ale testelor funcționale hepatice apreciate la femeile incluse în studiu

N.o.	Indice	Norma	Lotul A	Lotul B
1	Aspartataminotransferaza, U/l	7-40	161,6 \pm 31,1	23,3 \pm 5,5
2	Alaninaminotransferaza, U/l	0-40	96,3 \pm 16,1	21,4 \pm 1,4
3	Bilirubina totală, mmol/l	0-17	13,6 \pm 0,9	10,1 \pm 0,9
4	γ -glutamilttransferaza, U/l	11-50	23,3 \pm 2,4	12,5 \pm 1,4
5	Fosfataza alcalină, U/l	30-130	293,6 \pm 19,4	185,9 \pm 8,5
6	Acizii biliari, $\mu\text{mol/l}$	5-10	39,9 \pm 6,0	3,4 \pm 0,2

ul B, în care durata totală a internării în staționar a variat în limitele 2-19 zile, durata medie a internării constituind $6,6 \pm 0,6$ zile. Este de menționat că participantele din lotul A au necesitat numeroase reinternări în staționar pentru monitorizare și tratament. Astfel, au fost reinternate de două sau de mai multe ori 21 ($46,6 \pm 7,0\%$) de gravide din lotul A și 8 ($17,8 \pm 5,6\%$) din lotul B.

La analiza datelor obținute s-a constatat o incidență înaltă a nașterii premature printre gravidele sarcina cărora s-a complicat cu CIS (lotul A), deși în ambele loturi s-a înregistrat prevalența nașterii la termen: 31 (68,8%) la gravidele din lotul A și 44 (97,7%) la cele din lotul B), date prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2. Repartizarea femeilor din loturile de studiu în funcție de termenul și de tipul de finalizare a sarcinii

N.o.	Criteriu	Lotul A (abs., %)	Lotul B (abs., %)	χ^2	p
1	Naștere la termen:			13.520	0.0002
	Da	31 (68,8%)	44 (97,7%)		
	Nu	14 (31,2%)	1 (2,3%)		
	Termenul de gestație				
	32 ⁺¹ -34 ⁺⁰ săpt.	4 (8,9%)	1 (%)		
	34 ⁺¹ -36 ⁺⁶ săpt.	10 (22,3%)	-		
2	Tipul nașterii:			7.200	0.0073
	Naștere vaginală	24 (53,3%)	36 (80,0%)		
	Naștere prin operație cezariană	21 (46,7%)	9 (20,0%)		

În lotul B de studiu a prevalat conduita per vias naturalis (41 cazuri, $91,1 \pm 4,1\%$). Rata operației cezariene a constituit 46,7% în lotul A versus 20,0% în lotul B. Printre indicațiile pentru cezariană în ambele loturi se număra: decolarea prematură a placentei normal inserate, placenta previa, prezentația pelviană, insuficiența forțelor de contracție, caz rebel la tratament, retard de

dezvoltare intrauterină a fătului, precum și agravarea stării gravidei din lotul de bază.

Analizând datele obținute prin prisma rezultatelor perinatale, s-a stabilit că toți copiii din ambele loturi, incluși în studiu, s-au născut vii, deci nu a fost înregistrat niciun caz de deces antenatal al fătului. În urma analizei masei corporale la naștere a nou-născuților s-a

Tabelul 3. Caracteristica datelor clinice ale nou-născuților incluși în studiu

N.o.	Criteriu	Lotul A 54 copii (abs., %)	Lotul B 47 copii (abs., %)	χ^2	p
1	Masa la naștere			5.819	0.0159
	≥ 2500 g	11 (20,4%)	2 (4,3%)		
	< 2500 g	43 (79,6%)	45 (95,7%)		
2	Necesitatea internării nou-născutului în secția Reanimare și terapie intensivă			5.954	0.0147
	Da	9 (16,7%)	1 (2,1%)		
	Nu	45 (83,3%)	46 (97,9%)		
3	Diagnosticul de SDR la nou-născut			2.287	0.1304
	Da	5 (9,3%)	1 (2,1%)		
	Nu	49 (90,7%)	46 (97,9%)		
4	Diagnosticul de pneumonie congenitală la nou-născut			4.983	0.0256
	Da	8 (14,8%)	1 (2,1%)		
	Nu	46 (85,2%)	46 (97,9%)		
5	Diagnosticul de infecție intrauterină la nou-născut			0.010	0.9209
	Da	1 (1,9%)	1 (2,1%)		
	Nu	53 (98,1%)	46 (97,9%)		
6	Transferul nou-născutului la etapa a II-a de îngrijire			9.660	0.0019
	Da	10 (18,5%)	-		
	Nu	44 (81,5%)	47 (100%)		

constatat că masa medie a copiilor din lotul A a constituit 2985 ± 582 g versus 3431 ± 556 g în lotul B. Însă rata copiilor cu masa la naștere 2500 g în lotul A a fost mai mare decât în lotul-martor: 11 copii (20,4%) și, corespunzător, 2 copii (4,3%), tabelul 3. Posibil, acest fapt se datorează ratei înalte a nașterilor premature și a sarcinilor gemelare la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS (lotul A). Pentru aprecierea stării nou-născutului la naștere a fost aplicată evaluarea după scorul Apgar la 1 și la 5 minute de viața. În baza datelor obținute, s-a constatat că în majoritatea cazurilor starea generală la naștere a copiilor incluși în studiu a fost satisfăcătoare. Totodată, în ambele loturi de cercetare au fost depistate cazuri de hipoxie intrauterină a fătului, cu aprecierea după scorul Apgar la 1 minut cu 4-6 puncte: 2 (3,7%) în lotul A și 2 (4,3%) în lotul B.

