

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris
CZU: 618.3/.4-06-07:616.36-008.811.6(043.2)

CEMORTAN Maria

**DIAGNOSTICUL ȘI EVOLUȚIA GRAVIDITĂȚII ȘI A
NAȘTERII LA FEMEILE CU COLESTAZĂ INTRAHEPATICĂ
DE SARCINĂ**

321.15 – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

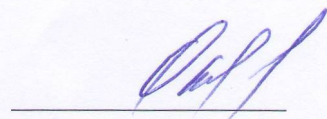
Chișinău, 2023

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Obstetrică și ginecologie, Disciplina de Obstetrică și ginecologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova.

Conducător științific

Cernețchi Olga

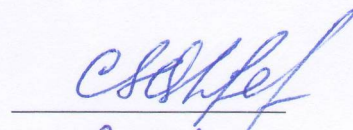
dr. hab. șt. med., prof. univ.



Membrii comisiei de îndrumare:

Ostrofeț Constantin

dr. șt. med., conf. univ.



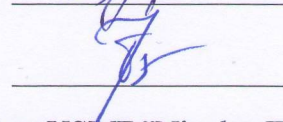
Coșpormac Viorica

dr. șt. med., conf. univ.



Iliadi-Tulbure Corina

dr. șt. med., conf. univ.



Sușținerea va avea loc la data de 08.11.23, ora 14:00 în incinta USMF "Nicolae Testemițanu", bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 28.06.23 (proces verbal nr.14).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Dondiuc Iurie

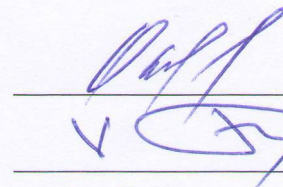
dr. hab. șt. med., conf. univ.



Membrii:

Cernețchi Olga

dr. hab. șt. med., prof. univ.



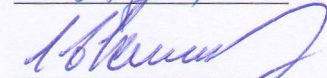
Friptu Valentin

dr. hab. șt. med., prof. univ.



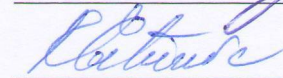
Bologan Ion

dr. șt. med., conf. univ.



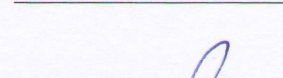
Gladun Sergiu

dr. șt. med., conf. univ.



Catrinici Rodica

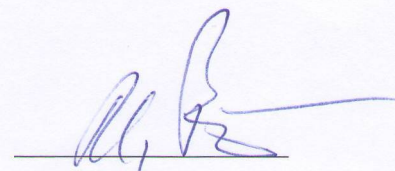
dr. șt. med., conf. univ.



Referenți oficiali:

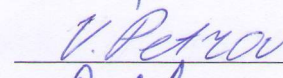
Rotaru Marin

dr. hab. șt. med., prof. univ.



Petrov Victor

dr. șt. med., conf. cerc.



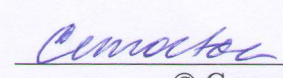
Coșpormac Viorica

dr. șt. med., conf. univ.



Autor

Cemortan Maria



© Cemortan Maria, 2023

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR.....	8
INTRODUCERE	10
1. EVOLUȚIA GRAVIDITĂȚII ȘI A NAȘTERII LA FEMEILE DIAGNOSTICATE CU COLESTAZĂ INTRAHEPATICĂ DE SARCINĂ.....	18
1.1. Definiție, date epidemiologice și particularități clinico-evolutive ale colestazei intrahepatice de sarcină	18
1.2. Conceptul modern privind etiopatogenia colestazei intrahepatice de sarcină	25
1.3. Particularitățile de diagnostic al colestazei intrahepatice de sarcină	33
1.4. Managementul pacienților cu colestază intrahepatică de sarcină.....	45
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	57
2.1. Caracteristica generală a studiului: loturile de cercetare, etapele și designul studiului.....	57
2.2. Metodele clinico-paraclinice de examinare și cercetare	60
2.3. Metodele de evaluare statistică pentru analizarea rezultatelor	65
3. PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI SARCINII, A NAȘTERII ȘI REZULTATELE PERINATALE LA FEMEILE CU COLESTAZĂ INTRAHEPATICĂ DE SARCINĂ.....	68
3.1. Particularitățile anamnestice și clinico-evolutive ale sarcinii la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină.....	68
3.2. Particularitățile evoluției nașterii la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină.....	78
3.3. Rezultatele perinatale la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină.....	82
4. PARTICULARITĂȚILE DE DIAGNOSTIC AL COLESTAZEI INTRAHEPATICE DE SARCINĂ.....	86
4.1. Aprecierea testelor biochimice și funcționale hepatice la pacientele cu colestază intrahepatică de sarcină.....	86
4.2. Aprecierea nivelului vitaminei K la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină.....	94
4.3. Rolul markerilor hematologici de inflamație în colestaza intrahepatică de sarcină	98

4.4. Dinamica simptomelor clinice materne la femeile cu coleastă gravidarum	103
5. EVALUAREA EVOLUȚIEI GRAVIDITĂȚII ȘI NAȘTERII LA GESTANTELE DIAGNOSTICATE CU COLESTAZĂ INTRAHEPATICĂ DE SARCINĂ.....	111
CONCLUZII GENERALE.....	123
RECOMANDĂRI PRACTICE.....	124
BIBLIOGRAFIE	125
ANEXE	142
Anexa 1. Formular de chestionar pentru analiza fișelor obstetricale ale pacientelor din loturile de studiu	142
Anexa 2. Curbe ROC pentru indicatorii biochimici studiați.....	154
Anexa 3. Sensibilitatea și specificitatea testelor biochimice aplicate la femeile cu coleastă intrahepatică de sarcină.....	156
Anexa 4. Curbe ROC pentru vit. K1, vit. K2 MK-4 și vit. K2 MK-7	157
Anexa 5. Curbe ROC pentru markerii hematologici de inflamație	158
Anexa 6. Semnele de excoriații prezente la femeile cu CIS incluse în studiu	160
Anexa 7. Certificate de inovator	161
Anexa 8. Acte de implementare.....	169
Anexa 9. Adeverințe privind înscrierea obiectelor dreptului de autor și ale drepturilor conexe	181
Anexa 10. Diplome și teze de participare la congrese și conferințe	183
Declarația privind asumarea răspunderii.....	195
CV-ul AUTORULUI	196

ADNOTARE

Cemortan Maria

Diagnosticul și evoluția gravidității și a nașterii la femeile cu coleastă intrahepatică de sarcină

Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2023

Structura tezei. Lucrarea este expusă pe 124 de pagini de text de bază; constă din introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandări; indice bibliografic cu 255 de referințe; include 25 de figuri, 11 tabele și 10 anexe. Rezultatele obținute sunt publicate în 22 de lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: coleastă intrahepatică de sarcină, sarcină, naștere, rezultate perinatale, diagnostic

Scopul lucrării. Evaluarea particularităților de diagnostic și de evoluție clinică, a rezultatelor perinatale și optimizarea conduitei gravidelor cu coleastă intrahepatică de sarcină (CIS).

Obiectivele cercetării. Studiarea evoluției sarcinii, nașterii și a rezultatelor perinatale la femeile cu coleastă intrahepatică de sarcină; evaluarea particularităților de diagnostic al colestazei intrahepatice de sarcină; aprecierea nivelului vitaminei K și al markerilor hematologici de inflamație în evoluția colestazei intrahepatice de sarcină; elaborarea algoritmului de diagnostic și de conduită a gestantelor cu coleastă intrahepatică de sarcină.

Noutatea și originalitatea științifică. Studiul realizat a elucidat particularitățile evoluției sarcinii, a nașterii și rezultatele perinatale la femeile cu CIS. Au fost cercetate particularitățile de diagnostic al colestazei gravidarum, a fost apreciat nivelului vitaminei K și al markerilor hematologici de inflamație în acest grup de gravide.

Problema științifică importantă soluționată în lucrare vizează elucidarea particularităților clinico-evolutive ale sarcinii și nașterii la gestantele cu coleastă gravidarum, precum și evidențierea particularităților de diagnostic și de management al patologiei cercetate, în baza căreia a fost elaborat *Algoritmul de diagnostic și de conduită al colestazei intrahepatice de sarcină*, care include următoarele compartimente: manifestările clinice, diagnosticul, tratamentul și termenele de rezolvare a sarcinii la gravidele cu CIS.

Semnificația teoretică. Lucrarea, prin rezultatele obținute, scoate în evidență și actualizează datele ce țin de particularitățile gestației și nașterii, de simptomele clinice materne ale colestazei intrahepatice de sarcină, precum și de nivelului vitaminei K și al markerilor hematologici de inflamație în patologia cercetată.

Valoarea aplicativă. Au fost evidențiate particularitățile de diagnostic al colestazei intrahepatice de sarcină. A fost apreciat nivelului vitaminei K la femeile cu CIS, fiind evidențiat rolul markerilor hematologici de inflamație în colestaza gravidarum. A fost propus algoritmul de diagnostic și de conduită al gravidelor cu coleastă intrahepatică de sarcină.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în procesul didactic la Disciplina de Obstetrică și ginecologie în IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* din Republica Moldova, precum și în activitatea curativă curentă a IMSP Institutul Mamei și Copilului și a IMSP Spitalul Clinic Municipal *Gheorghe Paladi*.

АННОТАЦИЯ

Чемортан Мария

Диагностика и течение беременности и родов у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных

Диссертация кандидата медицинских наук. Кишинэу, 2023.

Структура диссертации. Работа представлена на 124 страницах основного текста, состоит из введения, 5 глав, общих выводов, рекомендаций и библиографии, включающей 255 источника, 25 рисунков, 11 таблиц и 10 приложений. По теме диссертации опубликовано 22 научные работы.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз беременных, беременность, роды, перинатальные исходы, диагностика.

Цель исследования: Изучение особенностей диагностики, клинического течения, перинатальных исходов и оптимизация ведения женщин с внутрипеченочным холестазом беременных (ВХБ).

Задачи исследования: Определить клиническое течение беременности, родов и перинатальных исходов у женщин с внутрипеченочным холестазом беременности; изучить диагностические особенности внутрипеченочного холестаза беременности; оценить уровень витамина К и гематологических маркеров воспаления при внутрипеченочном холестазе беременности; разработать алгоритм диагностики и ведения беременных с внутрипеченочным холестазом беременности.

Научная новизна и оригинальность. В ходе исследования выявлены особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных. Изучены особенности диагностики ВХБ, а также уровень витамина К и гематологических маркеров воспаления в данной группе беременных.

Решенная научная проблема заключается в выявлении клинических особенностей течения беременности и родов у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных, а также на выявлении особенностей диагностики и менеджмента исследуемой патологии, на основании чего разработан *Алгоритм диагностики и менеджмента случаев внутрипеченочного холестаза беременных*, включающий следующие разделы: клинические проявления, диагностика, лечение и сроки родоразрешения у беременных с ВХБ.

Теоретическая значимость. Полученные результаты выявили и обновили данные, касающиеся особенностей беременности, родов, клинических симптомов внутрипеченочного холестаза беременных у женщин, а также касающиеся уровня витамина К и гематологических маркеров воспаления при исследуемой патологии.

Практическая значимость. Выделены диагностические особенности внутрипеченочного холестаза беременных. Оценен уровень витамина К у женщин с ВХБ и роль гематологических маркеров воспаления при исследуемой патологии. Предложен алгоритм диагностики и лечения беременных женщин с внутрипеченочным холестазом беременных.

Внедрение научных результатов. Результаты исследования были внедрены в учебный процесс дисциплины *Акушерство и гинекология* ГМФУ им. Николае Тестемицану РМ, а также в лечебную деятельность МСПУ Институт Матери и Ребенка и МСПУ Муниципальная клиническая больница им. Георге Палади.

ANNOTATION

Cemortan Maria

Diagnosis and course of pregnancy and childbirth in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy

PhD thesis in Medical Sciences. Chisinau, 2023

Thesis structure. The thesis is laid out on 124 pages of main text, consisting of an introduction, 5 chapters, general conclusions, recommendations, and a bibliographic index of 255 references, 25 figures, 11 tables, and 10 annexes. The results obtained are published in 22 scientific articles.

Keywords: intrahepatic cholestasis of pregnancy, pregnancy, childbirth, perinatal outcomes, diagnosis.

Purpose of the thesis: To evaluate the diagnostic features and clinical course, perinatal outcomes, and optimize the management of pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP).

Objectives of the study: To determine the clinical course of pregnancy, delivery, and perinatal outcome in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy; to evaluate the diagnostic features of intrahepatic cholestasis of pregnancy; to assess vitamin K levels and haematological markers of inflammation in case of intrahepatic cholestasis of pregnancy; to develop a diagnostic and management algorithm for pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Scientific novelty and originality. The study elucidated the evolution peculiarities of pregnancy, delivery and perinatal outcomes in women with ICP. The diagnostic features of intrahepatic cholestasis of pregnancy were investigated, as well as the level of vitamin K and haematological markers of inflammation in this group of pregnant women.

The important scientific problem solved in the paper aims to elucidate the clinical and evolutionary features of pregnancy and delivery in pregnant women with cholestasis gravidarum, as well as to highlight the features of diagnosis and management of the condition, on the basis of which the *Diagnostic and management algorithm for intrahepatic cholestasis of pregnancy* was developed, which includes the following compartments: clinical manifestations, diagnosis, treatment, and time limits of pregnancy resolution in pregnant women with ICP.

Theoretical significance. The thesis, through the results obtained, highlights and updates data related to the particularities of gestation, delivery, maternal clinical symptoms of intrahepatic cholestasis of pregnancy, as well as the level of vitamin K and hematological markers of inflammation in the condition.

Applicative value. Diagnostic peculiarities of intrahepatic cholestasis of pregnancy were highlighted. The level of vitamin K in women with ICP and the role of haematological markers of inflammation in ICP were assessed. An algorithm for the diagnosis and management of pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy was proposed.

Implementation of scientific results. The study results were implemented in the teaching process of the Department of Obstetrics and Gynecology of *Nicolae Testemitanu* PI SUMPh, as well as in the curative activity of the Institute of Mother and Child and *Gheorghe Paladi* Municipal Clinical Hospital.

LISTA ABREVIERILOR

AcB	acizi biliari
ACOG	Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor (American College of Obstetricians and Gynecologists)
ALT	alaninaminotransferază
APRI	indicele raportului aspartataminotransferazei la trombocite
AST	aspartataminotransferază
AUC	aria sub curbă (area under the curve)
BSEP	pompă de export a sărurilor biliare (bile salt export pump)
CIS	colestază intrahepatică de sarcină
COC	contraceptive orale combinate
FA	fosfatază alcalină
FC	fosfatidilcolină
FIB-4	scorul Fibrosis-4
FXR	receptorul X farnesoid (farnesoid X receptor)
GABA	acid gama-aminobutiric
GGT	gama-glutamyltransferază
HPLC	cromatografie de lichide de înaltă performanță (high-performance liquid chromatography)
i/m	intramuscular
i/v	intravenos
IMC	indicele masei corporale
IMSP	instituție medico-sanitară publică
INR	raportul internațional normalizat (international normalized ratio)
LA	lichid amniotic
MAF	moarte antenatală a fătului
MPV	volumul mediu al trombocitelor (mean platelet volume)
NLR	raportul dintre neutrofile și limfocite
NTCP	polipeptida cotransportatoare a taurocolatului de sodiu (sodium taurocholate cotransporting polypeptide)

PCr	proteina C reactivă
PLR	raportul dintre trombocite și limfocite
RCOG	Colegiul Regal de Obstetricieni și Ginecologi (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)
RCF	restricția de creștere fetală
RDW-CV	coeficientul de variație a indicelui de distribuție eritrocitară
RDW-SD	abaterea standard a indicelui de distribuție eritrocitară
ROC	caracteristica de funcționare a receptorului (receiver operating characteristics)
s.g.	săptămâni de gestație
SAMe	S-adenozil metionină
SCM	spital clinic municipal
SDR	sindromul de detresă respiratorie
Se	sensibilitate
Sp	specificitate
SVAIP	scală vizuală analogică a intensității pruritului cutanat
TFH	teste funcționale hepatice
UDCA	acid ursodeoxicolic (ursodeoxycholic acid)
vit.	vitamină
vs	versus

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Impactul patologiilor extragenitale asupra sănătății mamei și a fătului rămâne un aspect important în obstetrica contemporană. Afecțiunile hepatice și ale vezicii biliare sunt frecvent întâlnite la femeile însărcinate, complicând evoluția gravidității. Starea funcțională a ficatului suferă un șir de schimbări chiar și în timpul sarcinii fiziologice, ceea ce poate condiționa o susceptibilitate crescută la apariția afecțiunilor hepatice la unele femei.

Colestaza intrahepatică de sarcină (CIS), numită și „colestază gravidarum”, este o patologie hepatică colestatică, caracterizată prin prurit cutanat de diferită intensitate – de la ușor până la sever, care nu poate fi explicat prin alte motive, precum și prin prezența schimbărilor în testele funcționale hepatice (TFH) și/sau creșterea nivelului acizilor biliari (AcB) serici. În marea majoritate a cazurilor, colestaza gravidarum apare în al III-lea trimestru de sarcină și tinde să se reducă ușor în perioada postnatală [229]. Incidența CIS variază semnificativ, fiind influențată de factorii genetici, cei de mediu și de redistribuirea populației, fiind comună populațiilor multietnice [201]. În populația generală, frecvența colestazei de sarcină variază între 0,5% și 1,0% [190].

Etiologia colestazei intrahepatice de sarcină, patogeneza, precum și factorii ce condiționează apariția acestei afecțiuni rămân discutabile. Majoritatea cercetărilor științifice contemporane consacrate colestazei gravidarum se axează pe studierea cauzelor dezvoltării CIS, a potențialilor factori de risc, precum și pe managementul terapeutic și obstetrical al patologiei cercetate. Într-o serie de lucrări este apreciat rolul variabilității genetice, ceea ce ar putea determina susceptibilitatea către colestaza gravidarum [91]. Totodată, datele prezentate sunt controversate, necesitând studii suplimentare.

Colestaza intrahepatică de sarcină poate fi însoțită de complicații grave atât pentru mamă, cât și pentru făt. Unii autori consideră că colestaza intrahepatică de sarcină poate fi una dintre cauzele apariției complicațiilor în timpul nașterii. Rezultatele perinatale prezintă un interes clinic în conduita gestației și a nașterii la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS, ținând cont de posibilitatea nașterii premature, colorației lichidului amniotic cu meconiu, morții antenatale a fătului (MAF) și hemoragiilor postpartum. Conform opiniei lui Eriomina E. și colab., rata hemoragiilor postpartum coagulopatice la femeile cu CIS poate ajunge până la 20% [246, 249]. Totodată, crește rata pierderilor perinatale, ajungând la 35-44% conform unor studii; rata nașterilor

premature la gravidele cu CIS variază între 25-32%, ajungând până la 60%; însă datele prezentate sunt controversate [173, 176, 197, 247]. Până în prezent nu a fost încă dovedită corelația prognosticului fetal cu severitatea semnelor și simptomelor clinice materne, deci sunt necesare studii suplimentare, axate pe aprecierea severității colestazei intrahepatice de sarcină [36]. Prin impactul său asupra morbidității materne și perinatale, colestaza gravidarum constituie o provocare pentru obstetrica contemporană și determină necesitatea unor studii aprofundate cu scop de elucidare a tuturor problemelor pe care le creează.

În ultimul deceniu, unii cercetători au evidențiat rolul markerilor hematologici de inflamație (raportul dintre neutrofile și limfocite – NLR, raportul dintre trombocite și limfocite – PLR, volumul mediu al trombocitelor – MPV, indicele de distribuție a eritrocitelor: abaterea standard a indicelui de distribuție eritrocitară – RDW-SD, coeficientul de variație a indicelui de distribuție eritrocitară – RDW-CV) în colestaza intrahepatică de sarcină, însă rezultatele prezentate sunt controversate [39]. Rămâne discutabilă aplicarea markerilor hematologici de inflamație în practica aprecierii severității și a stadiului CIS.

Totodată, până în prezent rămâne discutabil rolul vitaminei K în patogeneza complicațiilor colestazei gravidarum, ținând cont de posibila steatoree și malabsorbție a vitaminelor liposolubile în CIS. Astfel, hipovitaminoza K ar putea duce la hemoragii coagulopatică printre femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS. Este cunoscută importanța efectuării TFH pentru evaluarea sindromului citolitic, hepatopriv, colestatic și imunosupresiv în diagnosticul și monitorizarea în dinamică a patologiilor hepatice. Însă, pentru aprecierea formei colestazei intrahepatice de sarcină și predicția evoluției clinice sunt necesare studii suplimentare, axate pe cercetarea modificărilor TFH în cazul CIS.

În pofida progresului obținut în identificarea cazurilor de CIS, nu există încă un consens privind managementul patologiei cercetate și momentul oportun de rezolvare a sarcinii la pacientele cu CIS. Colegiul Regal de Obstetricieni și Ginecologi (RCOG) menționează că nu există suficiente cercetări care ar stabili doza optimă de acid ursodeoxicolic și necesitatea administrării vit. K, sol. de dexametazonă și rifampicinei în tratamentul colestazei gravidarum [190].

Prin urmare, pentru o prezentare de ansamblu a acestei stări patologice, este important de a lua în considerare toate aspectele legate de studierea particularităților clinico-evolutive, biochimice, de aprecierea severității CIS pentru a putea elabora un algoritm individualizat de tratament al patologiei cercetate, cu aprecierea momentului oportun de rezolvare a sarcinii la

femeile cu CIS. Studiul realizat va contribui la revizuirea atitudinii față de gravidele cu coleastă gravidarum. Ca rezultat a fost elaborat un algoritm de diagnostic și conduita al gestantelor cu coleastă intrahepatică de sarcină, util pentru aplicare în practica clinică.

Scopul studiului

Scopul cercetării efectuate constă în evaluarea particularităților de diagnostic și de evoluție clinică a sarcinii și nașterii, a rezultatelor perinatale și optimizarea conduitei gravidelor cu coleastă intrahepatică de sarcină.

Obiective:

1. Studiarea evoluției sarcinii, nașterii și a rezultatelor perinatale la femeile cu coleastă intrahepatică de sarcină;
2. Evaluarea particularităților de diagnostic al colestazei intrahepatice de sarcină;
3. Aprecierea nivelului vitaminei K și al markerilor hematologici de inflamație în evoluția colestazei intrahepatice de sarcină;
4. Elaborarea algoritmului de diagnostic și de conduită a gestantelor cu coleastă intrahepatică de sarcină.

Metodologia generală a cercetării. Cercetarea a fost organizată și realizată în baza Departamentului Obstetrică și Ginecologie din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*, în secțiile clinice ale centrelor perinatologice din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului și IMSP Spitalul Clinic Municipal *Gheorghe Paladi* din Republica Moldova, cu permisiunea administrației instituțiilor respective pentru colectarea și prelucrarea datelor primare, în perioada 2020-2022. Proiectul de cercetare a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF *Nicolae Testemițanu* (proces-verbal nr. 46 din 28.02.2020). Totodată, protocolul studiului a fost înregistrat în baza internațională de date International Standard Randomised Controlled Trial Number cu numărul de înregistrare ISRCTN21187408 (<https://doi.org/10.1186/ISRCTN21187408>).

Noutatea științifică a rezultatelor obținute. Studiul efectuat a elucidat particularitățile de diagnostic, evoluția sarcinii și a nașterii și rezultatele perinatale la gestantele cu coleastă intrahepatică de sarcină. Au fost stabiliți factorii predispozanți pentru dezvoltarea patologiei cercetate, precum și prezența comorbidităților la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS. În cadrul studiului realizat au fost apreciate sensibilitatea și specificitatea testelor funcționale hepatice, aplicate femeilor cu coleastă gravidarum, precum și nivelele serice ale vitaminei K și

ale markerilor hematologici de inflamație. Totodată, a fost elaborată scala vizuală analogică a intensității pruritului cutanat (SVAIP). În baza rezultatelor obținute a fost propus un algoritm de diagnostic și de conduită al colestazei intrahepatice de sarcină.

Problema științifică importantă soluționată în lucrare vizează elucidarea particularităților clinico-evolutive ale sarcinii și nașterii la gestantele cu colestază gravidarum, precum și evidențierea particularităților de diagnostic și de management al patologiei cercetate, în baza căreia a fost elaborat *Algoritmul de diagnostic și de conduită al colestazei intrahepatice de sarcină*, care include următoarele compartimente: manifestările clinice, diagnosticul, tratamentul și termenele de rezolvare a sarcinii la gravidele cu CIS.

Importanța teoretică a tezei. Prin rezultatele obținute în urma studiului a fost adusă o contribuție științifică în determinarea unor noi particularități ale evoluției gravidității și nașterii la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină. Totodată, au fost evidențiate particularitățile de diagnostic ale patologiei cercetate, au fost elucidați markerii biochimici și hematologici cruciali în diagnosticul și managementul cazurilor complicate prin CIS. A fost elaborat un algoritm de diagnostic și de conduită al colestazei gravidarum.

Valoarea aplicativă a lucrării. Cercetările efectuate evidențiază particularitățile de diagnostic și de evoluție a sarcinii și a nașterii la gravidele cu colestază intrahepatică de sarcină, ceea ce a permis elucidarea unor noi aspecte în managementul cazurilor de CIS. Rezultatele obținute demonstrează o rată crescută a hipovitaminozei K în rândul femeilor cu colestază gravidarum, precum și o creștere semnificativă a unor markeri hematologici de inflamație.

În baza studiului realizat a fost propus *Algoritmul de diagnostic și de conduită al colestazei intrahepatice de sarcină*, care poate fi recomandat pentru activitatea practică a medicilor-specialiști din domeniile: obstetrică și ginecologie, hepatologie, medicină de familie ai Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*.

Implementarea rezultatelor științifice:

1. Principalele rezultate ale cercetării sunt aplicate în procesul didactic al Disciplinei de Obstetrică și ginecologie în IP USMF *Nicolae Testemițanu* (Anexele 7, 8).
2. În baza studiului au fost înregistrate șase acte de implementare, care au fost aplicate în procesul științifico-practic al IMSP Institutul Mamei și Copilului și în IMSP Spitalul Clinic Municipal *Gheorghe Paladi* (Anexele 7, 8).

Aprobarea rezultatelor științifice. Principiile de bază ale cercetării au fost raportate și discutate în cadrul forurilor științifice naționale și internaționale (Anexa 10):

- XXI Всероссийский образовательный форум *Мать и Дитя*. Moscova, Federația Rusă, 28-30 septembrie 2020

- Congresul consacrat aniversării a 75 de ani de la fondarea USMF *Nicolae Testemițanu*. Chișinău, Republica Moldova, 20-23 octombrie 2020

- Zilele Medicale *Vasile Dobrovici*. România, Iași, 26-28 noiembrie 2020

- 17th International and 59th Polish Conference *Juvenes Pro Medicina* 2021. Lodz, Polonia, 14-16 mai 2021

- Twins Congress – the Joint 5th World Congress on Twin Pregnancy – a Global Perspective and the 17th Congress of the International Society on Twins Studies (ISTS). Beijing, China, 4-6 iunie 2021

- Congresul Național pentru Studenți și Tineri Medici *KronMed*. Brașov, România, 25-28 noiembrie 2021

- Zilele Medicale *Vasile Dobrovici*. Iași, România, 5-7 mai 2022

- International Congress for Students, Young Doctors and Pharmacists *MARISIENSIS*. Târgu Mureș, România, 4–8 mai 2022

- XXVIII European congress of perinatal medicine. Lisabona, Portugalia, 22-25 iunie 2022

- Conferința Științifică Anuală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*. Chișinău, Republica Moldova, 19-21 octombrie 2022

- Consfăturile comune ale medicilor obstetricieni-ginecologi, neonatologi, pediatri. Chișinău, Republica Moldova, 28 octombrie 2022.

- BIRTH Congress, 7-th Edition. Milano, Italia, 7-10 decembrie 2022

Publicații. La subiectul tezei au fost publicate 11 articole științifice, inclusiv 6 publicații în ediții recenzate. De asemenea, au fost publicate 11 teze, 4 postere, 8 certificate de inovator, obținute 2 adeverințe privind înscrierea obiectelor dreptului de autor și ale drepturilor conexe (Anexa 9).

Sumarul compartimentelor tezei. Lucrarea este expusă pe 124 de pagini; include 25 de figuri, 2 formule, 11 tabele și 10 anexe; constă din introducere, 5 capitole, concluzii generale,

recomandări practice, adnotare în limbile română, rusă, engleză și indice bibliografic cu 255 de referințe.

În **Introducere** este argumentată actualitatea temei de cercetare, sunt formulate scopul și obiectivele studiului, inovația științifică a rezultatelor obținute, semnificația teoretică, valoarea aplicativă a rezultatelor cercetării și aprobarea acestora.

Analiza datelor din literatura de specialitate confirmă necesitatea cercetărilor științifice în scopul evidențierii particularităților de diagnostic și de conduită optimă a cazurilor de coleastăz intrahepatică de sarcină, care ar îmbunătăți prognosticul și rezultatele materno-fetale legate de posibilele complicații ale patologiei abordate.

Problema științifică importantă soluționată în lucrare constă în studierea particularităților de diagnostic și de evoluție a sarcinii și a nașterii la femeile cu coleastăz intrahepatică de sarcină, precum și în elaborarea unui algoritm de diagnostic și de conduită a gravidelor cu CIS.

Capitolul 1 – **Evoluția gravidității și a nașterii la femeile diagnosticate cu coleastăz intrahepatică de sarcină** (revizuirea literaturii) – a inclus sinteza datelor din literatura de specialitate cu referire la gestație și naștere la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS.

Colestaza intrahepatică de sarcină este o problemă medicală actuală în obstetrica contemporană, fiind subestimată și puțin studiată. Incidența și prevalența CIS variază semnificativ la nivel global, fiind raportată o valoare de aproximativ 0,5–1,0% în populația generală. Totodată, se atestă o tendință de creștere a incidenței CIS printre gravidele cu sarcini gemelare, comparativ cu cele monofetale, precum și printre gestantele cu vârsta peste 35 de ani.

Elucidarea particularităților de diagnostic și de tratament al colestezei intrahepatice de sarcină rămâne actuală, ținând cont de controversese existente în literatura de specialitate. De asemenea, rămâne actuală necesitatea administrării unor medicamente în cazul CIS, precum și determinarea dozelor optime ale acestora. Tratamentul colestezei gravidarum este esențial și trebuie inițiat imediat după stabilirea diagnosticului, având în vedere riscurile și complicațiile posibile ale acestei patologii și impactul lor asupra sănătății materno-fetale.

În capitolul 2 – **Material și metode de cercetare** – sunt descrise: metodologia generală de cercetare, caracteristica și metodele de examinare, criteriile de includere și de excludere în/din loturile de studiu, metodele de evaluare statistică a rezultatelor obținute. Sunt prezentate etapele cercetării, precum și metodele clinice de investigație aplicate în studiul desfășurat.

Studiul prospectiv a fost realizat în baza avizului favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* (proces-verbal nr. 3 din 22.05.2020) și al conducătorilor instituțiilor medicale. Studiul științific a fost unul de cohortă. Cercetarea a fost efectuată prin studierea documentației medicale (fișa de observație obstetricală, fișa nou-născutului), prin examene clinico-instrumentale (metoda de chestionare, aprecierea intensității pruritului cutanat aplicând scala vizuală analogică a intensității pruritului cutanat, precum și scala Ribalta, aprecierea nou-născutului după naștere conform scorului Apgar), examen de laborator (analiza generală și cea biochimică a sângelui, aprecierea nivelului vit. K și al markerilor hematologici de inflamație).

Procesarea datelor primare a fost efectuată cu programele Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21, MedCalc și GraphPad, cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Am utilizat metoda χ^2 cu corecția lui Yates pentru compararea variabilelor discrete; testul „t” pentru evaluarea diferenței statistice dintre două medii; au fost calculați riscul relativ (RR) și intervalul de încredere (ÎÎ). Totodată, pentru aprecierea sensibilității și a specificității în examinarea eficienței modelului a fost utilizată curba ROC (Receiver Operating Characteristics).

Capitolul 3 – *Particularitățile evoluției sarcinii, a nașterii și rezultatele perinatale la femeile cu coleastăză intrahepatică de sarcină* – reflectă datele studiului prospectiv efectuat în perioada 2020-2022. Cercetarea clinică a vizat analiza unui șir de parametri cu influență asupra evoluției sarcinii, a nașterii și a rezultatelor perinatale la femeile cu coleastăză intrahepatică de sarcină. Au fost reflectate rezultatele cercetării privind datele generale despre participantele în studiu, anamneza somatică și obstetrical-ginecologică. Totodată, au fost evaluate aspectele clinice de evoluție a sarcinii și nașterii la gravidele cu CIS; caracterul complicațiilor; datele despre starea nou-născuților, cu evidențierea unor noi aspecte privind rezultatele materno-fetale legate de patologia cercetată.

Capitolul 4 – *Particularitățile de diagnostic al coleastăzei intrahepatice de sarcină* – cuprinde datele studiului prospectiv efectuat în anii 2020-2022. Studiul a avut ca scop evaluarea și analiza particularităților de diagnostic și de tratament al coleastăzei intrahepatice de sarcină, optimizarea conduitei sarcinii și a nașterii la gravidele cu CIS. Au fost analizate datele analizelor de laborator, cum ar fi analiza generală de sânge, cu aprecierea nivelului markerilor hematologici de inflamație, analiza biochimică a sângelui, precum și aprecierea nivelului vit. K la femeile

incluse în studiu. Totodată, a fost apreciată intensitatea pruritului cutanat la gestantele cu CIS cu ajutorul a două scale propuse în cercetare.

Capitolul 5 – *Evaluarea evoluției gravidității și nașterii la gestantele diagnosticate cu coleastă intrahepatică de sarcină* – a inclus sinteza rezultatelor obținute în urma cercetării, precum și datelor din literatura de specialitate cu referire la gestație cu CIS. Analizând datele obținute în urma studiului, precum și în baza datelor din literatură, a fost elaborat *Algoritmul de diagnostic și de conduită al colestazei intrahepatice de sarcină*.

Rezultatele propriului studiu au fost comparate cu datele din literatura de specialitate autohtonă și din cea străină, sintetizând rezultatele obținute și formulând concluzii și recomandări practice. Bibliografia cuprinde 255 de referințe.

Cuvinte-cheie: coleastă intrahepatică de sarcină, sarcină, naștere, rezultate perinatale, diagnostic.

1. EVOLUȚIA GRAVIDITĂȚII ȘI A NAȘTERII LA FEMEILE DIAGNOSTICATE CU COLESTAZĂ INTRAHEPATICĂ DE SARCINĂ

1.1. Definiție, date epidemiologice și particularități clinico-evolutive ale colestazei intrahepatice de sarcină

Colestaza intrahepatică de sarcină reprezintă o patologie hepatică colestatică asociată sarcinii, caracterizată prin elevarea nivelurilor rezultatelor testelor funcționale hepatice și/sau ridicarea valorilor acizilor biliari, în prezența pruritului cutanat care nu poate fi explicat prin alte motive. Această patologie are și alte denumiri: colestază gravidarum, hepatoză colestatică a gravidelor, prurigo gravidarum, icter idiopatic al gravidelor [229].

Din punct de vedere istoric, simptomele CIS au fost descrise pentru prima dată în anul 1883 de către F. Alfred, însă evoluția clinică a patologiei a fost descrisă mai detaliat abia în 1954 de către A. Svanborg și L. Torling. În 1965 s-a depistat creșterea nivelului acizilor biliari serici la gravidele care au prezentat prurit cutanat în al treilea trimestru de sarcină, comparativ cu femeile din grupul de control, care nu au avut acest simptom. Însă, posibilitatea unor rezultate perinatale nefavorabile legate de CIS a fost descrisă în anul 1967 de către cercetătorul danez P. Friedlaender, care a sugerat că riscurile fetale ar putea crește semnificativ în cazul patologiei date. Un deceniu mai târziu, cercetătorul finlandez T. Laatikainen a raportat creșterea semnificativă a deceselor intrauterine ale fătului asociate cu colestaza gravidarum, însă studiul prezentat a fost efectuat într-o populație finlandeză pe o cohortă mică. Spre anii 1990, a crescut interesul cercetătorilor față de mecanismul producerii decesului intrauterin al fătului în sarcinile colestatice, deși mecanismul cauzal al acestuia a rămas necunoscut în mare parte. Abia în ultimii ani autorii au raportat date obținute în studiile de cohortă mai mari și au început să apară primele rezultate ale studiilor prospective, care descriu potențialele mecanisme de apariție a rezultatelor perinatale nefavorabile legate de CIS [201].

Studiile recente sugerează că incidența CIS constituie aproximativ 0,5–1,0% în populația globală, deși incidența variază în funcție de etnie și de distribuția geografică (*tabelul 1*). O prevalență înaltă a colestazei intrahepatice de sarcină se atestă în America de Sud, în special în Chile, cu o incidență raportată de 12,6–22,1%, în funcție de etnie, având rate mai mari la femeile de origine indiană araucaniană. Totodată, în studiile recente se raportează o incidență a CIS în

Chile de 4,7–6,5%, cifre ce pot fi explicate prin faptul că au fost modificate criteriile de diagnostic ale patologiei date [76]. Incidența CIS în SUA este de aproximativ 0,3%, însă aceste date sunt bazate pe un număr mic de studii. În același timp, studiul recent efectuat într-o populație latină din sudul Californiei a determinat o prevalență de 5,6% a CIS în acest grup etnic, ceea ce este considerabil mai mult decât a fost raportat anterior [229, 251].

În țările europene, în urma numeroaselor studii, s-a determinat că colestaza intrahepatică de sarcină complică în medie 0,5–1% din sarcini. Această patologie are o rată mai mare în Finlanda, Suedia și Portugalia, unde incidența CIS variază între 1% și 2%. Datele prezentate pot fi comparate cu cele din Franța, unde a fost raportată o prevalență a colestazei gravidarum de aproximativ 0,2% [201]. În același timp, un studiu efectuat în Birminghamul de Sud din Marea Britanie a raportat o incidență totală de 0,7% a patologiei cercetate [38]. În urma studiului dat a fost descoperită o incidență semnificativ mai mare a CIS la femeile asiatice de origine pakistaneză (1,46%) și indiană (1,40%), care locuiesc în această regiune. În China, este raportată o incidență a colestazei gravidarum de 2,3–6,0%, cifre comparabile cu datele din Chile [56]. O analiză retrospectivă de audit clinic, efectuată în Australia, pe un eșantion de 43.557 de sarcini a raportat o prevalență generală a CIS de 0,7% (319 cazuri). De asemenea, în acest studiu rata colestazei gravidarum a variat în funcție de etnie: 53,6% din cazurile de CIS s-au înregistrat la femei cauziene și 22,6% cazuri la femei de etnia sud-asiatică [107].

Tabelul 1. Prevalența CIS raportată în diferite țări ale lumii [201]

Țara	Prevalența (%)	Țara	Prevalența (%)
Australia	0,2-1,5	India	0,08
Bolivia	9,2	Italia	0,96-1
Canada	0,07	Polonia	1,5
Chile	4,7-6,5	Portugalia	1
China	2,3-6,0	Suedia	1-1,5
Finlanda	0,54-1,1	SUA	0,32
Franța	0,2-0,53	Marea Britania	0,7

În populația generală, o incidență mai mare a afecțiunii cercetate se observă în sarcinile gemelare, comparativ cu cele monofetale (2,1% versus 0,3%) [55]. Totodată, crește rata CIS apărute în urma administrării preparatelor indicate în protocoalele de fertilizare in vitro (2,7%) [9, 132, 163, 185]. Unii autori sugerează că colestaza gravidarum mai des afectează femeile cu vârsta peste 35 de ani [16, 56, 164]. Însă, un studiu recent efectuat de M. Guszczynska-Losy și coaut.

(2020) a raportat o vârstă medie de 30 de ani a gravidelor cu CIS [124]. Infecția cu virusul hepatitei C este considerată de unii autori ca factor de risc pentru dezvoltarea CIS și poate fi asociată cu debutul timpuriu al patologiei [163, 185, 229]. Alți autori nu au depistat vreo diferență în incidența prezenței virusului hepatitei C printre gestantele cu colestază gravidarum, comparativ cu grupul de control [126]. Totodată, studiile efectuate au demonstrat prezența unui risc crescut pentru dezvoltarea CIS în rândul femeilor gravide infectate cu virusul hepatitei B [9, 135].

În literatura de specialitate există date care sugerează creșterea ratei apariției colestazei gravidarum la femeile care au folosit contraceptive orale combinate (COC) pe parcursul vieții [109]. Un studiu efectuat recent pe o cohortă largă a determinat că unele medicamente, precum omeprazolul, lansoprazolul și amoxicilina, pot majora riscul apariției CIS [242]. Totodată, autorii sugerează că, în populația generală, afectarea ficatului prin medicamente constituie 10% din numărul total de reacții adverse medicamentoase [20]. Datele literaturii de specialitate denotă că în 80-86% cazuri diagnosticul de CIS este stabilit după termenul de 30 săptămâni de gestație (s.g.) [200]. Însă, Stulic M. și colab. (2019) au raportat cazuri de debut timpuriu al patologiei cercetate, începând cu a 11-a s.g. [209]. Este de menționat că CIS are o rată de recurență în următoarele sarcini, însă severitatea patologiei nu poate fi prognozată în conformitate cu cursul sarcinii precedente [56, 132].

Pruritul cutanat, simptomul principal al CIS, este definit ca senzație neplăcută subiectivă, care provoacă dorința de grataj. Cel mai adesea, pruritul apare în trimestrul III de sarcină și în majoritatea cazurilor cedează în scurt timp după naștere [23, 78]. Totodată, autorii menționează că, în populația generală, femeile gravide prezintă prurit cutanat în 23-25% cazuri [168, 185, 212]. Oeda S. și colab. (2018) raportează o prevalență a pruritului cutanat de 40% în cazul patologiei hepatice asociate la femeile negravidă [170]. În colestaza gravidarum, pruritul cutanat debutează în mod tipic pe palme și tălpi și nu este asociat cu erupții cutanate specifice [36]. Majoritatea pacienților acuză intensificarea dorinței de grataj în timpul nopții, pruritul devinând chinuitor și deseori provocând insomnie [23, 109, 162]. Pruritul cutanat de orice intensitate afectează calitatea vieții gravidei și duce la apariția anxietății și a depresiei [79, 113, 174]. Legătura dintre debutul pruritului cutanat și modificările în TFH în prezent nu este cunoscută pe deplin. Autorii au raportat că pruritul poate fi prezent fie înainte, fie după apariția schimbărilor în TFH, ceea ce poate reflecta natura eterogenă a CIS [79, 185].

Icterul este un simptom rar întâlnit în CIS, afectând aproximativ 14-25% din gestantele cu această patologie [56]. Însă, unii autori sugerează că icterului în colestaza gravidarum se numără printre simptomele principale, având o incidență de până la 75% [251]. Totodată, alți autori au raportat o incidență a icterului <1% printre femeile cu CIS [8, 82], astfel datele prezentate fiind controversate. Chiar dacă icterul apare, de obicei el este moderat, valorile bilirubinei rar depășind 100 $\mu\text{mol/l}$ [228]. Spre deosebire de pruritul cutanat, icterul nu este un simptom tipic al CIS și nu se agravează odată cu avansarea sarcinii [89]. Totodată, în cazul în care icterul apare, acesta debutează cu 1-4 săptămâni mai târziu decât simptomul principal al patologiei cercetate [164, 180].

Simptomele constituționale, precum anorexia, slăbiciunile generale și durerea abdominală, pot fi prezente la gestantele cu CIS [8]. Unele gravide cu CIS pot scădea în greutate din cauza simptomelor enumerate [244]. Printre simptomele rar întâlnite a fost raportată posibilitatea apariției steatoreii, a colorației palide a maselor fecale și a colorației brune a urinei la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS [89, 251]. Autorii consideră că steatoreea este asociată cu un risc crescut de hemoragie postpartum ca rezultat al malabsorbției vitaminei K, însă numărul cazurilor de steatoree raportate este nesemnificativ, fiind necesare studii suplimentare [2, 13, 166].

În literatura de specialitate, datele cu privire la existența riscului fetal asociat cu CIS sunt controversate [10]. Există un șir de rapoarte privind riscurile fetale legate de patologia cercetată, deși majoritatea studiilor nu au loturi suficient de mari pentru a face concluzii exacte despre frecvența și natura complicațiilor fetale [110]. Un studiu publicat recent menționează factorii de risc pentru complicații fetale asociate colestazei gravidarum, și anume: debutul timpuriu al CIS și infecția concomitentă cu hepatita B [73, 77]. Mulți autori sugerează existența corelației între nivelul TFH și rezultatele perinatale, totodată au fost raportate rate mai mari ale complicațiilor fetale la gravidele cu icter comparativ cu cele cu prurit ca simptom unic al CIS [166]. Acizii biliari, ca markeri predictivi ai riscului fetal, au fost apreciați în mai multe studii, însă acestea au implicat un număr mic de cazuri. În afară de rezultatele perinatale nefavorabile, există și impactul asupra sănătății metabolice a copiilor născuți de la mame diagnosticate cu colestază intrahepatică în timpul sarcinii, ceea ce indică un efect de „programare *in utero*” din cauza expunerii fătului la nivele crescute de AcB [132].

Studiile efectuate au arătat că există o creștere de 1-2% a riscului de naștere prematură, asfixie/hipoxie fetală sau lichid amniotic (LA) cu meconiu și/sau colorație cu meconiu a placentei și a membranelor amniotice pentru creșterea fiecărei unități de $\mu\text{mol/l}$ de acizi biliari serici materni

[68, 109, 116, 132]. În conformitate cu datele acestor studii, nu a fost raportată majorarea rezultatelor perinatale nefavorabile în cazul în care nivelul AcB a fost sub 40 $\mu\text{mol/l}$, ceea ce le-a permis autorilor să concluzioneze că nu există un risc înalt pentru făt în cazurile de CIS ușoară. Aceste date se corelează cu rezultatele altor studii mai mici desfășurate în populațiile finlandeze și ale Americii Latine [109, 161].

Incidența prezenței lichidului amniotic cu meconiu constituie aproximativ 12% din numărul total de sarcini, deși este considerată a fi un semn al detresei fetale [175]. În literatura de specialitate există opinii controversate în ceea ce privește rata LA meconial la femeile cu colestază gravidarum. Totodată, unele studii raportează că, în sarcinile complicate cu moarte antenatală a fătului (MAF), lichidul amniotic meconial este raportat în circa 100% cazuri [68, 109, 166]. Unii autori sugerează că frecvența apariției colorației cu meconiu a lichidului amniotic se corelează cu valorile AcB serici materni, având o interdependență pozitivă [110, 213]. Totodată, studiile care evidențiază implicarea AcB în etiologia apariției meconiului în LA au fost efectuate pe ovine gestante, cărora le-a fost administrat un acid biliar primar, iar ca rezultat, sarcinile date s-au complicat cu prezența meconiului în lichidul amniotic. Însă, mecanismul prin care AcB provoacă acest efect nu este pe deplin cunoscut [240]. Se consideră că AcB cresc motilitatea colonului fătului, ceea ce poate explica prezența meconiului în lichidului amniotic, deși acest proces poate fi un efect secundar al toxicității AcB [95, 213].