Analizând datele obținute prin prisma morbidității perinatale, s-a determinat că diagnosticul de detresă respiratorie a fost stabilit la 5 (9,3%) copii născuți de gestantele cu CIS, în lotul-martor diagnosticul respectiv a fost stabilit la 1 nou-născut (2,1%). Incidența pneumoniei congenitale a nou-născutului a constituit 14,8% cazuri în lotul A și 2,1% în lotul B.

A fost analizată durata medie a internării nou-născuților în staționar, aceasta constituind $5,4 \pm 0,7$ zile în lotul A și $2,7 \pm 0,1$ zile în lotul B. Pe parcursul cercetării a fost evidențiat faptul că 9 copii (16,7%) din lotul A au necesitat îngrijiri în secția Reanimare și terapie intensivă nou-născuți, comparativ cu lotul B – 1 copil (2,1%). Transferul la etapa a II-a de îngrijiri perinatale a avut loc în 10 cazuri (18,5%) în lotul A. Totodată, copiii născuți de la mame incluse în lotul B de cercetare nu au necesitat transferul la etapa a II-a de îngrijiri perinatale.

DISCUȚII

Datele obținute sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate, care stipulează că colestaza gravidarum apare mai des la gestantele cu sarcină gemelară, comparativ cu sarcina monofetală (20,9% versus 4,7%) [15]. Totodată, în studiul actual numărul sarcinilor multiple în lotul-martor nu a depășit incidența medie în populația generală [16]. Unii autori sugerează că colestaza gravidarum mai des afectează pacientele cu vârsta peste 35 de ani [6].

Colestaza intrahepatică de sarcină prezintă un risc semnificativ pentru făt în ceea ce privește mortalitatea perinatală, în cazurile complicate cu această afecțiune, care ajunge până la 11–20% în cazurile netratate. Morbiditatea și mortalitatea perinatală este cauzată de nașterea prematură, detresa respiratorie și lichidul amniotic meconial [17]. O revizie sistematică care a inclus 13 studii supuse metaanalizei sugerează că nu există o diferență semnificativă în numărul deceselor intrauterine ale fătului la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS, comparativ cu populația generală. Totodată, aceeași revizie a literaturii indică existența riscului

mai mare a nașterilor premature la femeile cu CIS și creșterea ratei operației cezariene în acest grup [18]. Reid și al. au raportat o incidență a nașterilor premature de 36%, însă, conform datelor lui Saleh M.M. și al., aceasta crește până la 44% la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS [18]. Comparativ cu studiile citate în lucrare, studiul nostru a demonstrat o rată a nașterilor premature de 31,2% în cazurile în care sarcina s-a complicat cu CIS.

Rosales C. et al., similar rezultatelor studiului de față, sugerează creșterea ratei operației cezariene la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS, constituind până la 36% în studiul menționat [19]. Acest lucru poate fi explicat prin mai multe variabile, inclusiv prin rata înaltă a nașterilor premature, eventualele evenimente intra-partum, inclusiv prin anomalii cardiocografice și rata înaltă a lichidului amniotic meconial în sarcinile complicate cu colestaza gravidarum [18].

Datele studiului metaanalitic privind efectul CIS asupra mamei nou-născuților sugerează că greutatea la naștere a copiilor născuți de la mame cu CIS a fost mai mică decât în grupul de control. Mai mult decât atât, debutul timpuriu al CIS s-a asociat cu o masă mai mică la naștere decât în cazurile cu debut tardiv al patologiei cercetate [20]. În urma studiului efectuat recent de către Arthuis C. et al. (2020) a fost constatată o greutate medie la naștere de 3082 g în lotul de studiu și de 3350 g în lotul de control ($P < 0.001$), ceea ce este în corelație cu datele studiului de față [10].

Cercetările au arătat că există un risc înalt de sindrom de detresă respiratorie (SDR) la făt, fie în cazurile de inducere a travaliului, fie în cazurile rezolvate prin operație cezariană, indiferent de termenul de gestație. De asemenea, există unele date ce sugerează că SDR neonatal în CIS poate fi o consecință a procesului patologic al afecțiunii cercetate [21]. Conform datelor prezentate de Arthuis C. et al. (2020), precum și celor obținute de noi, în CIS crește rata SDR la nou-născut, comparativ cu lotul de control. În studiul menționat, rata sindromului de detresă respiratorie s-a întâlnit în 17,1% cazuri în care sarcina s-a complicat cu colestaza gravidarum, comparativ cu 4,6% cazuri în lotul de control. Totodată, în același studiu a fost apreciat scorul Apgar la 5 minute de viața, acesta fiind < 7 puncte la 2,9% copii născuți de la mame cu CIS, comparativ cu 0,5% cazuri în lotul de control [10].