Monitorizarea electronică fetală se recomandă pentru toate sarcinile cu risc crescut, fiind un instrument disponibil și simplu în utilizare [4, 5]. Se acumulează dovezi privind apariția aritmiilor la făt, asociate cu colestaza gravidarum, care pot fi provocate de efectele posibile ale AcB asupra ritmului cardiac fetal [116, 137, 176, 189]. Autorii au raportat prezența anomaliilor în traseul cardiotocografic ante- și intrapartum, asociate cu CIS, incluzând variabilitatea scăzută a ritmului cardiac fetal, tahicardia și bradicardia fetală. S. Al Inizi și coaut., într-un raport de caz (2006), au descris tahiaritmia fetală (220-230 bătăi pe minut), care a dus la flutter atrial în timpul travaliului la 37 săptămâni de gestație [43]. În literatura de specialitate au fost prezentate rapoarte de caz de aritmii cardiace la feți depistate antenatal, inclusiv tahicardie supraventriculară rezistentă la medicamente și tahicardie supraventriculară refractară [43, 45, 109, 194]. Studiile efectuate pe cardiomiocite individuale ale șobolanilor tratați cu AcB, atât conjugați, cât și neconjugați, au demonstrat micșorarea ratei contracțiilor cardiomiocitelor, care însă a fost reversibilă. Cu toate acestea, după tratarea cu acid taurocolic, celulele cardiace pierd abilitatea de a se contracta sincron,

se înregistrează un flux anormal al calciului, ceea ce a impus autorii să sugereze că nivelele crescute ale acizilor biliari pot cauza aritmii la făt [131].

Conform datelor din literatură, nașterea prematură cauzează aproximativ o jumătate din decesele perinatale [28, 29, 35]. Așadar, impactul nașterii premature asupra sănătății nou-născuților nu poate fi ignorat. R. Reid și coaut. au raportat creșterea incidenței nașterilor premature până la 36% la femeile cu colestază gravidarum, însă un studiu mai recent, efectuat de M.M. Saleh și coaut., a raportat o rată a nașterilor premature de circa 44% la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS [166, 186, 191]. Unii autori sugerează prezența corelației între nivelul AcB serici materni și rata nașterilor premature la gestantele diagnosticate cu colestază gravidarum. Rata acestei complicații a fost semnificativ mai mare la gravidele cu CIS cu valori ale AcB >40 μmol/l [114]. Însă, la pacientele cu nivelul AcB <20 μmol/l, creșterea ratei nașterilor premature nu s-a înregistrat [228]. În experiment, studiile efectuate pe rozătoare au arătat că miometrul șobolanului negravid răspunde la administrarea acidului colic prin creșterea contractilității, iar administrarea acestui acid biliar ovinelor sporește incidența nașterii premature spontane [131]. Așadar, s-a presupus că miometrul pacientelor afectate de CIS poate fi mai sensibil la efectele oxitocinei [151, 213].

Unele studii au arătat că numărul cazurilor de naștere a copiilor cu masă mică pentru vârsta de gestație nu crește semnificativ în cazul CIS [166, 229]. Alte studii au raportat o masă mai mică a copiilor născuți de mame cu colestază gravidarum, fapt ce nu era cauzat de restricția de creștere intrauterină a fătului [10, 136, 176]. Mai mult decât atât, apariția timpurie a CIS este asociată cu o masă mai mică la naștere, comparativ cu cazurile de CIS apărute tardiv [147]. Totodată, un studiu efectuat recent a evidențiat faptul că masa copiilor născuți de la mame cu CIS severă este mai mică, comparativ cu cei născuți de la mame cu formă ușoară a afecțiunii date [76]. Studii recente raportează că majoritatea nașterilor premature sunt iatrogene, ceea ce reflectă practica relativ frecventă de a induce în mod electiv nașterea la pacientele cu CIS la termenul de aproximativ 37 săptămâni de sarcină cu scopul de a reduce riscul complicațiilor fetale. Însă, există controverse legate de faptul dacă abordarea sus-numită poate implica un risc crescut de morbiditate fetală [109].

Studiile au arătat că există un risc crescut de sindrom de detresă respiratorie (SDR) la făt, fie în cazuri de inducere a travaliului, fie în cazuri rezolvate prin operație cezariană, indiferent de termenul de gestație [7, 182]. De asemenea, există unele date care sugerează că SDR neonatal în

CIS poate fi o consecință a procesului patologic al afecțiunii cercetate [240]. O serie de studii recente au raportat o asociere între colestaza gravidarum la gestante și SDR la trei sugari care s-au născut între 36 și 37 s.g. cu indicatori buni de maturitate pulmonară, LA curat, culturi negative în sânge, urină și lichidul cefalorahidian. În consecință, autorii au sugerat că dezvoltarea SDR este o consecință directă a CIS în aceste cazuri. Studiile efectuate pe animale au arătat că acizii biliari provoacă pneumonie chimică severă și edem pulmonar [240]. Astfel, introducerea intratraheală a acizilor biliari la iepuri a provocat atelectazie, infiltrație eozinofilică, boala membranelor hialine, care pot fi reversibile prin administrarea surfactantului [182]. Cercetările ulterioare au lansat ipoteza că nivelul crescut al acizilor biliari în circulația fetală cauzează o acțiune reversibilă a fosfolipazei A2, care, la rândul său, provoacă dezagregarea fosfatidilcolinei și insuficiența de surfactant [108]. În studiile următoare s-a constatat că SDR afectează 28,6% din nou-născuții proveniți din sarcini colestatice, totodată s-au depistat nivele ridicate de AcB în lichidul bronhoalveolar la 10 sugari cu SDR [49, 238, 239].

O altă componentă majoră a rezultatelor perinatale nefavorabile în colestaza gravidarum este decesul intrauterin al fătului. Unii cercetători au înregistrat o rată a mortalității fetale intrauterine de circa 7% în sarcinile complicate cu CIS [95]. În studiile mai recente, rata s-a micșorat până la 3,5%, iar fenomenul dat poate fi explicat prin aplicarea managementului activ al colestazei gravidarum [91]. În literatura de specialitate există dovezi ce demonstrează că în patologia cercetată numărul deceselor antenatale tinde să crească la termenul de 37-39 săptămâni de gestație [190]. Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de moarte antenatală a fătului la termenul de 31-32 s.g. [151]. Cum a fost menționat anterior, A. Galntz a arătat în studiul său sporirea riscului de apariție a complicațiilor fetale odată cu creșterea nivelului AcB serici materni [114]. Totodată, același studiu a raportat MAF la o gravidă cu un nivel al AcB serici materni de 27 $\mu\text{mol/l}$. Au fost înregistrate cazuri de deces antenatal al fătului la 39 s.g., cu nivelul AcB serici materni de 15 $\mu\text{mol/l}$ și, respectiv, 21 $\mu\text{mol/l}$ [114]. La autopsie, majoritatea copiilor decedați antenatal nu aveau semne de insuficiență placentară cronică, însă erau prezente semne de hipoxie acută [76, 179]. În literatura de specialitate există date care sugerează că majoritatea complicațiilor obstetricale, precum și a patologiilor extragenitale, prezente la gravidă pot să se complice cu afectarea placentei și a anexelor fetale, rezultând decesul antenatal al fătului [1, 3, 6, 21]. Aceste date ilustrează existența dificultăților clinice în stabilirea managementului patologiei cercetate și a timpului optim de rezolvare a gravidității la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS.

1.2. Conceptul modern privind etiopatogenia colestatizei intrahepatice de sarcină

Etiopatogenia colestatizei intrahepatice de sarcină este multifactorială, implicând factori genetici, hormonal și de mediu. Manifestările funcționale ale colestatizei sunt condiționate de scăderea fluxului canalicular de bilă, de micșorarea excreției hepatice a apei și a anionilor organici. Printre manifestările morfologice se numără acumularea bilei în hepatocite și în tractul biliar. Clinico-patogenetic, colestaza este însoțită de reținerea și acumularea componentelor biliare, precum bilirubina, acizii biliari și fosfataza alcalină în serul sangvin [244]. Pentru înțelegerea mecanismului etiopatogenetic al patologiei cercetate, este necesar să acordăm atenție homeostazei normale a sistemului hepatocelular. Procesul de formare a bilei este crucial în metabolismul hepatic, contribuind la absorbția lipidelor din lumenul intestinal, de asemenea fiind o cale excretoare importantă pentru mulți compuși exogeni și endogeni. Acest proces se datorează unui mecanism bine ajustat, care include o serie de proteine celulare, acționând ca pompe de transport pentru diferite substanțe [18].

Acizii biliari, componentele principale ale bilei, sunt sintetizați în ficat și constituie produsul final al catabolismului colesterolului. Sinteza AcB se datorează unei căi enzimice implicând cel puțin 17 enzime, care acționează în mai multe etape [91]. Etapa inițială a sintezei este regulată de enzima CYP7A1 a citocromului P450, prin mecanismul de 7-alfa hidroxilare a colesterolului. Excreția sărurilor biliare este un proces ATP-dependent, caracterizat prin exportul de molecule din hepatocite în canaliculele biliare, împotriva gradientului de concentrație, prin intermediul unei pompe de export a sărurilor biliare (BSEP – bile salt export pump, cunoscută și sub denumirea de ABCB11). Produsele finale ale metabolismului hepatic al colesterolului sunt acizii biliari primari: acidul colic și acidul chenodeoxicolic, care în urma conjugării cu glicina sau taurina nu pot penetra membranele celulare [155].

În afară de AcB înșiși, pentru exportul în bilă a altor molecule sunt responsabile o serie de proteine de transport, de exemplu fosfatidilcolina (FC), care este al doilea component major al bilei (*figura 1*) [91]. Fosfatidilcolina este transportată în canaliculele biliare de către transportorul ATP-dependent – MDR3, cunoscut și sub denumirea de ABCB4. J.L. Boyer a descris mecanismul de formare a bilei, prin care AcB sunt exportați de BSEP, formând micle mixte cu FC [67, 201]. Astfel, complexe formate protejează epiteliul luminal de efectele toxice ale sărurilor biliare și asigură secreția acestora fără deteriorarea celulelor adiacente. Secreția de FC, concomitentă cu cea

a sărurilor biliare, este esențială pentru menținerea fluxului biliar adecvat [91]. Studii recente au demonstrat efectul benefic al terapiei adjuvante cu FC, care se manifestă prin îmbunătățirea rezultatelor TFH la pacienții cu steatoză hepatică nonalcoolică, indiferent de tipul medicamentelor administrate concomitent [134, 152]. Așadar, ținând cont de cele expuse, putem concluziona că fosfatidilcolina are un rol protector în spațiul intraluminal.

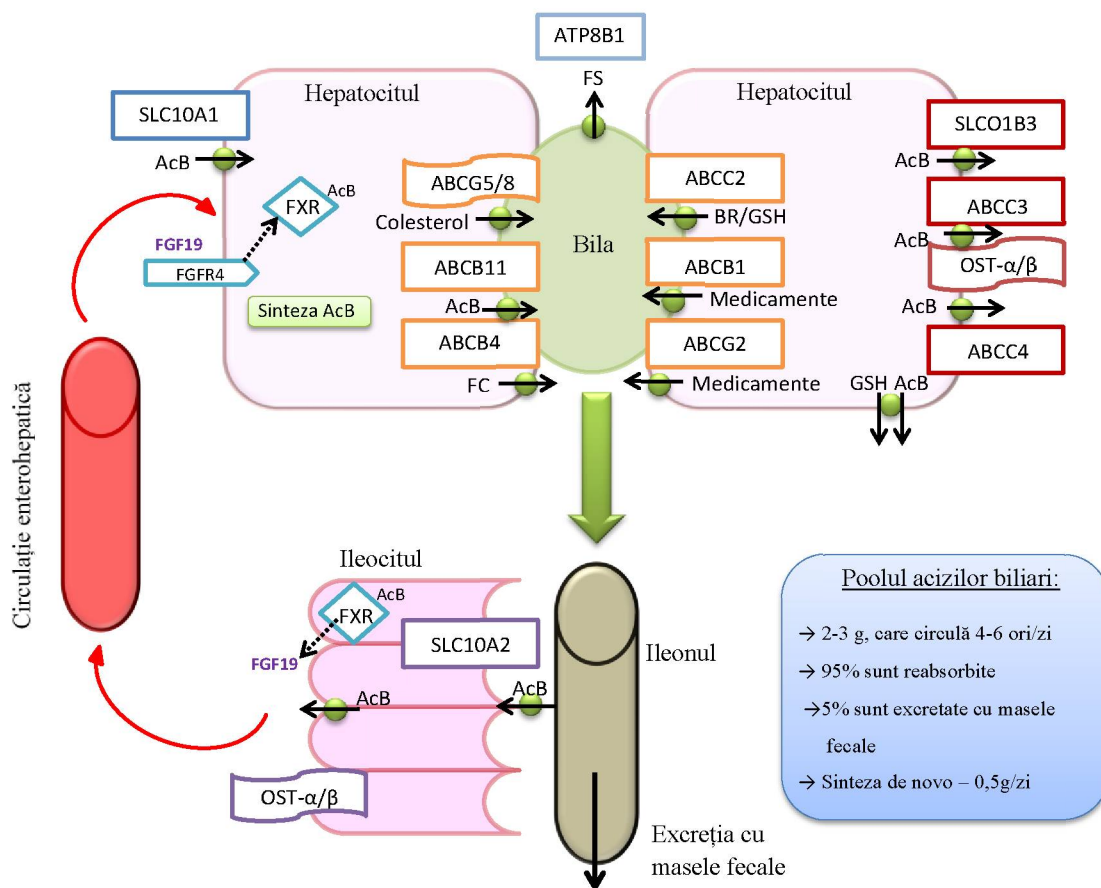


Figura 1. Bazele moleculare ale circulației enterohepatice a AcB, care arată locurile susceptibile pentru CIS (sursă: Dixon P. et al., 2016 [91])

Notă. Capturarea sinusoidală a AcB (>80%) este facilitată de peptida cotransportatoare a taurocolatului de sodiu (NTCP, SLC10A1) împreună cu SLC01B1 (<20%). În plus, față de BSEP (ABCB11), fosfatidilcolina este secretată prin MDR3 (ABCB4). Sunt prezentați alți transportatori implicați în formarea și secreția bilei, inclusiv proteina de multidrog rezistență 1 (MDR1, ABCB1), proteina de rezistență la cancerul de sân (BCRP, ABCIS2), complexul sterol transportor ABCIS5/8 și proteina de multidrog rezistență 2 (MRP2, ABCC2), care exportă bilirubina. Este prezentat ATP8B1, tipul P4 de ATP-ază, care este de asemenea crucială pentru formarea bilei și păstrarea integrității membranei canaliculare. Totodată, este prezentat receptorul nuclear FXR (NR1H4). Reabsorbția acizilor biliari de-a lungul membranei enterocitelor în ileon este asigurată de peptida sodiu-dependentă ASBT (SLC10A2) a AcB. După activarea expresiei FXR și FGF19 în ileocite, exportul din ileocit înapoi în circulația portală se face prin transportorul heteromer OST-α/β. AcB – acizi biliari; FC – fosfatidilcolină; FS – fosfatidilserină; BR – bilirubină; GSH – glutation în forma sa activă; FXR – receptorul X farnesoid.

În afară de componentele descrise mai sus, bila conține și alți conjugați organici, exportați din hepatocite printr-un alt transportor ATP-dependent – MRP2 (ABCC2). Aceștia includ bilirubina, conjugații medicamentelor și ionii organici. Un complex heterodimer compus din două proteine membranale, ABCIS5 și ABCIS8, exportă colesterolul. MDR1 (ABCB1), un omolog strâns al pompei de export pentru fosfatidilcolină, exportă conjugații medicamentelor. Fosfatidilserina este captată la nivelul membranei externe și se transportă spre cea interioară cu ajutorul unui alt transportor – ATB8B1 (FIC1) [91]. După cum rezultă din cele relatate mai sus, mecanismul molecular de formare a bilei este esențial pentru homeostaza hepatică adecvată, fiind un proces complex și bine structurat.

Bila este acumulată în vezica biliară până la secreția sa, determinată de acțiunea colecistokininei postprandiale. Concentrația principalelor componente ale bilei acumulate în vezica biliară este de 5-10 ori mai mare decât în ficat [245]. În intestinul subțire, acizii biliari emulează lipidele și vitaminele liposolubile din alimente. Bacteriile intestinale sunt responsabile de o serie de modificări, inclusiv de conjugarea și dehidroxilarea acizilor biliari primari, ceea ce duce la formarea AcB secundari, și anume a acidului deoxicolic și acidului litocolic. Acidul ursodeoxicolic (UDCA) este acidul biliar terțiar, fiind rezultatul modificărilor bacteriene urmat de metabolismul hepatic.

Reabsorbția sărurilor biliare prin enterocite are loc prin sisteme specifice de transport, însă ulterior ele revin la ficat prin vena portă. Peptida cotransportoare a taurocolatului de sodiu (NTCP), situată pe membrana sinusoidală, prezentă exclusiv în hepatocite, este responsabilă de majoritatea absorbției (80%) sărurilor biliare. Restul absorbției (20%) este mediat de polipeptide cotransportoare de anioni organici (OATPs, cunoscuți și sub denumirea de SLCOs). Reabsorbția hepatică a acizilor biliari constituie aproximativ 95%, restul 5% fiind excretate cu masele fecale. Această pierdere este înlocuită cu o sinteză de novo a AcB prin mecanismul descris mai sus. Pe lângă rolul de emulgare a lipidelor, acizii biliari sunt substanțe metabolice necesare homeostazei colesterolului, carbohidraților, precum și sistemului imun, acționând printr-o serie de receptori [91].

Luând în considerare faptul că acizii biliari sunt extrem de citotoxici, chiar și în concentrații mici, sinteza și transportul lor sunt strict reglementate prin mecanisme homeostatice. În hepatocite și enterocite, receptorul nuclear X farnesoid funcționează ca principalul senzor al nivelului intracelular al AcB [201]. Acizii biliari primari se leagă cu FXR și, în urma heterodimerizării cu

receptorul retinoid X (RXR – retinoid X receptor), complexul receptor se transportă în nucleu și se leagă cu elementele specifice din promotorii genelor-țintă. C. Mazuy și coaut. sugerează că aceste gene-țintă includ gene responsabile de absorbția, sinteza și exportul AcB. Prin urmare, FXR reglează în mod coordonat nivelele hepatocelulare ale acizilor biliari [159]. Unele studii au constatat că metabolismul AcB se poate corela cu metabolismul glucidic, fiind implicat în patogeniza insulinorezistenței, ceea ce se datorează acțiunii AcB în reglarea metabolismului hepatic al glucozei prin căile mediate de FXR [153]. Astfel, autorii au înaintat ipoteza că CIS ar putea crește riscul de diabet zaharat gestațional [105].

Prezența variațiilor geografice, etnice și familiale poate fi explicată prin mutațiile genetice care codifică proteinele transportoare ale sistemului hepatobiliar, fiind identificate în predispoziția genetică a CIS [228]. Autorii sugerează că aproximativ 10-15% din cazurile de coleastăză gravidarum sunt condiționate de variațiile genetice cunoscute [109]. Predispoziția genetică poate duce la alterarea compoziției membranei celulare a ducturilor biliare și a hepatocitelor, precum și la disfuncția subsecventă a transportului biliar. Unele gravide sarcina cărora s-a complicat cu CIS au fost diagnosticate cu mutații în transportorii hepatici de fosfolipide (MDR3/ABCB4), transportorii de aminofosfolipide (ATP8B1/FIC1) și mutații ale pompei de export al sărurilor biliare (BSEP/ABCB11) [104]. Este mai puțin cunoscut care din aceste sau din alte mutații, inclusiv cazuri de heterozigitate compusă, stau la baza CIS severe și/sau recurente [234].

În ultimii ani, studiile genetice contemporane au oferit idei noi pentru cercetători în ceea ce privește înțelegerea mecanismelor molecular-biologice și fiziopatologice caracteristice patologiilor hepatice. Au fost realizate numeroase studii privind rolul transportorului canalicular ABCB4 în CIS, care acționează ca un transportor de fosfolipide în bilă. După cum a fost menționat anterior, fosfolipidele biliare sunt responsabile de neutralizarea efectelor toxice ale sărurilor biliare hidrofobe prin formarea de micle mixte. Astfel, colestaza intrahepatică în patologiile ficatului asociate cu defectele proteice ale ABCB4 este rezultatul lezării epiteliului biliar și a membranei canaliculare, care se confruntă cu cele mai mari concentrații de AcB [203]. Autorii au descris efectele nocive ale deficitului ABCB4 asupra sistemului hepatobiliar nu numai prin efectul toxic al bilei, ci și prin creșterea proprietăților sale litogene [207]. Actualmente, în literatura de specialitate există date despre aproximativ 150 de subtipuri de afecțiuni legate de mutațiile ABCB4 [230]. Studiile inițiale s-au axat pe identificarea mutațiilor homozigote ale acestei gene în colestaza intrahepatică familială progresivă. A fost descoperită o frecvență mai mare de CIS printre mamele

participanților purtători heterozigoți ai mutațiilor ABCB4. Aceste studii au dus la identificarea unui arbore genealogic (*pedigree*) al CIS în absența colestazei intrahepatice familiale progresive cu o mutație izolată și, ulterior, la identificarea primului caz sporadic de CIS cauzat de mutația heterozigotă a transportorului canalicular ABCB4 [91]. Un număr considerabil de studii genetice au extins gama de alele mutante în această genă asociată cu colestaza gravidarum.

Trebuie de menționat că mutațiile heterozigote ale ABCB4 sunt implicate într-un spectru larg de patologii hepatice colestactice, inclusiv cele ereditare, cum ar fi sindromul de colelitiază asociată cu fosfolipidele scăzute, și colestaze dobândite, cum ar fi insuficiența hepatică indusă medicamentos. E. Sticova și coaut. de asemenea au raportat mutații genetice la femeile tinere negravidă cu colestază indusă de utilizarea contraceptivelor hormonale [207]. Totodată, autorii sugerează că diagnosticul patologiilor asociate cu mutațiile ABCB4 se bazează pe excluderea altor cauze probabile ale patologiei hepatice colestactice prin efectuarea testelor de laborator, TFH, studiilor imagistice, histologie și genetice. Cu toate acestea, în ciuda posibilităților metodelor de examinare de ultimă generație, în cazul mutațiilor genetice, atribuirea anumitor variații patogenetice rămâne dificilă [203].

Într-o analiză recentă de secvențiere a întregului genom, efectuată pe o populație din Islanda, s-a descoperit că genotipurile a 266 de femei cu CIS și 422 de rude ale acestora prezentau mai multe variante genetice rare ale ABCB4 specifice acestei populații [120]. Unele dintre polimorfismele nucleotide comune au fost asociate cu CIS și în alte populații europene, însă acestea nu sunt mutații propriu-zise și au un impact minor asupra funcției proteice, având un risc mic de alterare. Studiile in vivo efectuate recent asupra proteinelor mutante au raportat o expresie reușită a proteinei în diferite sisteme și au caracterizat efectul mutațiilor punctate specifice. Nu demult a fost efectuată o clasificare cuprinzătoare a efectelor unei serii de astfel de mutații [88, 117]. Mutațiile heterozigote ale ABCB4 au fost identificate printre femeile cu colestază gravidarum care au prezentat nivele crescute ale γ -glutamiltransferazei serice (GGT) și un nivel scăzut al FC în bilă [207]. Aceste studii au o relevanță deosebită nu numai în ceea ce ține de CIS, ci și în ceea ce privește toate patologiile legate de transportorul canalicular ABCB4, deoarece ele elucidează relațiile fenotip/genotip esențiale pentru înțelegerea modului în care mutațiile provoacă un astfel de spectru de fenotipuri. În plus, mutațiile transportorului canalicular ABCB4 asociate CIS pot avea un impact asupra răspunsului individual la tratament [91].

O altă genă căreia i se atribuie un rol în dezvoltarea colestazei gravidarum este ABCB11. Mutațiile heterozigote ale pompei de export al sărurilor biliare au un rol important în etiologia CIS. Mai multe studii au identificat atât mutații recurente, cât și de novo apărute în cohorte de femei cu CIS [91]. Au fost identificate și mutații ale ABCB11 relativ frecvente pentru rasa caucaziană, caracteristice pentru colestaza intrahepatică familială progresivă. Un studiu raportează că mutații heterozigote ale ABCB11 au fost depistate în aproximativ 1% din cazurile de CIS din Europa [202]. Pe baza studiilor publicate recent, putem constata că aproximativ 5% de CIS pot fi purtători ai mutației acestei gene în populația generală [91]. Polimorfismul genetic comun a fost investigat în diferite tulburări hepatice, inclusiv în CIS. Ca și în cazul ABCB4, studiile funcționale, analiza genetică și imunohistochimică au fost realizate pentru a determina corelațiile genotip/fenotip în cazul transportorului ABCB11. În urma numeroaselor studii, s-a dovedit prezența asocierii CIS cu diferite mutații ale markerilor genetici ai ABCB11, însă având frecvența redusă, cu un risc minor pentru apariția patologiei cercetate [203].

O serie de alți transportori canaliculari sunt implicați în formarea bilei și sunt necesari pentru stabilitatea membranei hepatocitelor. ATP8B1 este o proteină transmembranală cu activitate de flippază, care transportă aminofosfolipidele din lumenul exoplasmatic în cel endoplasmatic al membranei canaliculare în hepatocite [203]. Autorii sugerează că mutațiile ATP8B1 au un posibil rol în dezvoltarea CIS, însă într-un număr limitat de cazuri. Studiile efectuate într-o populație din America de Sud atribuie și pentru ABCC2 un posibil rol în etiologia CIS, deși nu au fost efectuate studii într-o cohortă europeană cu un număr mai mare de participanți [91]. Din cele relatate mai sus rezultă că FXR este principalul senzor homeostatic al nivelurilor AcB în hepatocite. Genotipul FXR a fost examinat pe o cohortă largă de femei sarcina cărora s-a complicat cu CIS și au fost identificate numeroase variații genetice ale acestuia cu efectele sale funcționale [106]. Totodată, frecvența rară a acestor mutații implică doar o contribuție la susceptibilitatea generală a populației către CIS. Cu toate acestea, cartografierea genetică recentă a populației, efectuată de L.N. Bull și colab. (2015), poate contribui la identificarea noilor regiuni genomice legate de colestaza gravidarum [71].

Floreani și colab. au sugerat că sistemul GABA are un rol activ în patofiziologia CIS, în aceste cazuri au fost depistate modificări ale genei GABRA2. Aceiași cercetători au demonstrat reglarea genelor KIFC ca mecanism potențial de protecție pentru controlul creșterii sărurilor biliare [12, 100]. Polimorfismul asociat CIS al nucleotidei receptorului xenobiotic, pregnan X (codificat

prin NR1I2), a fost identificat la femeile din America de Sud, explicând incidența crescută a patologiei cercetate în regiunea geografică dată. Yi și colab. au demonstrat circulația crescută a izoformei A (RASSF1A) a familiei 1 de domenii hipermetilate asociate genelor RAS la femeile cu coleastă gravidarum, indicând că secvențele de gene pot fi utilizate ca marker de diagnostic al CIS [235].

În timpul gestației, placenta are un rol fetoprotector care include limitarea expunerii la substanțele toxice endobiotice, cum ar fi acizii biliari. Cu toate acestea, căile de semnalizare implicate în acest mecanism diferă considerabil de cele prezente la hepatocite. În placenta, receptorii nucleari cruciali pentru homeostaza hepatică a AcB sunt puțin exprimați, iar transportorul ABCB11 nu este prezent deloc [91, 111]. A. Blazquez și colab. consideră că un alt transportor ATP-dependent, și anume ABCG2, mediază fluxul AcB la nivel placentar [61]. În urma studiilor a fost identificată o serie de modificări la nivel placentar la femeile cu sarcini colestatice, însă până în prezent nu a fost stabilit un model clar al efectului colestazei asupra placentei [157]. Cercetările efectuate în sarcini fiziologice au arătat că meconiul penetrează adânc în țesuturile placentei și ale cordonului ombilical în mai puțin de 3 ore și poate cauza constricția vaselor placentare și ale cordonului [216]. În colestaza gravidarum, AcB materni traversează placenta, se acumulează, astfel meconiul conține nivele semnificativ majorate de AcB, care, la rândul lor, pot provoca constricție la nivelul vaselor placentare [91, 179]. Aceste date pot fi comparate cu rezultatele studiilor care au modelat CIS pe animale și care de asemenea au demonstrat prezența unui stres oxidativ placentar [179, 216]. Se presupune că anume vasoconstricția la nivel placentar provoacă acel mecanism care determină riscul crescut al MAF în cazul femeilor afectate de patologia cercetată. Dolinsky B și colab. au modelat CIS ex vivo, iar rezultatele prezentate arată efectul indirect al acidului taurocolic asupra vaselor placentare, ceea ce ar putea conduce la disfuncție placentară și la rezultate fetale nefavorabile [92]. Deși consecințele nefavorabile pentru făt sunt principalele preocupări în managementul clinic al CIS, mecanismul apariției acestora nu este cunoscut pe deplin.

Modificările metabolice materne sunt cheia unei sarcini reușite. Cu toate acestea, modificările din organismul gestant pot deveni patologice pentru o femeie cu predispoziție genetică nefavorabilă, astfel crescând susceptibilitatea către diferite patologii, inclusiv colestaza gravidarum. Prin urmare, o altă componentă a etiopatologiei CIS sunt hormonii sexuali. A fost demonstrat rolul metaboliților estrogenilor și progesteronului în patogeneză CIS [180]. Este

cunoscut faptul că CIS apare în al III-lea trimestru de sarcină, perioadă în care nivelul estrogenilor este mai ridicat [109]. După cum a fost menționat mai sus, patologia cercetată apare mai des la gestantele cu sarcină gemelară, comparativ cu sarcina monofetală [228]. O patogeneză similară se atestă și la femeile care au administrat COC pe parcursul vieții, componentul estrogenic fiind în doză mare [16]. Cu toate acestea, predispoziția genetică la hiperestrogenie de asemenea poate explica apariția CIS la unele femei prin afectarea transportului acizilor biliari. Estrogen-glucuronidele sunt excretate din ficat datorită acțiunii proteinei de multidrog rezistență 2 (MRP2) și provoacă transinhibiția BSEP, reducând astfel cantitatea de bilă excretată din ficat [202]. Un șir de studii efectuate pe rozătoare au arătat un efect colestatic legat de administrarea estrogenului, cu efecte asupra expresiei proteinelor transportatoare. S-a demonstrat recent că FXR poate fi direct inhibat de receptorul activat de 17-estradiol, rezultând o inhibare a transcripției ABCB11 [150]. Totodată, în studiile efectuate pe rozătoare a fost depistată acțiunea inhibitoare a estrogenilor asupra expresiei peptidei NTCP [202].

În afară de estrogeni, în etiologia CIS un rol important îl are progesteronul [40]. Totuși, mecanismul prin care progesteronul influențează asupra patogenezei CIS nu este încă pe deplin cunoscut. În literatura de specialitate există opinia că femeile cu CIS pot avea un defect selectiv al transportorilor canaliculari, apărut datorită polimorfismului genetic ce răspunde de secreția metaboliților de progesteron sulfat în bilă. În special, metaboliții progesteronului au fost identificați ca fiind capabili de legare încrucișată cu căile de semnalizare ale AcB, având astfel un impact asupra fenotipului colestatic. S-a dovedit că acești metaboliți influențează asupra influxului de AcB în hepatocite prin inhibarea competitivă a NTCP și reducerea efectului mediat de BSEP [161]. Anumiți metaboliți acționează de asemenea ca agoniști parțiali ai FXR, contribuind la fenotipul colestatic prin desensibilizarea căilor reglate de FXR [41, 109]. Un studiu recent efectuat pe rozătoare a descoperit că metaboliții progesteronului sulfat pot avea un efect pruritogen prin activarea receptorului TGR5 (Takeda G protein-coupled receptor 5). Mai mult decât atât, metaboliții specifici ai progesteronului pot servi ca biomarkeri predictivi, fiind majorați înainte de creșterea AcB serici [39]. Un studiu efectuat de L. Brouwers și colab. a arătat că tratamentul cu progestine naturale al pacientelor cu iminență de naștere prematură poate provoca coleastă gravidarum, care a fost atestată la 11 din 12 femei incluse în studiul dat [69]. Aceste date au fost confirmate și de alți cercetători [91].

Factorii de mediu, cum ar fi cel geografic și cel sezonier, pot provoca CIS la femeile cu predispoziție genetică [104]. Astfel, unii autori au înregistrat un număr mai mare de cazuri de CIS în ianuarie, sugerând o incidență crescută a acestei patologii anume iarna [104]. Variațiile sezoniere ale colestazei gravidarum au fost atribuite factorilor dietetici, legați de nivelurile ridicate de cupru și nivelurile scăzute de seleniu și zinc în sângele matern [79, 109]. Consumul de seleniu este scăzut în Finlanda și în Chile. Studiile au demonstrat că nivelul acestuia este și mai mic la femeile afectate de CIS, comparativ cu grupele de control din ambele țări. Dependentă de nivelul seleniului este și glutatión peroxidaza – un antioxidant puternic. Dat fiind faptul că estrogenii și AcB condiționează dezvoltarea unui stres oxidativ, a fost propusă teoria că reducerea nivelului seric de seleniu are un rol important în patogeneza CIS. Această teorie explică și variațiile geografice de prevalență a patologiei cercetate [146]. În ciuda unor date ce indică rolul potențial al acizilor grași monosaturați cu lanț lung și al nivelului scăzut de seleniu în etiopatogeneza CIS, precum și acțiunea seleniului ca un cofactor în metabolismul oxidativ al enzimelor în ficat, rolul calr al seleniului în secreția biliară nu fost încă elucidat, deci sunt necesare cercetări suplimentare [146].

Înțelegerea conceptului modern privind etiopatogenia colestazei gravidarum, a mecanismelor apariției rezultatelor perinatale nefavorabile, precum și a efectelor de programare ale expunerii in utero la nivelele crescute ale AcB rămâne crucială pentru diagnosticul și tratamentul colestazei intrahepatice de sarcină.

1.3. Particularitățile de diagnostic al colestazei intrahepatice de sarcină

Sarcina, fiind un proces dinamic, implică modificările anatomice, fiziologice și metabolice la femeia gravidă, pe măsură ce corpul ei se adaptează pentru creșterea și dezvoltarea fătului. Unele modificări ale funcției hepatice apar în mod normal în sarcină, dar trebuie diferențiate de afecțiunile care prezintă un risc semnificativ pentru mamă și făt. În ciuda numeroaselor teste disponibile, un diagnostic precis și stabilit devreme al CIS poate fi dificil, ținând cont de caracteristicile clinice și rezultatele TFH care pot mima alte patologii hepatice. Vârsta gestațională este un indicator de diagnosticare important și poate ajuta la stabilirea diagnosticului clinic, deoarece deferite afecțiuni ale ficatului, legate de sarcină, apar de obicei la un anumit termen de gestație și, în cele mai dese cazuri, se rezolvă după naștere [9, 140].

În sarcina fiziologică, nivelul de *bilirubină* totală în ser este, în general, mai scăzut în toate cele trei trimestre, în timp ce reducerea concentrației bilirubinei conjugate se observă în al II-lea și al III-lea trimestru de sarcină [48]. Acest fenomen este adesea atribuit hemodiluției și hipoalbuminemiei în sarcină [211]. În majoritatea cazurilor se recomandă de a se orienta la limitele superioare ale valorilor de referință ale TFH. În literatura de specialitate există date care sugerează că în sarcinile complicate cu coleastă gravidarum nivele crescute de bilirubină totală în ser se observă în aproximativ 10% cazuri [109, 119, 228, 229]. Totodată, alți autori consideră că valorile bilirubinei totale cresc în 25% cazuri complicate cu CIS, deseori acesta fiind unicul simptom de laborator [12, 203].

Nivelele *γ-glutamyltransferazei* serice (GGT) scad pe parcursul gravidității fiziologice, în timp ce activitatea *fosfatazei alcaline* (FA) poate crește în termenele târzii de sarcină datorită producției de izoenzimă placentară și creșterii nivelului de izoenzimă osoasă. Creșterea concomitentă a valorilor de GGT și FA indică o patologie hepatică, fiind markeri ai alterării canalelor biliare [46, 245]. În cazul deteriorării țesutului hepatic de către substanțele chimice, inclusiv medicamentoase, FA va crește considerabil dacă sunt prezente fenomene colestatice, în schimb FA va rămâne în limitele normei în cazul necrozei hepatocitelor, însă fără coleastă. Ridicarea valorilor GGT în cele mai dese cazuri se observă în afecțiunile hepatice obstructive, având o creștere a valorilor de 5-30 de ori peste nivelele sale normale. GGT este un indicator mai sensibil al patologiei hepatice decât transaminazele în diagnosticul icterului obstructiv, colangitelor și altor afecțiuni hepatice caracterizate prin fenomene colestatice [245]. GGT este ridicat în cazurile asociate cu deteriorarea membranelor apicale ale celulelor canalelor biliare și cu afectarea joncțiunilor intercelulare, cauzată de concentrațiile înalte ale AcB în bilă [172]. Unii autori sugerează existența componentei genetice în cazurile de creștere a GGT [116]. Fiind markeri de coleastă, valorile GGT și FA pot crește de câteva ori în colestaza gravidarum [53].

Transaminazele, inclusiv *alaninaminotransferaza* (ALT) și *aspartataminotransferaza* (AST), se referă la enzimele hepatice, fiind markeri de afectare a hepatocitelor. Din acest motiv, ALT și AST sunt esențiale pentru aprecierea stării funcționale a ficatului. În mod normal, ALT și AST sunt eliberate în ritm constant, la nivelele lor normale, reprezentând echilibrul dintre funcționalitatea normală a hepatocitelor datorită apoptozei și clearance-lui enzimelor sus-numite din plasmă [65]. M. Guarino și colab. sugerează că creșterea valorilor de ALT sau AST de 1,5 ori mai mult decât limita superioară a normei nu indică în mod obligatoriu o patologie hepatică în

sarcină [119]. Însă, conform opiniei altor autori, valorile de referință ale ALT, AST și GGT în sarcină trebuie să fie reduse cu aproximativ 20% de la cele în afara gravidității (*tabelul 2*) [197, 205]. Totodată, nivelele de ALT și AST sunt frecvent crescute în CIS, iar majorarea lor poate preceda creșterea AcB cu 1-2 săptămâni [229]. Conform datelor literaturii de specialitate, valorile ALT și AST cresc semnificativ în 85% cazuri de colestază intrahepatică de sarcină, în unele cazuri ajungând la nivele de 25 de ori mai mari decât valorile de referință [53, 201, 251]. În sarcina fiziologică însă, nivelul ALT și AST poate crește în 1-2 zile postpartum, ceea ce este legat de majorarea citolizei pe fond de hiperestrogenie [30, 253].

Tabelul 2. **TFH în sarcina fiziologică** [12, 134, 141, 224, 227, 248]

Indice	Norma pentru persoane negravidе	Trimestru 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, $\mu\text{mol/l}$	0-17	4-16	3-13	3-14
GGT, U/l	11-50	5-37	5-43	3-41
FA, U/l	30-130	32-100	43-135	133-418
Acizii biliari, $\mu\text{mol/l}$	5-10	-	5,3-5,7	5,6-6,5

Prezintă interes studierea *coeficientului de Ritis* în cazul patologiei cercetate, care se apreciază prin raportul AST/ALT și reflectă severitatea afectării ficatului [12]. Pentru prima dată, raportul dintre AST și ALT a fost descris de Fernando de Ritis în anul 1957. Deși la început a fost propus ca marker caracteristic hepatitei virale, mai târziu coeficientul de Ritis apare ca un biomarker și pentru alte patologii [85]. Recent, o serie de studii au arătat că nivelele transaminazelor, precum și coeficientul de Ritis, pot fi eficiente în prognosticul tumorilor maligne, al abcesului hepatic piogenic și al altor afecțiuni [85, 167, 188]. Aceste sugestii se datorează faptului că componentele asociate inflamației, inclusiv ALT și AST, se corelează cu stresul oxidativ și inflamația sistemică. Stresul oxidativ, în rândul său, este legat direct de prognosticul diferitor afecțiuni, inclusiv hepatice [85]. În funcție de sex, la indivizii sănătoși coeficientul de Ritis poate varia până la 1,7 la femei și până la 1,3 la bărbați [65, 245]. Se observă o creștere a valorilor coeficientului de Ritis mai mare de 2 (în principal, datorită AST) în leziunile hepatice severe cu distrugerea celulelor ficatului (de ex., hepatita virală cronică activă cu un grad sporit de activitate, hepatita alcoolică); în procesele acute care afectează membrana celulară valoarea

coeficientului de Ritis este sub 1 (ciroza, fibroza hepatică) [65]. În sarcina fiziologică, nivelul coeficientului dat nu depășește valorile de referință [245, 252]. Este de menționat că acest coeficient nu poate fi interpretat în mod individual, ci numai în ansamblu cu alte TFH. Cu toate acestea, există puține studii ce evidențiază raportul dintre AST/ALT și prognosticul cazurilor de CIS. Asocierea dintre nivelul coeficientului de Ritis și colestaza gravidarum nu este pe deplin cunoscută, necesitând cercetări suplimentare [12].

Deși biopsia este cel mai specific test pentru a evalua natura și severitatea patologiilor hepatice, aceasta prezintă dezavantaje, cum ar fi riscul de complicații grave [115]. De aceea, au fost dezvoltate unele scoruri cu scopul de a înlocui biopsia hepatică pentru predicția leziunilor hepatice [115]. În calculul unora dintre aceste scoruri se utilizează hemoleucograma completă, parametrii biochimici de rutină, *indicele raportului aspartataminotransferazei la trombocite (APRI)* și *scorul Fibrosis-4 (FIB-4)* [115, 223, 231].

Un indicator promițător în diagnosticul colestazei intrahepatice de sarcină este *indicele raportului aspartataminotransferazei la trombocite (APRI)* [171]. Scorul APRI se calculează cu ajutorul formulei: $\{(AST/limita\ superioră\ a\ normei\ AST) \times 100\} / \text{numărul trombocitelor } (10^9/l)$ [51, 133]. Scorul APRI s-a dovedit a fi un instrument util în diagnosticul și prezicerea evoluției cirozei și fibrozei hepatice, fiind un test neinvaziv care se corelează cu rezultatele biopsiei hepatice [133, 148]. Astfel, într-o metaanaliză a 40 de studii, cercetătorii au concluzionat că un scor APRI mai mare de 1,0 are o sensibilitate de 76% și o specificitate de 72% pentru prezicerea cirozei. În plus, aceeași metaanaliză a scos în evidență faptul că un scor APRI mai mare de 0,7 are o sensibilitate de 77% și o specificitate de 72% pentru prezicerea fibrozei hepatice semnificative [148]. Totodată, există puține studii care s-ar axa pe aprecierea nivelului APRI la femeile cu CIS. Un studiu publicat recent a evidențiat asocierea valorilor APRI cu nivelul acizilor biliari serici în cazul colestazei gravidarum, precum și cu prezența meconiului în lichidul amniotic la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS [171]. Un alt studiu a raportat că scorul APRI apreciat în primul trimestru poate fi asociat cu dezvoltarea colestazei gravidarum în perioada gestațională ulterioară [217]. Totodată, studiul menționat a inclus un număr mic de participante, rezultatele prezentate fiind controversate.

Scorul FIB-4, care este un marker neinvaziv, este eficient în predicția fibrozei în patologiile hepatice și se calculează cu ajutorul formulei: $[vârsta\ (ani) \times AST\ (U/l) / \text{numărul trombocitelor } (10^9/l) \times \sqrt{ALT\ (U/l)}]$ [99, 115, 165, 130, 206]. După ce scorul FIB-4 a fost descris pentru prima

dată de Sterling și colab., eficacitatea evaluării acestuia în diferite afecțiuni hepatice a fost apreciată și s-a afirmat că ar putea fi un marker promițător în evidențierea progresării afecțiunilor hepatice [206, 223, 231]. Cu toate acestea, există puține studii axate pe cercetarea rolului scorului FIB-4 în CIS [115]. Astfel, sunt necesare studii suplimentare pentru a permite determinarea rolului APRI și FIB-4 în diagnosticul CIS și în aprecierea severității acesteia.

Actualmente, nivelele serice ale *acizilor biliari* sunt considerate un marker biochimic cert pentru diagnosticul CIS și pentru monitorizarea stării pacientelor [228]. Însă, și astăzi există controverse în ceea ce privește debutul CIS: creșterea acizilor biliari serici sau apariția simptomelor clinice. În unele studii, majoritatea pacientelor sunt diagnosticate cu acizi biliari crescuți inițial, până la apariția simptomelor clinice sau a altor schimbări în TFH [104]. Totodată, autorii au descris cazuri de CIS cu nivele ale AcB și TFH inițial normale, însă în prezența simptomelor clinice sugestive pentru patologia cercetată, care au fost urmate de apariția schimbărilor biochimice peste 4-5 săptămâni de la debutul CIS [168]. Deoarece nu există un consens în ceea ce privește timpul optim de prelevare a sângelui pentru investigarea nivelelor acizilor biliari serici, trebuie de menționat că postprandial acizii biliari serici cresc semnificativ și să mențin mai mult timp la nivele majorate anume la pacientele cu CIS, fapt ce permite un diagnostic diferențial între normă și patologie [90]. Însă, această abordare este costisitoare și necesită mai mult timp, ceea ce nu permite aplicarea ei în managementul clinic de rutină.