CONCLUZII

La studierea particularităților de evoluție a sarcinilor, s-a constatat că rata complicațiilor la gravidele cu CIS este mai mare, comparativ cu cele din lotul-martor. Cercetarea efectuată prezintă date despre particularitățile nașterii la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS. Astfel, la gestantele cu colestaza gravidarum crește semnificativ rata nașterilor premature, comparativ cu lotul de control. Se atestă majorarea ratei operațiilor

cezariene în lotul de studiu, în special din contul intervențiilor chirurgicale efectuate în mod urgent.

Studiul desfășurat a demonstrat că CIS are un impact negativ asupra stării nou-născutului, ce se caracterizează prin creșterea ratei morbidității fetale, inclusiv din cauza incidenței înalte a SDR și pneumoniei congenitale a nou-născutului.

Studiul realizat evidențiază particularitățile de evoluție ale sarcinii și nașterii la femeile cu CIS, fapt ce ar permite alegerea tacticii adecvate de management medical și obstetrical al patologiei cercetate.

BIBLIOGRAFIE

- Ozkan S., Ceylan Y., Ozkan O.V., Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *World J. Gastroenterol.* 2015; 21(23): 7134-7141 Disponibil pe: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i23/7134.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i23.7134>
- Williamson C., Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Obstet. Gynecol.* 2014; 124: 120-133 [PMID: 24901263 DOI:10.1097/AOG.0000000000000346]
- Egan N., Bartels A., Khashan A.S., et al. Reference standard for serum bile acids in pregnancy. In: *BJOG.* 2012; 119: 493-498.
- Stulic M., Culafic D., Boricic I., et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Case Study of the Rare Onset in the First Trimester. In: *Medicina.* 2019; 55: 454.
- Smith D.D., Rood K.M. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. In: *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2020; 63(1): 134-151.
- Manzotti C. et al. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019; 7.
- Hämäläinen S.T. et al. Long-term survival after intrahepatic cholestasis of pregnancy: A follow-up of 571 mothers. In: *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2019; 240: 109-112.
- Marschall H.U., Wikström Shemer E., Ludvigsson J.F., Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. In: *Hepatology.* 2013; 58: 1385-1391 [PMID: 23564560 DOI: 10.1002/hep.26444]
- Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. In: *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2011; 35: 182-193 [PMID: 21310683 DOI: 10.1016/j.clinre.2010.11.011]
- Arthuis C., Diguisto C., Lorphelin H., et al. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis during pregnancy: An 8-year case-control study. In: *PLoS ONE.* 2020; 15(2): e0228213. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228213>
- Westbrook R.H., Dusheiko G., Williamson C. Pregnancy and liver disease. In: *Journal of Hepatology.* 2016; 64(4): 933-945. Disponibil pe: doi:10.1016/j.jhep.2015.11.030
- Than N.N., Neuberger J. Liver abnormalities in pregnancy. In: *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013; 27: 565-575 [PMID: 24090943 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.06.015]
- Jain R., Suri V., Chopra S., et al. Obstetric cholestasis: outcome with active management. In: *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2013; 39: 953-959 [PMID: 23496277 DOI: 10.1111/jog.12005]
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-top Guideline no. 43. 2011. Disponibil pe: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG43obstetriccholestasis.pdf>
- Вороник Юлия Николаевна, Мацюк Ярослав Романович. Холестаз беременных: этиопатогенез, лечение и прогноз (обзор). В: *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2018; № 3.
- Santana D., Surita F., Cecatti J. Multiple Pregnancy: Epidemiology and Association with Maternal and Perinatal Morbidity. In: *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.* 2018; 40(09): 554-562. Disponibil pe: doi:10.1055/s-0038-1668117
- Medda S., Sengupta S., Palo U. A study of the outcome of pregnancy complicated by obstetric cholestasis. In: *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology.* 2018; 7(3): 997.
- Mohan M. et al. Stillbirth and associated perinatal outcomes in obstetric cholestasis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. In: *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X.* 2019; 100026.
- Rosales C., Lamb F., Ayuk P. Lower Caesarean section rates in women induced for obstetric cholestasis. In: *Arch. Dis. Child-Fetal Neonatal Ed.* 2010; 95. Disponibil pe: doi: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2010.189753.61> Fa51-Fa51
- Li L. et al. Effect of intrahepatic cholestasis of pregnancy on neonatal birth weight: a meta-analysis. In: *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology.* 2018; 10(1): 38.
- Zhang Y., Fei L., Wang Y., et al. Maternal bile acid deficiency promotes neonatal demise. In: *Nat. Commun.* 2015; 6: 8186.