În literatura de specialitate, valorile de referință ale AcB totali în ser variază, însă majoritatea autorilor consideră limita de sus a acestora egală cu 10 $\mu\text{mol/l}$ pentru o femeie gravidă. În schimb, creșterea valorilor acizilor biliari până la 10 $\mu\text{mol/l}$ a fost raportată la circa 40% femei asimptomatice, ceea ce susține teoria că sarcina în sine este o stare colestatică. Ghidul Colegiului Regal de Obstetricieni și Ginecologi (RCOG) sugerează că în literatura de specialitate există o varietate în ceea ce privește valorile de referință ale AcB. În acest ghid sunt citate trei studii, dintre care în primul studiu a fost utilizat un prag de diagnostic de 6 $\mu\text{mol/l}$ pentru acizii biliari, valori care au constituit limita superioară a normei pentru persoanele negravidе în laboratorul studiului citat. Studiile al doilea și al treilea au utilizat un prag de diagnostic al AcB de 8 și, respectiv, 14 $\mu\text{mol/l}$, fără a menționa dacă valorile de referință utilizate vizează femeile gravide sau cele negravidе [190]. Deși Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor (ACOG) până în prezent nu a publicat un ghid practic de conduită clinică a gravidelor cu coleastăză intrahepatică de sarcină, în anul 2014, Clinical Expert Series în coleastăză menționează că majoritatea studiilor

prezentate au utilizat o limită superioară normală a AcB între 10 și 14 $\mu\text{mol/l}$, însă aceasta poate fi redusă până la 6–10 $\mu\text{mol/l}$ în cazurile în care sunt apreciate à jeun [201].

În pofida faptului că pragul de diagnostic al AcB poate varia în diferite surse bibliografice, în majoritatea cazurilor patologia cercetată este clasificată de către autori în funcție de nivelul acizilor biliari în:

- CIS de grad ușor (AcB 10–39 $\mu\text{mol/l}$);
- CIS de grad sever (AcB ≥ 40 $\mu\text{mol/l}$) [201].

Totodată, există o alternativă a clasificării CIS, care menționează și colestaza gravidarum de grad *moderat*, după cum urmează:

- CIS de grad ușor (AcB 10–39 $\mu\text{mol/l}$);
- CIS de grad moderat (AcB 40–99 $\mu\text{mol/l}$);
- CIS de grad sever (AcB ≥ 100 $\mu\text{mol/l}$) [49].

Clasificarea menționată este importantă pentru aprecierea riscului de morbiditate și/sau mortalitate materno-fetală, inclusiv pentru stabilirea conduitei obstetricale. Astfel, în studiul efectuat de A. Glantz și colab. s-a depistat creșterea ratei rezultatelor perinatale nefavorabile la gravidele cu nivelul AcB serici >40 $\mu\text{mol/l}$ [114]. Ulterior, aceste date au fost confirmate și de alți cercetători [182]. Același studiu raportează creșterea cu 1-2% a riscului de naștere prematură spontană, de asfixie fetală sau al riscului prezenței lichidului amniotic cu meconiu, cu creșterea acizilor biliari serici materni cu fiecare $\mu\text{mol/l}$ [109, 114, 132]. Conform datelor recente, aproximativ în 20% din cazurile de CIS nivelul AcB depășește 40 $\mu\text{mol/l}$, reprezentând forma severă a patologiei cercetate [200]. Totodată, datele obținute de C. Arthuis și colab. arată că 32,8% din cazurile incluse în studiu au prezentat valori ale AcB între 40 și 99 $\mu\text{mol/l}$, iar în 7,9% cazuri valorile AcB serici au depășit 100 $\mu\text{mol/l}$ [49]. Într-o metaanaliză recentă a studiilor publicate, au fost evaluate rezultatele perinatale la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS. S-a depistat că nivelele serice ale AcB extrem de ridicate (>100 $\mu\text{mol/l}$) cresc semnificativ riscul de deces intrauterin al fătului [173]. Un studiu recent, efectuat de Y. Shao și colab. (2020), a arătat că în CIS se schimbă semnificativ și profilul AcB, comparativ cu sarcinile fiziologice. Astfel, autorii au descris creșterea concentrațiilor serice ale acizilor glicocolic, taurocolic, glicocenoodeoxicolic și taurodeoxicolic la femeile cu colestază gravidarum [195]. Așadar, ținând cont de controversele existente în literatura de specialitate cu referire la valorile critice ale AcB și ale altor TFH în predicția rezultatelor perinatale, este necesar de a efectua studii suplimentare pentru a elabora un

algoritm de diagnostic și de conduită unic, în special în ceea ce privește alegerea tacticii de conduită: management expectativ sau inducerea travaliului [119].

Trebuie de menționat că diagnosticul de colestază intrahepatică de sarcină este unul de excludere, deci este stabilit atunci când au fost excluse alte cauze probabile ale pruritului cutanat și ale modificărilor în TFH [229]. Ghidul RCOG recomandă repetarea testelor fracționale hepatice o dată în săptămână în cazurile complicate prin colestaza gravidarum până la rezolvarea sarcinii. Același ghid stipulează că, în absența modificărilor în TFH, însă în prezența pruritului cutanat, analiza biochimică a sângelui trebuie să fie repetată la fiecare 1-2 săptămâni [190]. Aceeași practică este susținută și de alți autori. C. Ovadia și coaut., în urma unei metaanalize recente, au sugerat necesitatea aprecierii nivelului AcB serici o dată în săptămână pentru cazurile complicate cu CIS, având în vedere posibila creștere rapidă a nivelelor acestora odată cu avansarea sarcinii [173]. Este de menționat că, în perioada de lăuzie fiziologică, valorile TFH pot crește în primele 10 zile postnatale [190]. Așadar, ghidurile apărute recent recomandă amânarea aprecierii indicilor biochimici în perioada de lăuzie în cazul colestazei gravidarum până la patru săptămâni postpartum [113]. Totodată, unii autori menționează că aprecierea acizilor biliari serici nu este strict necesară, iar diagnosticul de colestază intrahepatică de sarcină poate fi stabilit la o gravidă cu prurit cutanat și TFH anormale, cu condiția de rezolvare a ambelor postpartum [59, 190]. Însă, aceasta duce la supradiagnosticarea CIS și la o supraintervenție ulterioară [109]. De aceea, alte ghiduri în domeniul vizat, precum ghidul Colegiului American de Gastroenterologie (American College of Gastroenterology) și cel al Societății de Medicină Materno-Fetală (Society for Maternal Fetal Medicine), menționează drept criterii pentru diagnosticul CIS prezența pruritului cutanat și creșterea valorilor AcB serici $>10 \mu\text{mol/l}$ [59, 183, 218].

Este bine cunoscut faptul că ficatul contribuie la menținerea homeostaziei sangvine, inclusiv prin menținerea echilibrului dintre coagulare și fibrinoliză [17, 24]. Fiind o stare de hipercoagulare, în sarcină se modifică nivelul plasmatic al factorilor de coagulare; de exemplu, nivelele de *fibrinogen* și de trombină sunt în creștere [116, 117, 219, 227]. Pentru aprecierea funcției hepatice de sinteză, pot fi utilizați markerii sistemului de coagulare: nivelul fibrinogenului, indicele protrombinic și raportul internațional normalizat (INR), deoarece factorii de coagulare sunt sintetizați în ficat [128]. Dacă există o afectare hepatică semnificativă (de regulă, pierderea a $>70\%$ din funcția de sinteză), are loc reducerea sintezei factorilor de coagulare, ceea ce ulterior duce la

apariția unei coagulopatii, fapt ce este confirmat de timpul de protrombină prelungit și majorarea INR [169].

Pe când timpul de protrombină prelungit și majorarea INR pot indica o disfuncție hepatică acută, aceasta poate fi cauzată de asemenea de deficitul vitaminei K [13, 19, 198]. Micronutrienții sunt cruciali pentru menținerea sarcinii și asigurarea metabolismului matern adecvat, ceea ce permite creșterea și dezvoltarea fătului, având o influență indirectă asupra rezultatelor perinatale. Deficiențele nutriționale, care se pot manifesta în timpul sarcinii într-o gamă vastă, au un efect negativ asupra sănătății mamei și a fătului. Vitaminele ocupă un loc deosebit printre substanțele fiziologic active. Rolul vitaminelor constă nu numai în faptul că acestea sunt componente indispensabile ale organismelor vii, ci și în faptul că pot fi folosite ca medicamente pentru tratamentul diferitor stări patologice [13]. Deficitul de vitamina K poate prezenta un risc materno-fetal semnificativ prin hemoragii coagulopatiche posibile, inclusiv hemoragii postnatale [22, 32, 192, 249]. Este de menționat că prin denumirea de „vitamina K” se subînțelege o familie de vitamine: K1 (filochinona) și K2 (menachinona), precum și alte subtipuri, fiind forme sintetice [13, 103, 144, 221]. Menachinonele au lanțuri laterale izoprenil nesaturate și sunt desemnate în funcție de lungimea lanțurilor laterale, începând cu MK-4 până la MK-13 [144, 63]. Formele vitaminei K2 studiate cel mai bine sunt MK-4 și MK-7 [103, 221].

Vitamina K1 este forma principală regăsită în organismul uman și este asimilată din sursele alimentare, cum ar fi legumele verzi. Vitamina K2 se găsește în special în gălbenușul de ou, carnea de pui, carnea de vită, legume și produse fermentate. În plus, vitamina K2 este sintetizată de flora intestinală cu ajutorul receptorilor (receptorul clasei B tip I și Niemann-Pick C1-Like 1), care au fost raportați recent ca fiind reglatori ai absorbției intestinale a vitaminei K [47, 215].

În intestinul subțire, vitamina K este emulgată de sărurile biliare, proces urmat de absorbția în enterocite, după care este încorporată de lipoproteinele bogate în triacilglicerol (care conține apolipoproteină A și apolipoproteină B-48) și secretată în sistemul limfatic și sânge. Ulterior, toate formele de vitamina K, în special K1 și MK-7, pătrund în ficat. Chilomicronii, constituiți din complexul vitamina K și lipoproteine, penetrează hepatocitele prin mecanismul de endocitoză, unde, înainte de a reveni în circulație, sunt conjugați cu apolipoproteina B-100. În circulație, aceste molecule sunt supuse anumitor modificări caracterizate prin adăugarea sau îndepărtarea particulelor de apolipoproteine. Ulterior, după ce moleculele de vitamina K sunt transportate prin circulația sangvină de către particulele de LDL colesterol, ele sunt captate de țesuturile țintă (cum

ar fi creierul, cordul, arterele, cartilajele, oasele) prin intermediul receptorilor LDL (figura 2) [87, 98].

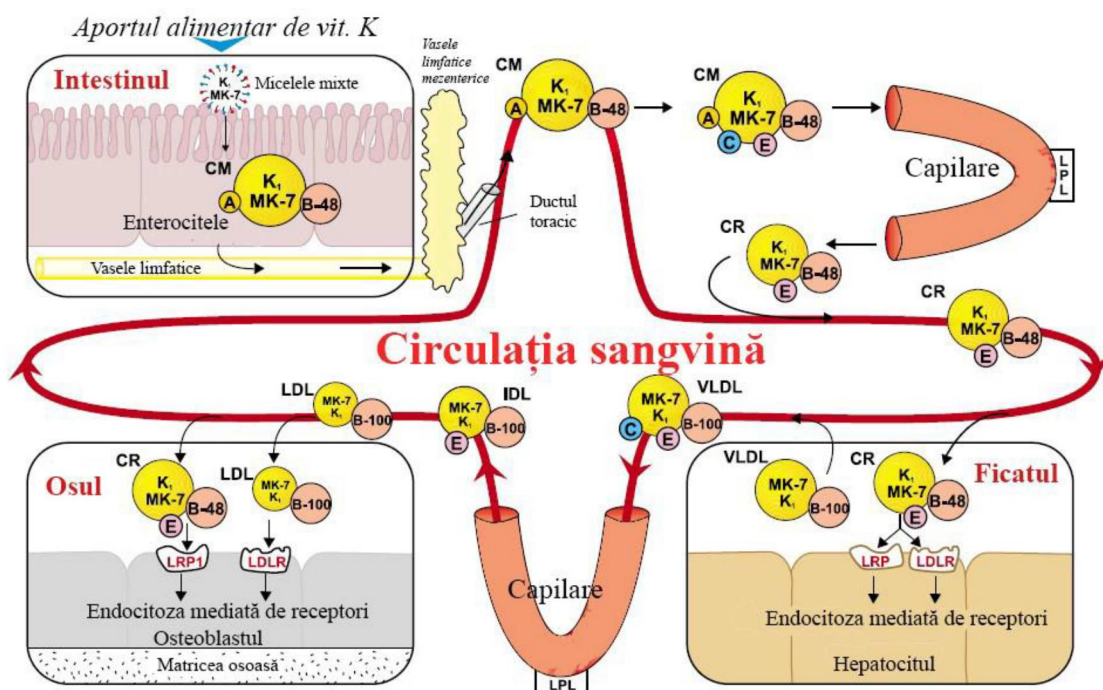


Figura 2. **Reprezentarea schematică a absorbției, a transportului și a captării celulare a vit. K1 (filochinona) și MK-7 (menachinona-7); sursă: Shearer M.J. et al. [196]**

După digestie, vitaminele K din alimentele și produsele hidrolizei pancreatice ale trigliceridelor (TG) sunt emulgate de sărurile biliare, formând miclele mixte, care sunt preluate de enterocitele din epitelul intestinal și transformate în chilomicroni (CM), care conțin apolipoproteină A (A) și apolipoproteină B48 (B-48). CM sunt secretați în vasele limfatice intestinale, apoi pătrund în circulația sanguină prin ductul toracic. Odată ajunși în sânge, CM se unesc cu apolipoproteinele C (C) și apolipoproteinele E (E) din colesterolul HDL. În capilarele mușchilor, țesutului adipos etc., TG sunt îndepărtate din CM prin acțiunea lipoprotein lipazei (LPL). Chilomicronii restanți (CR) intră din nou în circulație, reprezentând particulele de apolipoproteină A și apolipoproteină C, păstrând vitamina K în interior. În ficat, CR penetrează în hepatocite prin legarea cu receptorii de lipoproteine cu densitate joasă (LDL) și LRP, urmând endocitoza mediată de receptori. Complexele CR sunt reamalgamate în VLDL (conținând apolipoproteină B100) și revin în circulație, unde dobândesc apolipoproteină C și apolipoproteină E. În capilare, prin intermediul LPL, aceste complexe suportă modificări, rezultând resturi VLDL

numite lipoproteine cu densitate intermediară (IDL). Metabolizarea și pierderea ulterioară a apolipoproteinelor C și E din IDL dau naștere la particule mai mici de LDL, care conțin aproape exclusiv apolipoproteină B-100. Vitamina K se presupune că este încă localizată în miezul lipofil. Lipoproteinele circulante, cum ar fi CR și LDL, pot livra lipide spre osteoblaste, care sunt situate pe suprafețele matricei osoase. Osteoblastele exprimă receptori de lipoproteine, cum ar fi LDLR și LRP1, care pot interacționa cu CR și LDL, asigurând endocitoza mediată de receptori a particulelor ce conțin vitamina K. Datele literaturii de specialitate sugerează că osteoblastele obțin cea mai mare parte a K1 prin particulele CR și majoritatea MK-7 prin particulele LDL [196].

Vitamina K acționează ca o coenzimă pentru gama-glutamylcarboxilaza dependentă de vitamina K – o enzimă necesară pentru sinteza proteinelor implicate în hemostază, metabolismul osos și alte funcții fiziologice [221]. Gama-glutamylcarboxilaza este sintetizată în sistemul nervos central (SNC) în timpul embriogenezei. În literatura de specialitate există dovezi care sugerează rolul important al vitaminei K în menținerea biosintezei normale a mielinei în SNC. În plus, expunerea la antagonistul de vitamină K – warfarina – in utero poate induce malformații ale SNC al fătului și retard mintal. Aceste date sugerează un posibil rol al vitaminei K în dezvoltarea creierului în perioada antenatală [237]. În același timp, vitamina K este unul dintre cofactorii ce determină procesul de coagulare a sângelui, acționând prin intermediul protrombinei (factorul II), proconvertinei (factorul VII), factorului Christmas (IX) și factorului Stuart-Prower (X) [144, 193]. Tradițional, nivelul vitaminei K este evaluat indirect, prin aprecierea nivelului markerilor-surogat, cum ar fi timpul de protrombină, însă acesta din urmă mai probabil permite aprecierea activității vitaminei K decât a nivelului ei propriu-zis. Ținând cont de faptul că prelungirea timpului de protrombină este un marker tardiv al hipovitaminozei K, această abordare poate subestima incidența reală a carenței de vitamină K [75].

Hipovitaminoza K în populația generală este extrem de rară, însă din cauza malabsorbției lipidelor are loc și malabsorbția vitaminelor liposolubile, inclusiv a vit. K, efect ce poate fi observat în colestaza gravidarum, în special în cazurile complicate cu steatoze [86]. Deficitul de vitamină K poate prezenta un risc semnificativ pentru sănătatea mamei și a fătului, provocând hemoragii, în special la nou-născuți. Hemoragia în aceste cazuri apare din cauza nivelurilor scăzute de protrombină, aceasta fiind o substanță dependentă de vitamina K.

Într-un raport de caz, C. Birchall și coaut. (2020) au descris creșterea INR la 2,3 (valorile de referință utilizate în studiu constituind 0,9-1,1), care a fost corijată prin administrarea vit. K [60].

În literatura de specialitate există puține date cu privire la rata hipovitaminozei K printre femeile cu CIS, ceea ce impune necesitatea studiilor suplimentare în domeniul vizat [244].

Având în vedere faptul că acizii biliari sunt extrem de citotoxici, valorile ridicate ale acestora induc eliberarea mediatorilor proinflamatori în hepatocite [74]. Așadar, prezintă interes aprecierea rolului markerilor hematologici de inflamație în severitatea colestazei intrahepatice de sarcină. *Proteina C reactivă* (PCr) este unul dintre principalii indicatori pentru evaluarea severității procesului inflamator. PCr este produsă de hepatocite ca răspuns la acțiunea interleukinei-6 și ulterior este distribuită în mod egal în patul vascular. Anume PCr stă la baza activării cascadei enzimatică prin care se activează sistemul de complement. În sarcina fiziologică, nivelul PCr nu depășește valorile sale normale, însă majorarea valorilor PCr indică o inflamație sistemică [245]. Totodată, nivelele de PCr pot crește la femeile sarcina cărora s-a complicat cu preeclampsie; ruperea prenatală a pungii amniotice, complicată prin corioamnionită; la femeile cu restricția de creștere fetală și în cazurile de naștere prematură [58, 178]. Un studiu recent, efectuat de L. Wang și colab., a determinat că nivelul PCr la gestantele cu colestază gravidarum a fost considerabil mai înalt decât la gravidele din grupul de control [226]. Totodată, în literatura de specialitate există puține studii care ar aprecia legătura dintre severitatea CIS și nivelul markerilor hematologici de inflamație.

În prezent se presupune că în CIS suferă anumite modificări și alți markeri hematologici de inflamație, precum: *raportul dintre neutrofile și limfocite* (NLR), *raportul dintre trombocite și limfocite* (PLR), *volumul trombocitelor* (MPV), *indicele de distribuire a eritrocitelor* – abaterea standard a indicelui de distribuire eritrocitară (RDW-SD) și coeficientul de variație a indicelui de distribuire eritrocitară (RDW-CV), însă rezultatele prezentate sunt controversate [11]. În ciuda faptului că aprecierea nivelului NLR este folosit în predicția severității diferitor patologii, în literatura de specialitate nu există încă o opinie unică privind valorile de referință ale NLR și ale altor markeri, precum PLR, MPV, RDW, fiind dependenți de mai mulți factori, cum ar fi vârsta, sexul, etnia pacientului etc. [129]. Există studii în care autorii au comparat nivelele de NLR în sarcinile fiziologice și în cele complicate cu preeclampsie [112, 143]. Astfel, în aceste studii, valorile medii ale NLR în sarcina fiziologică au constituit 3,1-3,9. Un studiu ce a inclus persoane adulte, fără patologii concomitente, a constatat că valorile NLR variază în limitele 0,78-3,53 [101]. În același timp, unii autori consideră că valorile NLR cresc semnificativ în hiperemeza gravidarum și în diabetul zaharat gestațional [80]. În ceea ce privește colestaza gravidarum, au fost publicate

puține studii care s-ar axa pe studierea legăturii markerilor hematologici de inflamație cu patologia cercetată. Deși un studiu a scos în evidență corelația semnificativă dintre nivelul AcB și PLR, nivelul PLR considerabil crescut și nivelul RDW scăzut semnificativ printre gravidele cu CIS, comparativ cu lotul de control, datele prezentate sunt controversate, necesitând un studiu amplu [214, 233]. Așadar, rămâne discutabilă aplicarea markerilor hematologici de inflamație în practica aprecierii severității colestazei intrahepatice de sarcină.

O metodă suplimentară în diagnosticul CIS este ecografia ficatului și a vezicii biliare, fiind o metodă sigură, inofensivă și cost-eficientă [44, 109]. Deseori, în colestaza gravidarum se apreciază ducturi biliare intrahepatice aparent normale [109, 164]. Însă există date ce arată că, odată cu avansarea patologiei, în vezica biliară pot apărea schimbări caracterizate prin mărirea în dimensiuni a acesteia, cu îngroșarea pereților, ceea ce poate cauza colelitiază. Unii autori sugerează că aproximativ 3,5% din femeile cu CIS sunt afectate de colelitiază [119]. Alți autori consideră că colelitiază se întâlnește la circa 13% din femeile cu colestază gravidarum, totuși nu au fost efectuate studii randomizate în domeniul dat [109, 119]. Este de menționat că în literatura de specialitate 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 [116, 166]. În literatura de specialitate există studii ce au comparat datele elastografiei la femeile cu preeclampsie și CIS, comparativ cu sarcina fiziologică [46, 68]. Autorii au raportat rigiditate crescută a țesutului hepatic la femeile cu patologia cercetată, măsurată prin metoda Fibroscan. Însă există o limitare pentru implementarea acestei metode, ținând cont de necesitatea interpretării prudente a datelor obținute pentru a efectua un diagnostic diferențial al patologiei hepatice manifeste [46]. Efectuarea tomografiei computerizate de rutină nu este recomandată în sarcină, ținând cont de posibilele riscuri, deși poate fi aplicată în cazuri complicate cu diagnostic incert, în care nu există o altă alternativă de diagnosticare [44].

Biopsia ficatului este o altă oportunitate în diagnosticul CIS, însă cu aplicare limitată în practica clinică. Însă, în unele cazuri de diagnostic incert, biopsia ficatului poate fi recomandată. Astfel, autorii sugerează că pentru această procedură pot fi candidați femeile care prezintă icter, însă fără prurit, cu simptome apărute înainte de 20 de săptămâni de gestație, cu diagnostic incert și persistența TFH anormale peste 8 săptămâni postpartum [164]. O parte de studii au descris structura normală a ficatului biopsat, 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 o arhitectură bine păstrată a ficatului, cu dilatarea capilarelor biliare, microvili deteriorați și depozite granulare sub formă de „trombi” biliari [116, 123].

Colestaza intrahepatică de sarcină reprezintă o provocare pentru obstetrica contemporană, ținând cont de particularitățile etiologice, clinico-evolutive și de diagnostic ale patologiei cercetate. Un diagnostic amplu, efectuat la momentul oportun, permite aplicarea managementului corespunzător la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS, ceea ce, în rândul său, ar permite reducerea simptomelor clinice, ameliorarea calității vieții femeii gravide, micșorarea complicațiilor materno-fetale legate de patologia cercetată și îmbunătățirea rezultatelor perinatale.

1.4. Managementul pacienților cu colestază intrahepatică de sarcină

În prezent, problema managementului pacienților cu colestază gravidarum este actuală. Având în vedere că algoritmiile de conduită a gravidelor cu CIS se bazează în mare parte pe studii mici și/sau serii de cazuri, autorii consideră că încă mai există o serie de probleme nerezolvate în domeniul vizat, fiind necesare studii suplimentare pentru determinarea tratamentului optim al patologiei cercetate [109]. Totuși, ghidurile actuale sugerează că rezultatele perinatale nefavorabile pot fi reduse prin aplicarea managementului activ, inclusiv prin farmacoterapie, monitorizare fetală antenatală riguroasă și aprecierea momentului oportun de rezolvare a sarcinii [109].

Scopul tratamentului farmacologic în CIS este de a reduce simptomele materne și de a preveni suferința fetală și/sau moartea antenatală a fătului. În ciuda numeroaselor studii efectuate, până în prezent rămâne discutabilă necesitatea administrării unor medicamente în tratamentul colestazei intrahepatice de sarcină, precum și dozele optime ale acestora.

Agentul farmacologic de primă linie în tratamentul colestazei gravidarum este *acidul ursodeoxicolic* (UDCA), având gradul B de risc pentru gravidă conform Administrației pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA – Food and Drug Administration) [93]. Administrarea UDCA reduce simptomele materne și îmbunătățește rezultatele TFH în aproximativ 75% cazuri, conform datelor din literatură [94, 181, 227]. UDCA este un acid biliar terțiar hidrofил, care se formează în tractul gastrointestinal sub influența florei microbiene din precursorii săi – acizii biliari primari. Administrarea UDCA crește volumul general secretat de bilă și este considerat un agent farmacologic care posedă efect coleretic (crește fluxul biliar) și scade nivelul colesterolului.

Efectele coleretice ale UDCA sunt potențial mediate de receptorii BSEP și MRP3. Aceste proprietăți constituie motivul pentru care UDCA este utilizat în tratamentul nechirurgical al colelitiazei, iar mecanismul de acțiune în cazul dat constă în reducerea concentrației de colesterol în bilă, inducând solubilizarea treptată a calculilor biliari formați din colesterol, cu posibila descompunere a acestora [201].

UDCA are mai multe efecte funcționale ce pot contribui la suprimarea simptomelor materne în caz de CIS. Acest preparat ameliorează transportul biliar al AcB, are efecte antiapoptotice. De asemenea, se consideră că UDCA are efecte benefice în contextul excreției substanțelor pruritogene, de exemplu a sulfaiilor de progesteron [15]. Studiile efectuate in vitro și in vivo demonstrează că UDCA îmbunătățește transportul transplacentar de AcB de la făt la mamă și reduce afectarea placentară cauzată de colestaza gravidarum. UDCA are capacitatea de a scădea nivelele ridicate ale acidului colic și acidului chenodeoxicolic din lichidul amniotic prin repararea transportului matern afectat al AcB. Însă, medicamentul studiat nu scade nivelele crescute ale AcB în meconiu, posibil din cauza perioadei mari dintre debutul tratamentului și pătrunderea acizilor biliari în meconiu [201]. O metaanaliză și unele studii in vitro sugerează că utilizarea UDCA poate reduce rata de travaliu prematur și de internare a nou-născuților în secțiile de reanimare și terapie intensivă [227].

Mecanismul de acțiune a UDCA nu este pe deplin cunoscut, însă studiile efectuate au demonstrat reducerea nivelului AcB serici materni, precum și a nivelului AcB în sângele cordonului ombilical. O metaanaliză efectuată recent a demonstrat că administrarea UDCA a fost asociată cu micșorarea valorilor ALT, AST și AcB, comparativ cu toate grupurile de control (placebo, colestiramină, dexametazonă, S-adenozil-metionină sau lipsa tratamentului) [229]. Totodată, un alt studiu consacrat tratamentului CIS a constatat reducerea semnificativă a valorilor ALT, GGT și a bilirubinei la femeile care au folosit UDCA, însă fără efecte benefice asupra concentrației serice a AcB [118]. Un studiu recent, efectuat de Yule și colab. (2020), a demonstrat că în cazul CIS severe UDCA reduce simptomele clinice peste aproximativ trei săptămâni de la inițierea tratamentului [236]. Deși nu există dovezi certe că UDCA îmbunătățește rezultatele perinatale, datele metaanalizei menționate anterior sugerează că pot exista unele beneficii ale tratamentului sus-numit pentru făt [229]. Administrarea UDCA a fost asociată cu o scădere a incidenței de SDR neonatal, însă, comparativ cu placebo, în grupul de femei care au primit UDCA nu a existat o diferență în rezultatele perinatale [229]. Așadar, o serie de studii care au evaluat

tratamentul CIS nu au reușit să demonstreze efectul administrării UDCA asupra rezultatelor perinatale. Totodată, un motiv poate fi numărul relativ mic de participanți în studiile menționate, comparativ cu cele mari, care ar putea releva complicațiile rare ale patologiei cercetate [229]. Putem concluziona că sunt necesare cercetări suplimentare în domeniul vizat pentru a clarifica dacă administrarea UDCA reduce rata rezultatelor perinatale nefavorabile, inclusiv MAF.

Majoritatea ghidurilor clinice recomandă administrarea UDCA în doză de 10-15 mg/kg/zi, divizată în două sau trei prize [229]. Însă, unii autori recomandă administrarea a 500 mg de UDCA de două ori pe zi [176]. Doza maximă zilnică recomandată de autori este de 21 mg/kg/zi (aproximativ 1500 mg/zi pentru o pacientă de 72 kg), divizată în câteva prize [201]. Studiile anterioare au raportat lipsa efectelor toxice asupra fătului la administrarea dozelor mari de medicament, considerând că efectul terapeutic se instalează mai repede, având loc nu doar reducerea pruritului cutanat, ci și ameliorarea rezultatelor analizelor biochimice de laborator, îmbunătățindu-se rezultatele clinice materne [160, 176]. Totodată, în literatura de specialitate există experiența de tratament al CIS cu doze mici de UDCA [106, 120].

Au fost raportate și efecte adverse ale terapiei cu UDCA, însă acestea sunt rare, afectând mai puțin de 3% din utilizatori [52]. Efectul advers comun este diareea, care de cele mai dese ori apare în cazul supradozării medicamentului studiat [15, 109, 118]. Analizând datele studiilor consacrate tratamentului colestazei gravidarum cu doze mici de acid ursodeoxicolic, putem menționa că doza utilizată a constituit în medie 300-450 mg/zi (4-6 mg/kg/zi) [120, 138]. Într-un studiu, doza UDCA a fost majorată până la 600 și, respectiv, 900 mg/zi la 8,6% și, corespunzător, 0,5% femei, având în vedere agravarea simptomelor materne și/sau creșterea TFH [138]. Într-un alt studiu, autorii au determinat că 10,9% din gravide nu au răspuns la tratamentul cu doze mici de UDCA, fiind necesară majorarea acesteia [120]. Astfel, cele relatate mai sus le-au permis autorilor să concluzioneze că administrarea acidului ursodeoxicolic în doză de 4-6 mg/kg/zi reduce simptomele clinice și îmbunătățește TFH în aproximativ 90% cazuri [120]. Totodată, autorii sugerează necesitatea efectuării studiilor clinice randomizate în domeniul vizat pentru a face concluzii certe despre efectele terapeutice ale UDCA nu numai pentru ameliorarea stării gravidei, ci și pentru îmbunătățirea prognosticului fetal [120].

O serie de alți agenți farmacologici de asemenea pot fi utilizați în tratamentul colestazei intrahepatice de sarcină. Însă, în literatura de specialitate există controverse privind eficiența acestora în reducerea pruritului cutanat și îmbunătățirea TFH. Astfel, autorii sugerează că

actualmente unele medicamente, precum colestiramina, fenobarbitalul, dexametazona, pot fi recomandate în tratamentul colestazei gravidarum [201, 228, 229, 244]. Totodată, alți autori au demonstrat un efect limitat al S-adenozil-L-metioninei și al cărbunelui activat în tratamentul CIS [201]. O revizuire Cochrane a concluzionat că nu există suficiente dovezi ce ar dovedi eficacitatea celor două preparate în tratamentul colestazei gravidarum [59, 225]. Totuși, unii autori consideră că, având în vedere faptul că o parte din femeile tratate cu UDCA nu prezintă reducerea simptomelor și îmbunătățirea TFH, în unele cazuri ar fi posibilă aplicarea tratamentului de a doua linie [109, 118]. Așadar, este necesar de abordat toate oportunitățile tratamentului farmacologic al patologiei cercetate, cu scopul alegerii managementului potrivit în cazuri individualizate [23].

În contextul managementului colestazei gravidarum prezintă interes *S-adenozil-L-metionina* (SAME), o substanță naturală, sintetizată preponderent în ficat. Fiind un donator de grupa metilică în sinteza de fosfatidilcolină, SAME influențează asupra compoziției și fluidității membranelor hepatice [152, 176, 255]. Prin urmare, medicamentul studiat are influență asupra excreției biliare a metaboliților hormonilor, ceea ce le-a permis autorilor să sugereze că SAME poate fi utilă în tratamentul colestazelor induse de estrogen [90]. S-adenozil-L-metionina îmbunătățește excreția fosfolipidelor și unii autori au raportat că ar fi un agent bun pentru reducerea pruritului cutanat și îmbunătățirea TFH, având un efect benefic și asupra icterului, dacă este prezent [176, 227]. Aceste presupuneri au fost confirmate prin studii placebo controlate, în care 15 femei cu CIS au folosit SAME în doză de 800 mg/zi i/v. Însă, un alt studiu dublu orb de tip placebo a demonstrat lipsa efectului SAME asupra simptomelor colestazei intrahepatice de sarcină și TFH [228]. Totodată, o metaanaliza efectuată de Y. Zhang și colab. a determinat că combinația terapeutică dintre UDCA și SAME este mai eficientă în suprimarea pruritului cutanat și ameliorarea parametrilor biochimici decât administrarea acestor preparate ca monoterapie [241]. Posibil, acest efect se datorează acțiunii sinergetice a medicamentelor menționate, având în vedere mecanismele lor diferite de acțiune. Însă, autorii menționează că nu s-a stabilit definitiv dacă combinația dintre UDCA și SAME trebuie să fie aplicată în toate cazurile de colestază gravidarum. Astfel, în literatura de specialitate există opinia că terapia combinată poate fi aplicată în cazurile în care nu există ameliorare clinică și biochimică la administrarea monoterapiei cu UDCA [241]. Este de menționat că efectele terapiei combinate dintre UDCA și SAME asupra prognosticului fetal rămân neclare, fiind necesar un studiu amplu în acest sens. Autorii menționează că SAME este considerată un medicament relativ inofensiv, având efecte adverse minime, care nu au demonstrat toxicitate chiar

și la administrarea dozelor ce depășesc recomandările [66]. Astfel, efecte adverse ale medicamentului (flebită superficială, insomnie, grețuri, transpirații) au fost raportate în 2,7% și, corespunzător, 5,6% cazuri la administrarea intravenoasă și, respectiv, intramusculară. În cazul administrării pe cale orală, efecte adverse (grețuri, pirozis, insomnie, diaree, cefalee) au fost raportate în 13,8% cazuri [244]. Totodată, studiile efectuate nu au atestat efecte adverse la nou-născuți în cazul folosirii SAME de către mame sarcina cărora s-a complicat cu CIS, inclusiv un studiu care a monitorizat copiii până la un an de viață [66].

Un alt agent farmacologic care poate fi utilizat în tratamentul CIS este *rifampicina*, un preparat antibacterian ce inhibă producerea de ARN bacterian și este folosit cel mai frecvent în tratamentul tuberculozei [201]. Este cunoscut faptul că rifampicina reprezintă un agonist puternic al receptorului pregnan X și are un efect coleretic [94, 111, 227], ceea ce, la rândul său, stimulează transportul transmembranal al AcB, fiind un mecanism posibil de acțiune a preparatului studiat în cazul colestazei gravidarum [127, 204]. Cu toate că studiile cu privire la administrarea rifampicinei în CIS sunt puține, medicamentul a fost utilizat pe larg în tratamentul altor patologii hepatice, inclusiv în ciroza biliară primară și colelitiază, fiind considerat un agent de linia a doua [90, 176, 201]. În aceste cazuri, tratamentul cu rifampicină a dus la scăderea nivelelor serice ale transaminazelor și ale acizilor biliari, rezultând diminuarea pruritului cutanat și sugerându-se că acest medicament poate fi util în CIS [201]. Astfel, o metaanaliză a raportat eficiența rifampicinei în reducerea pruritului cutanat în 77% cazuri de patologii colestatice cronice [176]. Un studiu recent, care a investigat mecanismul de acțiune a rifampicinei, a arătat că aceasta sporește detoxificarea acizilor biliari, efectul fiind complementar reglării exportului de acizi biliari indus de UDCA, ceea ce sugerează că combinația dintre aceste preparate poate fi mai eficientă decât monoterapia [201, 228]. În CIS, combinarea rifampicinei cu UDCA scade simptomele materne și schimbările în TFH la aproximativ o treime din femeile care nu au răspuns la administrarea monoterapiei cu UDCA [227]. În 2009, V. Geenes și colab. au studiat câteva cazuri de CIS care nu au răspuns la monoterapia cu acid ursodeoxicolic, însă au avut rezultate bune în tratamentul combinat rifampicină + UDCA [227, 228]. Deși studiile cu privire la utilizarea rifampicinei în cazul femeilor gravide sunt limitate și în mare parte se bazează pe rapoarte de caz, rezultatele obținute sugerează utilitatea acestui medicament în CIS [149]. Având în vedere că în al III-lea trimestru de sarcină rifampicina este un medicament sigur, ea poate fi utilizată ca agent de linia a doua în tratamentul colestazei gravidarum în combinație cu acidul ursodeoxicolic la femeile care

nu au reacționat la monoterapia cu UDCA [227]. Totodată, trebuie de menționat că femeile care folosesc rifampicină pot prezenta anorexie, greață și schimbarea culorii urinei și/sau a lacrimilor până la roșu-portocaliu, ceea ce impune consilierea minuțioasă a pacientelor [94].

Vitamina K este uneori prescrisă de clinicieni în scop profilactic, începând cu 34 săptămâni de gestație, pentru a reduce riscul posibil matern de hemoragie intra- sau postpartum [56, 201]. Totuși, nu au fost efectuate studii clinice randomizate pentru a confirma sau a infirma această practică clinică [56, 64, 201]. În prezent, studiile axate pe aprecierea riscului și a ratelor de hemoragie în colestaza intrahepatică de sarcină în mare parte nu vizează aprecierea nemijlocită a nivelului de vit. K în sângele matern [13]. Ghidul RCOG recomandă administrarea formei hidrosolubile a vit. K (menadiol sodium fosfat) în doză de 10 mg/zi femeilor cu timpul protrombinic prelungit și/sau steatoree [113]. Totodată, după cum a fost menționat anterior, timpul protrombinic este un marker tardiv al hipovitaminozei K și această abordare poate subestima incidența reală a carenței vit. K [75]. Cu toate acestea, Ghidul RCOG menționează că administrarea vit. K poate fi recomandată la femeile cu timpul protrombinic normal, însă după o analiză minuțioasă cu privire la beneficiile și riscurile teoretice [190]. Așadar, sunt necesare studii suplimentare în acest domeniu pentru a aprecia necesitatea administrării vit. K gestantelor cu colestază gravidarum [14].

Dexametazona este utilizată pe larg cu scopul potențării maturizării plămânilor fetali și s-a dovedit a fi un medicament sigur în contextul dat. Dexametazona are capacitatea de a inhiba sinteza placentară a estrogenilor prin reducerea secreției precursorilor lor în suprarenalele fetale [90, 201]. Unii autori sugerează că agentul farmacologic menționat nu are niciun impact asupra simptomelor sau markerilor biochimici ai CIS și trebuie utilizat numai cu scopul de a stimula maturizarea pulmonară fetală [227]. Alți autori au demonstrat că administrarea dexametazonei în doză de 12 mg/zi are efecte de corijare a nivelurilor de TFH și poate reduce simptomele colestatice, însă are un efect minor asupra valorilor AcB [176]. Însă, aceste date nu au fost susținute de autorii studiilor ulterioare [201]. Astfel, există o îngrijorare în ceea ce privește expunerea fetală antenatală repetată la corticosteroizi [201].

Colestiramina este o substanță care acționează prin legarea acizilor biliari în intestin, inhibând astfel circulația lor enterohepatică și crescând excreția fecală a AcB. Unele studii au arătat rezultate bune ale colestiraminei în reducerea simptomelor clinice materne ale CIS [228]. Însă, medicamentul studiat nu a avut efect asupra nivelurilor AcB și TFH [90]. Totodată, colestiramina

nu a demonstrat capacitatea sa de îmbunătățire a rezultatelor perinatale [176]. Administrarea acesteia poate fi complicată pentru unele femei, necesitând folosirea ei frecventă până la atingerea dozei zilnice de 8-16 g [176]. Mai mult decât atât, colestiramina poate influența absorbția intestinală a vitaminelor liposolubile, în special a vit. K, ceea ce poate provoca hipovitaminoză. Prin urmare, poate crește riscul hemoragiilor coagulopatie la femeile cu CIS care primesc medicamentul dat [199]. În cazul administrării colestiraminei, este important să fie apreciate atât beneficiile, cât și potențialele riscuri de afectare a absorbției intraluminale a vitaminei K sau a UDCA, deoarece aceasta poate afecta indirect rezultatele perinatale [201, 227].

Guma de guar este o fibră dietetică ce acționează într-o manieră similară cu colestiramina. Un studiu a apreciat eficiența gumei de guar în tratamentul colestazei intrahepatice de sarcină și a raportat o reducere minimă a pruritului cutanat datorită administrării acesteia [227]. Însă, în studiul respectiv nu s-a depistat niciun efect asupra nivelului de AcB sau a bilirubinei. Ulterior, un studiu controlat randomizat a comparat efectele gumei de guar cu placebo și a raportat lipsa diferenței între substanțe studiate în reducerea pruritului sau a AcB [228]. Astfel, aplicarea tratamentului cu gumă de guar în practica clinică rămâne discutabilă.

Cărbunele activat este utilizat pe larg în cazurile de intoxicație intestinală, datorită efectelor de captare a toxinelor, pentru a bloca absorbția lor în tractul gastrointestinal. În studiile in vivo, cărbunele activat și-a demonstrat eficiența în captarea acizilor biliari [225]. Într-un studiu care a inclus un număr mic de cazuri, cărbunele activat a redus nivelul AcB la majoritatea femeilor cu colestază gravidarum, însă fără îmbunătățire a simptomelor clinice și a rezultatelor perinatale [56, 227, 228].

Fenobarbitalul este considerat un agent terapeutic de alternativă în tratamentul CIS. Studii efectuate pe animale au arătat că administrarea fenobarbitalului crește excreția AcB și îmbunătățește fluxul biliar [225]. Însă, medicamentul studiat ar putea reduce pruritul cutanat doar în 50% din cazuri și nu prezintă efecte benefice asupra TFH [176].

Preparatele antihistaminice (de exemplu, hidroxizina 25-50 mg/zi, prometazina, clorfenamina și terfenadina) pot fi administrate cu scopul suprimării pruritului cutanat prin efectele sale sedative, mai ales în cazul agravării acestuia în timpul nopții [176, 225].

Autorii recomandă utilizarea topică a *cremei apoase de mentol* 1–2%, deoarece aceasta poate reduce pruritul cutanat în mod suficient pentru a permite femeilor cu insomnie să adoarmă [182]. Mecanismul de acțiune a acesteia constă în afectarea fibrelor nervoase senzoriale A delta și

suprimarea pruritului indusă de histamină [225]. Însă, tratamentul topic nu influențează THF și rezultatele perinatale [50, 176].

Plasmafereza se presupune a fi utilă în tratamentul CIS severe, dar în câteva studii nu a fost demonstrată eficiența metodei date de tratament [176].

Ținând cont de cele relatate mai sus, putem concluziona că colestaza intrahepatică de sarcină este o patologie complicată în sensul managementului farmacologic, ținând cont de lipsa unor studii clinice mari și de etiologia multifactorială a acestei afecțiuni.

Concomitent cu tratamentul farmacologic, autorii menționează necesitatea alimentației raționale a femeilor sarcina cărora s-a complicat cu CIS. Astfel, sunt recomandate produse alimentare ce stimulează excreția bilei, precum legumele și fructele, diferite sucuri [244]. În literatura de specialitate există recomandări privind rolul important al alimentației bogate în proteine cu acțiune lipotropă, precum brânza și peștele [244]. Totodată, autorii subliniază necesitatea modificării dietei gravidelor cu colestază gravidarum, menționând că dieta cu conținut scăzut de lipide poate fi benefică în cazul patologiei cercetate [81, 180].

Gestantele cu colestază intrahepatică de sarcină, în majoritatea cazurilor, necesită un monitoring minuțios din partea medicului de familie și a altor specialiști de profil, ținând cont de riscurile materno-fetale crescute [31, 222]. Rolul monitoringului fetal antenatal în CIS rămâne însă controversat. În timp ce ratele crescute ale MAF sunt bine documentate în literatura de specialitate, mecanismul producerii acesteia nu este pe deplin cunoscut. În pofida faptului că în CIS au fost înregistrate anomalii ale activității cardiace la făt, precum scăderea variabilității, tahicardia și bradicardia, aceste anomalii nu au fost legate direct de decesul intrauterin al fătului [201]. Prin urmare, în prezent nu există încă date care ar stabili cu certitudine dacă testarea antenatală fetală poate identifica feții cu risc crescut de deces intrauterin. În studii anterioare, care au inclus 83 de femei sarcina cărora s-a complicat cu CIS, în urma testelor nonstres nu au fost depistate careva anomalii în cele două cazuri ce s-au complicat cu MAF. Într-un alt studiu au fost comparate cazurile de CIS cu grupul de control în care femeile au avut un istoric de MAF. Femeile din ambele loturi au fost supuse testării antenatale și în cele două cazuri de MAF, depistate în urma studiului, decesul antenatal al fătului a avut loc în termen de cinci zile de la obținerea rezultatului normal la testarea fetală antenatală [201]. Cu toate acestea, în literatura de specialitate există numeroase rapoarte de caz ce descriu decesul intrauterin al fătului în cazurile complicate cu CIS, care a avut loc după efectuarea recentă a testelor fetale antenatale cu rezultate normale. În ghidul RCOG nu

există recomandări cu privire la testele fetale antenatale, însă este stipulat că efectuarea acestora este considerată controversată, deoarece lipsesc date de eficacitate. Totodată, ghidurile ACOG nu enumeră CIS ca o indicație pentru efectuarea testelor fetale antenatale [201]. Deși testarea antenatală nu este asociată cu îmbunătățirea rezultatelor fetale, aceasta poate oferi o reasigurare pacientelor cu coleastăză gravidarum [201].

Un moment important în managementul CIS este timpul rezolvării sarcinii la femeile cu coleastăză gravidarum, având în vedere riscurile și complicațiile posibile ale patologiei [23]. Luând în considerare riscul crescut de rezultate perinatale nefavorabile și de naștere prematură în cazul CIS, alegerea momentului oportun de rezolvare a sarcinii trebuie fi efectuată cu atenție. Actualmente, rezolvarea timpurie a sarcinii în mod electiv se aplică pe larg în managementul colestazei gravidarum din cauza creșterii ratelor de MAF odată cu înaintarea vârstei gestaționale, în special după a 36-a săptămână [156]. Un studiu efectuat în Marea Britanie a determinat MAF la 7% din femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS. Decesul intrauterin al fătului în cazul colestazei gravidarum a fost atestat la diferite vârste gestaționale. În medie, MAF a avut loc la termenul de 38 săptămâni de gestație în sarcinile monofetale. În cazul sarcinilor multiple, rata MAF înainte de 37 s.g. a fost de 22% [229]. Un studiu retrospectiv de cohortă, efectuat de Puljic și colab., a evaluat riscul de MAF, riscul de deces neonatal timpuriu și riscul compus al managementului expectativ al patologiei cercetate, pentru fiecare săptămână suplimentară de gestație începând cu 34 de săptămâni până la 40 de săptămâni [184]. În urma acestui studiu s-a constatat că balanța dintre riscurile de mortalitate perinatală asociată nașterii și managementul expectativ începe să se schimbe începând cu 36 săptămâni de gestație, crescând de la 4,7 vs 19,2 la 36 săptămâni până la 18,3 vs 33,6 la 39 săptămâni [184]. Astfel, având în vedere riscul crescut de MAF în colestaza gravidarum, inducerea travaliului este deseori recomandată la 37 de săptămâni de gestație pentru a echilibra riscurile legate de nașterea prematură iatrogenă cu riscul de deces antenatal al fătului. La femeile diagnosticate cu CIS după 37 de săptămâni, poate fi recomandată finalizarea sarcinii în momentul stabilirii diagnosticului [229, 232]. Întrucât există un mare risc de MAF în cazurile în care nivelul AcB atinge 100 $\mu\text{mol/l}$, finalizarea sarcinii poate fi recomandată și mai devreme – la 35–37 săptămâni de gestație; însă, această decizie trebuie luată individual în fiecare caz aparte după o consiliere atentă [177, 229]. În literatura de specialitate există date care arată că inducerea timpurie a travaliului în cazurile complicate cu CIS nu determină rate mai mari de operație cezariană sau de naștere vaginală operativă [201, 228].

Analizând diferite ghiduri cu privire la colestaza intrahepatică de sarcină, putem menționa că majoritatea strategiilor de management ar pleda pentru nașterea între 37 și 38 de săptămâni în cazurile complicate cu CIS. Cu toate acestea, trebuie luate în considerare datele anamnezei obstetricale, rezultatele testelor de laborator și vârsta gestațională. ACOG, în avizul comitetului care detaliază indicațiile medicale pentru nașterile pre- și post-termen, recomandă nașterea la 36–37 de săptămâni de gestație pentru cazurile complicate cu colestază intrahepatică de sarcină [42, 50, 57, 197]. Cu toate acestea, același ghid sugerează că nașterea înainte de 36 de săptămâni poate fi indicată în funcție de circumstanțele clinice și de laborator. În schimb, ghidul RCOG rămâne neutru, afirmând că practica larg adoptată de a induce nașterea la 37 s.g. nu se bazează pe dovezi [59, 177, 197]. În rezumat, în literatura de specialitate există date ce sugerează că nașterea la 37 de săptămâni, în special la pacientele cu nivele ale AcB extrem de ridicate, poate îmbunătăți rezultatele perinatale. Totuși, nu există studii randomizate care ar evalua rezolvarea timpurie electivă a sarcinii și, astfel, momentul optim al finalizării sarcinii la gravidele cu CIS rămâne discutabil [201].

După cum a fost menționat anterior, decizia privind tactica rezolvării sarcinii la femeile cu colestază gravidarum se ia în mod individual, după o consiliere minuțioasă [118, 180]. În cazul în care este nevoie de aplicarea anesteziei, autorii sugerează că nu există dovezi pentru o contraindicație absolută a anesteziei regionale la gestantele cu CIS, legată direct cu patologia cercetată [109]. Un studiu retrospectiv efectuat de B. Gunaydin și coaut., care a inclus 37 de cazuri de colestază gravidarum, a raportat o incidență de 15% a anesteziei generale printre femeile incluse în studiu, astfel anestezia neuroaxială a fost efectuată în 85% cazuri [122]. În baza studiului efectuat, cercetătorii au concluzionat că femeile cu CIS, cu parametri normali ai coagulogramei, cărora le-a fost efectuată operația cezariană, în majoritatea cazurilor au fost supuse anesteziei spinale și nu au avut complicații în urma acesteia [122].

În majoritatea cazurilor, prognosticul matern în CIS este benign, însă unii autori sugerează un risc crescut de apariție a colangitei, hepatitei cronice, fibrozei și cirozei hepatice la femeile cu colestază gravidarum, comparativ cu gravidele fără patologia cercetată [229]. În literatura de specialitate consacrată colestazei intrahepatice de sarcină, există date care sugerează că astăzi nu există metode de profilaxie specifică a acestei patologii [200]. Este de menționat că aproximativ 20% din femeile cu colestază gravidarum în anamneză acuză prurit ciclic în timpul ovulației sau în faza luteală tardivă [90]. Totodată, un moment important în consilierea postnatală este alegerea

metodei de contracepție convenabile pentru femeile cu istoric de coleastă intrahepatică de sarcină. Conform criteriilor din SUA de eligibilitate medicală pentru utilizarea metodelor contraceptive, în cazul femeilor cu antecedente de CIS, contraceptivele hormonale combinate sunt atribuite la clasa a 2-a de contraceptive (avantajele de obicei depășesc riscurile teoretice sau dovedite) [84]. În clasa 1 de contraceptive (fără restricții), pentru acest grup de femei sunt atribuite metode de contracepție numai cu progesteron (cum ar fi pilulele cu progesteron sau dispozitivul intrauterin cu levonorgestrel) sau dispozitiv intrauterin cu cupru [96, 113]. Având în vedere disponibilitatea contraceptivelor numai cu progesteron, fiind sigure și eficiente la femeile cu antecedente de CIS, acestea pot fi considerate metoda de contracepție sigură pentru ele [113, 229].

Astfel, cercetând sursele bibliografice la tema studiului, am determinat că colestaza intrahepatică de sarcină reprezintă o entitate nosologică asociată cu schimbări semnificative în testele funcționale hepatice, care la rândul lor pot provoca simptome severe, afectând calitatea vieții femeii gravide. Deși CIS prezintă o incidență relativ mică, această patologie poate fi însoțită de complicații grave atât pentru mamă, cât și pentru făt. În ultimii ani, tot mai multe lucrări științifice sunt consacrate colestazei gravidarum, însă rezultatele obținute sunt controversate, iar unele aspecte rămân neelucidate sau sunt contradictorii. Cele relatate ne-au determinat să inițiem prezentul studiu, consacrat colestazei intrahepatice de sarcină.

Este necesar de subliniat că colestaza intrahepatică de sarcină reprezintă o patologie multifactorială, care implică diferite simptome clinice, însă mecanismele etiopatogenetice în mare parte rămân necunoscute. Dat fiind faptul că CIS condiționează o morbiditate și o mortalitate perinatală înalte, interesul științific față de această stare patologică este în continuă creștere.

Deși există numeroase lucrări științifice consacrate particularităților de diagnostic al colestazei intrahepatice de sarcină, până în prezent în literatura de specialitate există controverse în domeniul vizat. Studiarea particularităților de diagnostic al colestazei gravidarum va permite aprecierea și prognozarea severității acesteia, precum și elaborarea unui algoritm de management al cazurilor complicate prin colestaza intrahepatică de sarcină.

Numărul studiilor cu referire la rolul markerilor hematologici de inflamație în diferite stări patologice este în continuă creștere. În sarcină, rolul acestor markeri vizează preeclampsia, hiperemeza de sarcină și diabetul zaharat gestațional. În acest context, prezintă interes elucidarea rolului markerilor hematologici de inflamație în cazul colestazei intrahepatice de sarcină.

Suportul științific existent denotă posibilul rol al hipovitaminozei K în patogeneza complicațiilor materne în colestaza intrahepatică de sarcină. Totodată, aceste sugerări se bazează pe un număr mic de cazuri, fiind necesar un studiu amplu în domeniul vizat pentru a permite formularea concluziilor privind incidența reală a hipovitaminozei K printre femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a studiului: loturile de cercetare, etapele și designul studiului

Pentru realizarea scopului propus și a obiectivelor trasate, a fost planificat un studiu prospectiv, începând cu anul 2020, prin care urma să apreciem particularitățile de diagnostic, de evoluție clinică, rezultatele perinatale, simptomele clinice materne și severitatea acestora, nivelul vitaminei K la gravidele incluse în studiu, precum și aprecierea rolului markerilor hematologici de inflamație în severitatea colestazei intrahepatice de sarcină. În acest scop au fost folosite metode de cercetare clinico-paraclinice și statistice, cu înregistrarea și prelucrarea datelor prezentate în studiu.

Proiectul de cercetare și protocolul de studiu au fost aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* (proces-verbal nr. 3 din 22.05.2020). Protocolul studiului a fost înregistrat în Baza internațională de date ISRCTN (International Standard Randomised Controlled Trial Number), care este recunoscută de Organizația Mondială a Sănătății. Numărul de înregistrare: ISRCTN21187408 (<https://doi.org/10.1186/ISRCTN21187408>).

Studiul a fost realizat în cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice (IMSP) Institutul Mamei și Copilului și IMSP Spitalul Clinic Municipal (SCM) *Gheorghe Paladi* (mun. Chișinău). Obiecte de studiu au fost femeile gravide, nou-născuții, foile de observație și probele biologice recoltate (sângele gravidelor).

Prezenta cercetare a cuprins anii 2020-2022 și a fost realizată în patru etape:

Etapa I. *Definirea problemei și elaborarea planului de cercetare*

1. Analiza literaturii științifice de specialitate la tema studiului.
2. Stabilirea scopului și a obiectivelor cercetării.
3. Determinarea volumului și a perioadei de studiu.

Etapa II. *Observarea statistică și acumularea materialului de cercetare*

1. Elaborarea chestionarului și a instrumentelor de colectare a materialului de studiu.
2. Înregistrarea datelor pentru analiza statistică prin extragerea informației din fișele medicale și completarea chestionarelor individuale.

Etapa III. *Evaluarea parametrilor clinico-paraclinici ai femeilor incluse în studiu.*

Etapa IV. *Analiza statistică și sinteza rezultatelor obținute.*

Studiul dat a fost unul prospectiv, în cadrul căruia au fost supuse cercetării cazurile de coleastă intrahepatică de sarcină începând cu anul 2020.

Lotul de cercetare reprezentativ a fost calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartimentul *StatCalc – Sample Size and Power* pentru studiul analitic observațional de cohortă în baza următorilor parametri:

- Intervalul de încredere pentru 95,0% de semnificație a rezultatelor;
- Puterea statistică – de 80,0% ;
- Diferența în decurgerea și finalizarea sarcinii la gravidele cu coleastă intrahepatică de sarcină, în comparație cu gravidele fără CIS, constituie în medie 20,0% [49, 246, 249];
- Raportul dintre loturi – 1:1.

Rezultat: pentru 95,0% Î valoarea calculată este de 44 și cu 10.0% rată de nonrăspuns n=48.

Astfel, în conformitate cu datele obținute, volumul optim al unui lot de cercetare, cu o valoare reprezentativă, este nu mai puțin de 48 de paciente. Așadar, în cadrul studiului au fost selecționate un număr total de 142 de participante, care au fost repartizate în două loturi, cu respectarea criteriilor de includere și de excludere din cercetare, cu raportul 1:1, după cum urmează:

- Lotul de cercetare (L_1) a inclus 71 de femei gravide cu CIS și 81 de nou-născuți ai acestora, ținând cont de 8 cazuri de sarcină multiplă, dintre care 6 cazuri de sarcină cu duplex și 2 cazuri cu tripleți;

- Lotul de control (L_0) a inclus 71 de femei gravide fără CIS și 77 de nou-născuți ai acestora, ținând cont de 4 cazuri de sarcină multiplă, dintre care 2 cazuri de cu duplex și 2 cazuri cu triplex.

Pentru a realiza obiectivele cercetării, a fost planificat studiul de cohortă, designul căruia este prezentat în figura 3.

Criteriile de *includere* a femeilor în lotul de cercetare:

1. Femei gravide cu diagnosticul de coleastă intrahepatică de sarcină, la care au fost excluse alte cauze probabile ale pruritului cutanat (diagnosticul CIS a fost stabilit în baza datelor clinice și rezultatelor testelor biochimice);
2. Nivelul seric al AcB \uparrow 10 $\mu\text{mol/l}$;

3. Vârsta de gestație între 22⁺⁰-41⁺⁶ săptămâni;
4. Vârsta pacientei \geq 18 ani;
5. Acordul informat, în forma scrisă, pentru participarea în cercetare.

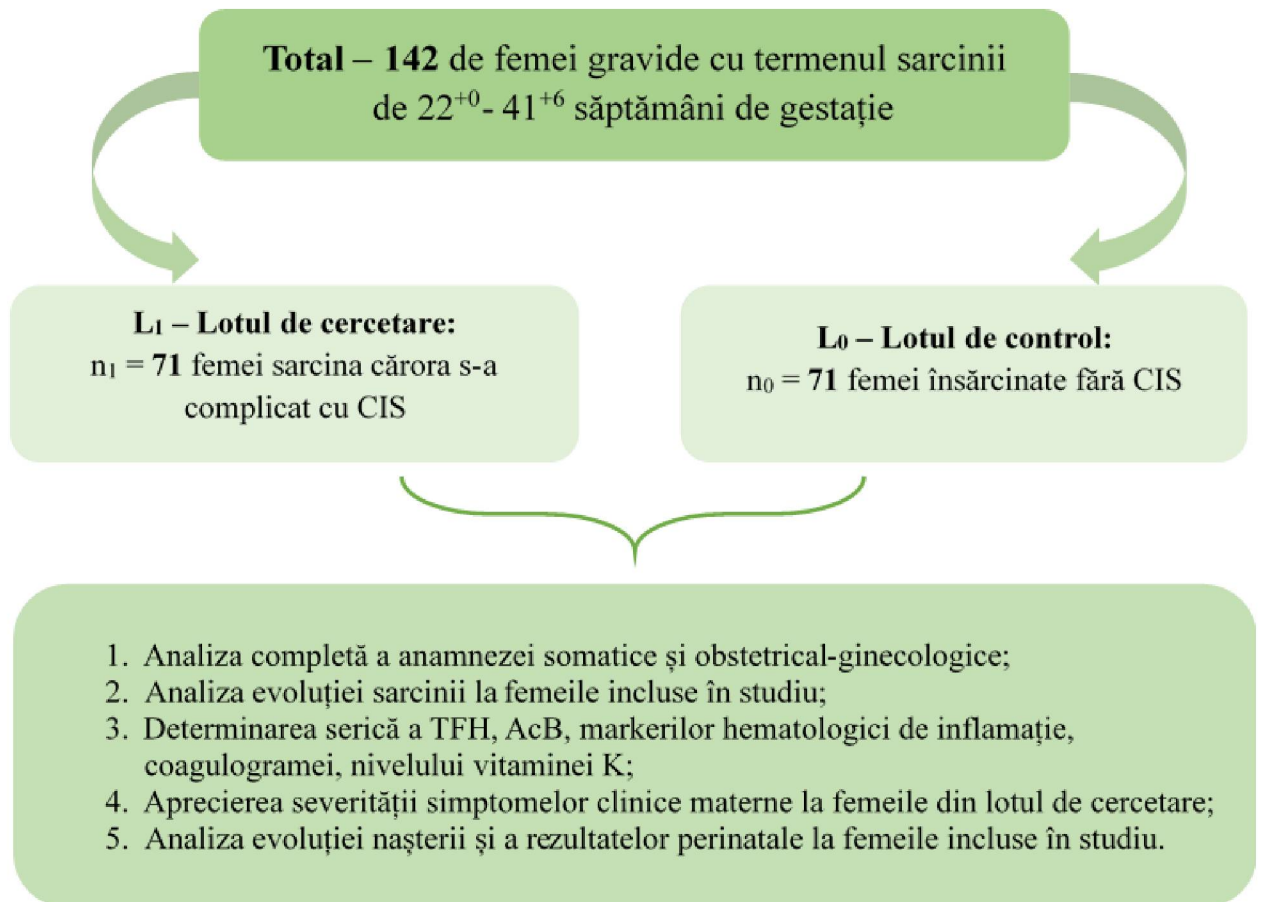


Figura 3. **Designul studiului prospectiv de cohortă**

Din studiu au fost *excluse* femeile cu afecțiuni hepatice cunoscute:

- ✓ hepatită virală acută,
- ✓ hepatită autoimună,
- ✓ boală Wilson,
- ✓ colangită primară sclerozantă,
- ✓ ciroză biliară primară,
- ✓ colelitiază simptomatică.

Totodată, din studiu au fost *excluse* femeile diagnosticate cu:

- ✓ citomegalovirus și virus Epstein-Barr, deoarece acestea pot provoca injurie hepatică cu creșterea nivelului enzimelor hepatice [72];
- ✓ hepatită indusă medicamentos;
- ✓ ficat gras acut de sarcină;
- ✓ preeclampsie;
- ✓ HELLP;
- ✓ trombofilie congenitală;
- ✓ femeile cu diagnostic de epilepsie, pentru a exclude influența posibilă a medicației antiepileptice asupra absorbției intestinale de vitamină K [13].

Dintre limitările cercetării putem menționa faptul că, în timpul studiului, nu am putut să excludem cazurile de patologie hepatică nemanifestă și/sau nedagnosticată. Totodată, subliniem că femeile sarcina cărora s-a complicat cu colestază gravidarum au avut o incidență crescută a unor stări patologice, ceea ce ar putea influența rezultatele perinatale.

Studiul prospectiv a fost realizat în baza unui chestionar aplicat atât în lotul de cercetare, cât și în lotul de control. Acesta a inclus zece compartimente ce conțineau 177 de întrebări (*Anexa 1*): date generale despre pacientă, anamneza somatică, anamneza obstetrical-ginecologică, evoluția sarcinii și a nașterii prezente, datele examenelor clinico-paraclinice, semnele și simptomele subiective, tratamentul aplicat femeilor cu colestază intrahepatică de sarcină, precum și date despre starea nou-născutului.

2.2. Metodele clinico-paraclinice de examinare și cercetare

În vederea realizării scopului și a obiectivelor propuse, au fost utilizate o serie de metode de investigație:

1. Directe:

- a) Intervievarea gravidelor conform chestionarului elaborat;
- b) Examen clinic;
- c) Examen paraclinic;
- d) Evaluarea în dinamică a simptomelor subiective materne.

2. Indirecte:

- a) Date bibliografice;

b) Extragerea datelor din documentația medicală.

Totodată, au fost analizate: evoluția sarcinii și a nașterii prezente, volumul sângelui pierdut în timpul travaliului sau al operației cezariene, complicațiile apărute, precum și starea nou-născutului. Investigațiile paraclinice și cele de laborator au fost efectuate în laboratoarele IMSP Institutul Mamei și Copilului, IMSP Spitalul Clinic Municipal *Gheorghe Paladi* și în laboratoare private.

Studiul prospectiv a fost realizat în baza acordului informat, încheiat în două exemplare cu fiecare pacientă inclusă în studiu, care a cuprins două formulare: formularul de informare și formularul de acceptare.

Examenul clinic a fost efectuat prin convorbire cu gravida pentru colectarea datelor anamnestice (conform unei anchete special elaborate), precizarea acuzelor gravidei în momentul chestionării. A fost efectuat examenul obiectiv al femeilor incluse în studiu. A prezentat interes studierea datelor antropometrice, precum talia, masa înainte de sarcină, indicele masei corporale (IMC) înainte de sarcină, masa femeilor în momentul chestionării, precum și adaosul ponderal în sarcina curentă. Indicele masei corporale a fost calculat și interpretat conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății [62].

Examenul de laborator a inclus hemoleucograma completă cu aprecierea markerilor hematologici de inflamație, analiza biochimică a sângelui, coagulograma, precum și aprecierea nivelului seric al vit. K. Astfel, pentru aprecierea nivelului seric al markerilor biochimici, la gravidele cu CIS și la cele din lotul de control au fost prelevate câte 10 ml de sânge venos, care ulterior a fost centrifugat. Serul obținut a servit ca material de cercetare pentru determinarea parametrilor vizați în studiul dat.

Pentru aprecierea severității sindromului citolitic, a fost testat nivelul seric al ALT, AST, coeficientul de Ritis. Este de menționat că coeficientul de Ritis reprezintă raportul AST/ALT [85]. Coeficientul de Ritis a fost calculat utilizând metoda aritmetică prin împărțirea valorilor AST și ALT [85].

Totodată, a fost apreciat nivelul indicatorului APRI și scorul Fibrosis-4 (FIB-4). Indicatorul APRI reprezintă indicele raportului aspartataminotransferazei la trombocite și se calculează cu ajutorul formulei (1): $\{(AST (U/l) \div \text{limita superioară a normei AST (U/l)}) \times 100\} \div \text{numărul trombocitelor (10}^9/l)$ [51, 133].

$$APRI = \frac{\text{AST (U/l)}}{\text{Limita superioară a normei AST (U/l)}} \times 100 = \text{[]}$$

$$\frac{\text{Numărul trombocitelor (10⁹/l)}}{\text{[]}}$$

(1)

Scorul Fibrosis-4 a fost calculat prin intermediul unui calculator specializat, utilizând formula lui Sterling (2): [(vârsta (ani) × AST (U/l)) ÷ (numărul trombocitelor (10⁹/l) × √ALT (U/l))] [99, 115, 206].

$$FIB-4 = \frac{\text{Vârsta (ani)} \times \text{AST (U/l)}}{\text{Numărul trombocitelor (10⁹/l)} \times \sqrt{\text{ALT (U/l)}} = \text{[]}$$

(2)

Severitatea sindromului colestatic a fost apreciată în conformitate cu nivelul seric al acizilor biliari, bilirubinei totale, fosfatazei alcaline și GGT. Analiza biochimică a sângelui a fost efectuată cu ajutorul aparatului Abbott Architect c8000.

Pentru aprecierea sindromului hepatopriv a fost efectuată coagulograma, care a inclus determinarea nivelului de protrombină după Quick, de fibrinogen și INR, realizată cu ajutorul aparatului Helena C-2. Severitatea sindromului inflamator a fost apreciată prin testarea markerilor hematologici de inflamație propuși în actualul studiu, precum și prin valorile proteinei C-reactive.

Valorile NLR, PLR și ale coeficientului de Ritis au fost calculate prin metoda matematică. Astfel, valorile NLR au fost determinate prin împărțirea numărului absolut de neutrofile la numărul absolut de limfocite; PLR a fost calculată prin împărțirea numărului absolut de trombocite la numărul absolut de limfocite [80, 208]. Restul markerilor hematologici au fost calculați de Analizorul hematologic automat – SYSMEX XN-1000.

Totodată, în studiul actual a fost apreciat nivelul seric al vitaminei K (fracțiile vit. K1, vit. K2 MK4 și vit. K2 MK7). Nivelul vitaminelor menționate a fost apreciat prin cromatografie

lichidiană de înaltă performanță (HPLC), aceasta fiind o metodă comună de apreciere a nivelului seric al vitaminelor studiate [125, 131].

Principiul de separare a HPLC se bazează pe distribuția analitului (eșantionului) între o fază mobilă (eluant) și o fază staționară (materialul de ambalare al coloanei). În funcție de structura chimică a analitului, moleculele au viteză diferită de trecere a fazei staționare. Interacțiunile specifice dintre moleculele unei probe și materialul de ambalare definesc timpul lor „pe coloană”. Prin urmare, diferiți constituenți ai unei probe sunt eluați în momente diferite. Astfel, se realizează separarea ingredientelor probei [210].

Aprecierea severității pruritului cutanat în dinamică a fost efectuată cu ajutorul a două scale. În studiu a fost utilizată scala de intensitate a pruritului cutanat propusă de cercetătorul Ribalta (scala Ribalta), care utilizează un punctaj de la 0 la 4, unde:

- 0 – lipsa pruritului cutanat;
- 1 – prurit ocazional (care nu apare în fiecare zi);
- 2 – prurit cutanat intermitent, care apare în fiecare zi, însă predomină perioade asimptomatice (este prezent în mai puțin de 50% din 24 de ore);
- 3 – prurit cutanat intermitent, care apare în fiecare zi, însă predomină perioade simptomatice (este prezent în mai mult de 50% din 24 de ore);
- 4 – prurit cutanat continuu (zi și noapte) [54, 187].

Totodată, pentru studiu a fost elaborată o scală vizuală analogică a intensității pruritului cutanat (SVAIP), acesta fiind un simptom clinic matern major (*figura 4*) [8].

Femeile incluse în studiu au fost instruite să indice pe linie aprecierea lor subiectivă a intensității pruritului cutanat, unde:

- 0 puncte – lipsa pruritului cutanat;
- 1-2 puncte – prurit cutanat ușor, de intensitate scăzută și/sau ocazional;
- 3-4 puncte – prurit cutanat moderat, care nu provoacă disconfort considerabil;
- 5-6 puncte – prurit cutanat pronunțat, care provoacă disconfort considerabil;
- 7-8 puncte – prurit cutanat foarte intens, chinuitor;
- 9-10 puncte – pruritul cutanat cel mai intens, insuportabil sau aproape insuportabil.

Printre avantajele scalei vizuale analogice putem menționa că este o metodă simplă în utilizare și le permite femeilor să descrie senzația lor subiectivă. Scala vizuală analogică a intensității pruritului cutanat a fost elaborată în baza unei scale vizuale de estimare a durerii, care este pe larg răspândită în scopul aprecierii nivelului senzației dureroase a pacienților cu diferite afecțiuni [114]. Aprecierea subiectivă a intensității pruritului cutanat la gravidele incluse în studiu a fost efectuată la debutul patologiei cercetate (când au apărut primele simptome clinice materne subiective), în momentul completării chestionarului, apoi în a 3-a, a 7-a și a 10-a zi după naștere.

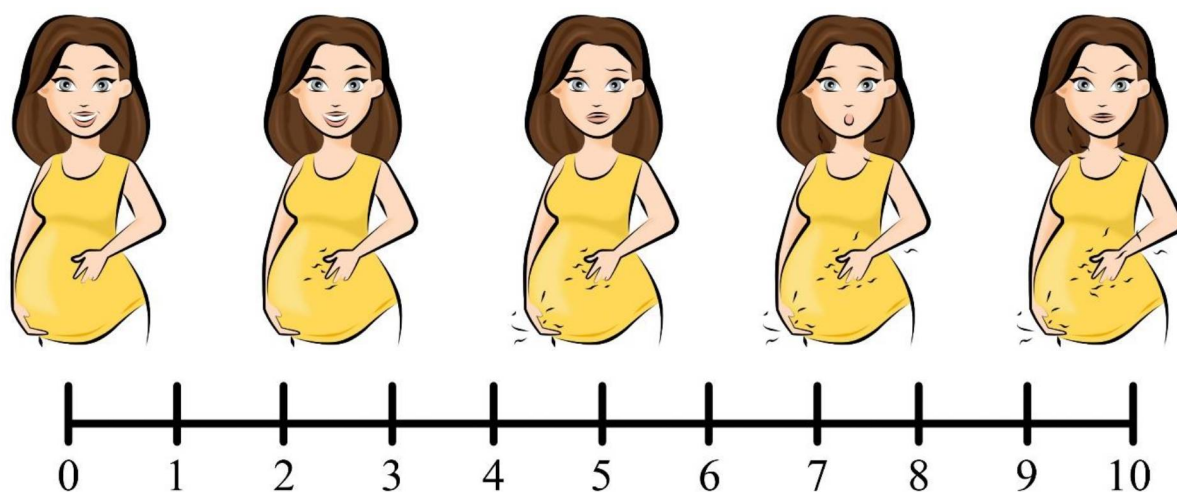


Figura 4. **Scala vizuală analogică a intensității pruritului cutanat (SVAIP) la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină [8]**

Aprecierea volumului de sânge pierdut la nașterea per vias naturalis sau în timpul operației cezariene a fost efectuată în conformitate cu ghidurile internaționale [146, 158]. Astfel, sângele pierdut a fost colectat în cuve gradate, materialul steril utilizat a fost cântărit, ceea ce a permis evaluarea hemoragiei totale la nașterea naturală sau în caz de cezariană la femeile incluse în studiu.

Aprecierea stării nou-născuților de la femeile din ambele loturi a inclus aprecierea scorului Apgar la 1 și 5 minute de viață, a vârstei gestaționale, a datelor antropometrice la naștere, a stării fizice (prezența unor anomalii), a nivelului de mortalitate și morbiditate a nou-născutului. Totodată, a fost examinată necesitatea și durata îngrijirii în secția de terapie intensivă și reanimare a copiilor născuți de la femeile incluse în studiu. De asemenea, au fost apreciate: incidența

transferului copiilor la etapa a II-a de îngrijiri perinatale, durata totală a internării copiilor în secțiile clinice specializate și prezența morbidităților.

2.3. Metodele de evaluare statistică pentru analizarea rezultatelor

Datele acumulate au fost prelucrate la calculatorul individual. Prin înregistrarea datelor cu privire la pacienți a fost creată o bază de date, din care s-au extras cele legate de aspectele studiului actual. Datele au fost analizate utilizând programele IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics 21, MedCalc și GraphPad, cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestora. Rezultatele obținute au fost interpretate cu ajutorul datelor statisticii biomedicale descriptive [33, 34, 37].

Pentru a putea trage concluzii privind indicatorii studiați, au fost efectuate:

1. Chestionarea femeilor gravide cu sau fără colestază intrahepatică de sarcină în IMSP Institutul Mamei și Copilului și IMSP SCM *Gheorghe Paladi*.
2. Aplicarea metodelor clinico-paraclinice, clinico-statistice și matematico-statistice pentru cercetarea eșantionului selectat și evaluarea rezultatelor obținute.
3. Prelucrarea statistică a datelor obținute prin aplicarea operațiilor statistice specifice:
 - sistematizarea materialului, centralizare și grupare statistică după parametri și niveluri, obținerea indicatorilor primari și a seriilor de date statistice;
 - calcularea frecvențelor absolute (numere) și/sau relative (procente) pentru variabilele nominale sau categoriale;
 - calcularea valorilor medii și a deviației standard (DS) a mediei pentru variabilele continue;
 - calcularea medianei (Me), precum și a intervalului intercuartilic (Q1; Q3), în cazul unei distribuții a caracteristicilor care diferă de normală.
 - Pentru determinarea corelației dintre datele obținute în urma studiului, a fost apreciat coeficientul de corelație Pearson (r).
 - Pentru compararea variabilelor categoriale, a fost aplicat testul χ^2 cu corecția Yates de continuitate.
 - Pentru determinarea factorilor de risc ce conduc la colestază intrahepatică de sarcină, în baza *Tabelului de contingență 2x2* au fost calculate riscul relativ (RR) și intervalul de încredere (ÎÎ).

- Pentru evaluarea diferenței statistice dintre două medii, a fost aplicat testul t.
 - Un $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ.
 - Pentru evaluarea variabilelor din eșantioanele independente, cu scala de măsură ordinară sau cu scala de interval și distribuție anormală a valorilor, a fost aplicat testul U-Mann-Whitney.
 - Pentru aprecierea sensibilității și specificității în examinarea eficienței modelului, a fost utilizată curba ROC (Receiver Operating Characteristics). Informativitatea curbei ROC este considerată excelentă în cazul în care aria sub curba (AUC) ROC $> 0,9$: foarte bună – 0,81-0,9; bună – 0,71-0,8; satisfăcătoare – 0,61-0,7; nesatisfăcătoare dacă AUC ROC este $< 0,6$ [97]. Totodată, au fost calculate indicii Youden și valorile limită (cut off) pentru fiecare indicator analizat.
4. Prezentarea datelor statistice a fost realizată prin procedee tabelare și grafice.

Rezultatele obținute în urma studiului complex ne-au permis să formulăm concluzii cu privire la particularitățile de diagnostic al CIS, la aprecierea severității simptomelor clinice materne, a nivelului vit. K, precum și la aprecierea rolului markerilor hematologici de inflamație în severitatea patologiei cercetate.

Astfel, prezentul studiu a inclus următoarele etape: analiza literaturii științifice de specialitate pentru a defini problema și a elabora planul de cercetare; formularea scopului și a obiectivelor studiului. În cadrul prezentei cercetări a fost elaborat protocolul studiului, cu identificarea și calcularea eșantionului, urmate de elaborarea unui chestionar de colectare a datelor. Studiul realizat a inclus 142 de cazuri, ceea ce a permis stabilirea particularităților clinico-evolutive la femeile gravide sarcina cărora s-a complicat cu CIS, în baza studiului comparativ cu două loturi, dintre care 71 de femei cu colestază intrahepatică de sarcină și 71 de femei fără această patologie. În baza datelor obținute, au fost efectuate analiza și sinteza rezultatelor, ceea ce a condus la formularea concluziilor privind realizarea scopului și a obiectivelor trasate.

Femeile incluse în studiu au fost selectate cu respectarea criteriilor de includere și de excludere din cercetare, fiind supravegheate în același mod. Pentru toate femeile au fost folosite aceleași metode de diagnostic, care au inclus determinarea serică a testelor funcționale hepatice, acizilor biliari, markerilor hematologici de inflamație, coagulogramei și nivelului vitaminei K. Datele obținute în cadrul studiului prezent au fost analizate prin metode statistice contemporane

cu ajutorul programelor IBM SPSS Statistics 21, MedCalc și GraphPad, cu suportul funcțiilor și modulelor acestora. Prelucrarea statistică a datelor ne-a oferit posibilitatea de a calcula ratele, valorile medii, indicatorii de proporție și de a determina semnificația statistică de 95,0% a rezultatelor obținute, acestea fiind prezentate prin tabele, grafice și figuri. Rezultatele cercetării au condus la formularea unor concluzii și recomandări practice privind managementul cazurilor de coleastă intrahepatică de sarcină.

3. PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI SARCINII, A NAȘTERII ȘI REZULTATELE PERINATALE LA FEMEILE CU COLESTAZĂ INTRAHEPATICĂ DE SARCINĂ

3.1. Particularitățile anamnestice și clinico-evolutive ale sarcinii la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină

Având în vedere faptul că colestaza intrahepatică de sarcină este o patologie care afectează atât starea gravidei, cât și starea fătului, cu o posibilă dezvoltare a complicațiilor materno-fetale severe, am efectuat o analiză a evoluției sarcinii, a nașterii și a rezultatelor perinatale la femeile cu colestază gravidarum.

În vederea realizării scopului propus, a fost efectuat un studiu prospectiv ce a cuprins perioada 2020-2022. În studiu au fost incluse 142 de femei, care ulterior au fost divizate în două loturi. **L₁ (lotul de cercetare)** a inclus 71 de femei sarcina cărora s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcină și **L₀ (lotul de control)** a cuprins 71 de femei fără CIS. Lotul de control a fost selectat în mod aleatoriu, ambele loturi incluzând participantele în conformitate cu criteriile de includere și excludere din cercetare.

Distribuind eșantionul analizat în funcție de vârstă (*figura 5*), putem menționa că vârsta participantelor în studiu a variat în intervalul 18-43 de ani, vârstă medie fiind de $29,5 \pm 6,3$ ani [Me 30 (25; 34)] în lotul de cercetare și de $27,3 \pm 5,4$ ani [Me 27 (23; 31)] în lotul de control ($p=0,029$).

Gestantele incluse în studiu au fost repartizate în următoarele grupe în funcție de vârstă: sub 20 de ani în L₁ – 4 femei (5,6%; 95% ÎÎ: 1,4-10,1%) versus L₀ – 3 cazuri (4,2%; 95% ÎÎ: 0-8,5%), χ^2 0,150, $p=0,6983$; 20-24 de ani în L₁ – 12 gestante (16,9%; 95% ÎÎ: 6,1-25,6%) vs L₀ – 21 de femei (29,6%; 95% ÎÎ: 17,9-45,3%), χ^2 2,527, $p=0,1119$; 25-29 de ani în L₁ – 18 gravide (25,4%; 95% ÎÎ: 15,5-36,6%) vs L₀ – 25 (35,2%; 95% ÎÎ: 23,5-45,1%), χ^2 1,201, $p=0,2732$; 30-34 de ani în L₁ – 21 de cazuri (29,6%; 95% ÎÎ: 16,7-42,3%) vs L₀ – 14 cazuri (19,7%; 95% ÎÎ: 9,6-29,8%), χ^2 2,910, $p=0,0880$; peste 35 de ani în L₁ – 16 femei (22,5%; 95% ÎÎ: 14,8-32,6%) vs L₀ – 8 gravide (11,3%; 95% ÎÎ: 2,6-19,7%), χ^2 2,457, $p=0,1170$.

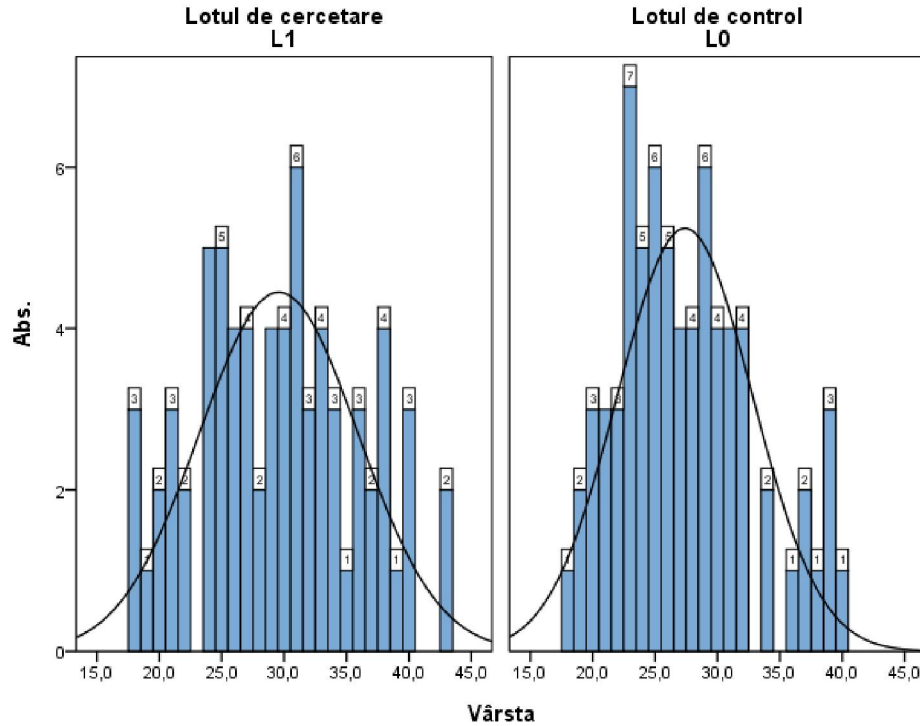


Figura 5. **Repartizarea femeilor incluse în studiu conform grupelor de vârstă (abs.)**

Totodată, majoritatea femeilor din lotul de cercetare aveau vârsta peste 30 de ani – 37 femei sau 52,1% (95% ÎÎ: 36,6-71,8%), comparativ cu lotul de control – 22 femei sau 30,9% (95% ÎÎ: 19,4-46,9%), diferența fiind statistic semnificativă (χ^2 5,683, $p=0,0171$). Datele obținute pot fi comparabile cu datele din literatură de specialitate, care sugerează că colestaza intrahepatică de sarcină are o incidență crescută la femeile cu vârsta peste 35 de ani [56, 164].

Pe parcursul studiului am fost interesați în ce perioadă a anului s-au întâlnit mai des cazuri de colestază intrahepatică de sarcină, ținând cont de posibilul caracter sezonier al patologiei cercetate. Repartizarea cazurilor de CIS conform criteriului de sezonality este prezentată în figura 6. Rezultatele cercetării arată că valorile frecvenței absolute de cazuri de colestază gravidarum sunt în creștere în lunile septembrie – februarie, ceea ce denotă necesitatea unei atenții sporite din partea lucrătorilor medicali.

Aceste date au fost confirmate și de alți cercetători, care consideră că creșterea incidenței CIS în lunile de toamnă-iarnă poate fi explicată prin factori dietetici legați de nivelurile ridicate de cupru și nivelurile scăzute de seleniu și zinc în sângele matern [79, 109].

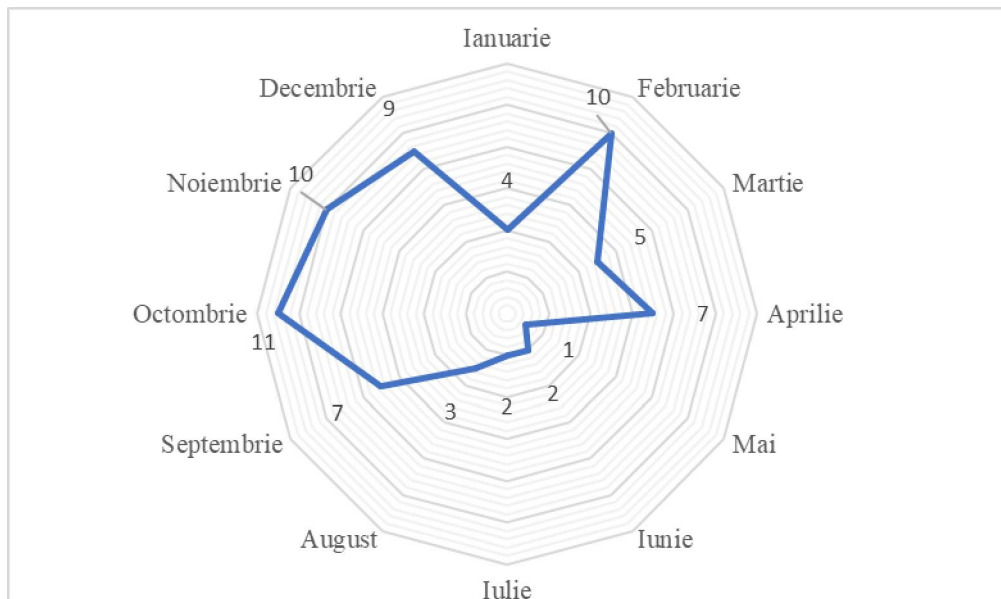


Figura 6. **Repartizarea pacientelor cu coleastăză gravidarum conform criteriului de sezonabilitate (abs.)**

Majoritatea femeilor participante în studiu aveau sediul de reședință în mediul urban: L_1 – 44 cazuri sau 62,0% (95% ÎÎ: 52,1-74,1%) vs L_0 – 42 cazuri sau 59,2% (95% ÎÎ: 47,7-72,5%), χ^2 0,029, $p=0,8637$). Erau într-o căsătorie înregistrată: L_1 – 70 de gravide sau 98,6% (95% ÎÎ: 95,8-100%) vs L_0 – 68 de gravide sau 95,8% (95% ÎÎ: 90,1-100%), χ^2 0,257, $p=0,6120$. Aveau studii medii sau superioare complete în momentul chestionării: L_1 – 70 de femei sau 98,6% (95% ÎÎ: 94,1-100%) vs L_0 – 67 de femei sau 94,4% (95% ÎÎ: 87,1-97,2%), χ^2 0,829, $p=0,3625$.

Este important de menționat că 41 de femei sau 57,7% (95% ÎÎ: 44,8-73,5%) din lotul de cercetare erau angajate în câmpul muncii, versus 45 de femei sau 63,4% (95% ÎÎ: 50,7-76,3%) din lotul de control (χ^2 0,265, $p=0,6065$). Astfel, din numărul total de femei angajate, 12,2% (95% ÎÎ: 0,2-24,4%, 5 cazuri) femei din L_1 au raportat prezența factorilor nocivi la locul de muncă (factori nocivi chimici, termici etc.) vs 8,9% (95% ÎÎ: 0,4-17,4%, 4 cazuri) din L_0 (χ^2 0,022, $p=0,8826$). Totodată, 8,5% (95% ÎÎ: 2,6-15,7%, 6 cazuri) femei din lotul de cercetare au raportat prezența defectorilor alergici, versus 2,8% (95% ÎÎ: 0-5,9%, 2 femei) din lotul de control (χ^2 1,192, $p=0,2749$). Este de menționat că în actualul studiu nu au fost depistate cazuri de abuz de alcool, droguri sau viciul fumatului la femeile din ambele loturi incluse în studiu.

Toate femeile luate în studiu se aflau în evidența medicului de familie cu sarcina curentă, fiind luate în evidență în medie la termenul de $9,1 \pm 2,6$ (Me 8; 10) s.g. în L_1 versus $9,1 \pm 2,5$

(Me 8: 7;10) s.g. în L_0 (95% Î: -0,846 – 0,846, $p=1,0000$). În majoritatea cazurilor, gravidele au fost luate în evidență la un termen timpuriu de sarcină: L_1 – 67 cazuri sau 94,3% (95% Î: 86,7-98,8%) vs L_0 – 65 cazuri sau 91,5% (95% Î: 83,1-96,0%), χ^2 0,108, $p=0,7429$.

Ținând cont de faptul că în literatura de specialitate există date ce sugerează o posibilă hipovitaminoză K la gravidele cu indicele masei corporale scăzut, cu scopul excluderii momentului de bias, a prezentat interes studierea datelor antropometrice ale femeilor incluse în studiu, precum talia, masa înainte de sarcină și în momentul chestionării, IMC înainte de sarcină, precum și adaosul ponderal în sarcina curentă. Astfel, talia gravidelor din lotul de cercetare a variat în limitele 155-180 cm, cu media de $165,7\pm 5,2$ cm (Me 165: 162; 170), comparativ cu lotul de control, unde talia a variat în limitele 148-180 cm, cu media de $165,2\pm 5,9$ cm (Me 165: 161; 168), (95% Î: -1,345 – 2,345, $p=0,5930$).

Masa corporală înainte de sarcină a variat în limitele 45-104 kg în L_1 (media $66,2\pm 11,2$ kg; Me 65: 57; 72), comparativ cu L_0 , unde aceasta a variat în limitele 44-100 kg (media $68,3\pm 12,0$ kg; Me 68: 60; 75), (95% Î: -5,951 – 1,751, $p=0,2829$). IMC înainte de sarcină a variat între 17,6 și 39,1 în L_1 vs 18,5 și 39,1 în L_0 , fiind în limitele normei în 49 sau 69,0% (95% Î: 53,1-83,5%) cazuri în L_1 (media $24,1\pm 3,8$; Me 23,7: 21,3; 25,7) și în 39 sau 54,9% (95% Î: 39,2-66,2%) cazuri în L_0 (media $25,0\pm 4,4$; Me 24,7: 21,5; 27,1), (95% Î: -2,264 – 0,464, $p=0,1942$). Totodată, 14 sau 19,7% (95% Î: 7,6-31,4%) femei din lotul de cercetare erau supraponderale, comparativ cu 22 sau 31,0% (95% Î: 19,5-41,1%) cazuri din lotul de control (χ^2 1,823, $p=0,1769$). Obezitate de gradul I s-a depistat la 5 sau 7,0% (95% Î: 1,4-12,9%) femei din L_1 , comparativ cu 7 sau 9,9% (95% Î: 2,8-18,3%) femei din L_0 (χ^2 0,091, $p=0,7629$). De asemenea, obezitate de gradul II s-a depistat la 2 sau 2,8% (95% Î: 0-8,5%) participante din lotul de cercetare vs 3 sau 4,2% (95% Î: 1,2-10,1%) femei din cel de control (χ^2 0,207, $p=0,6489$). Este de menționat că în lotul de cercetare s-a depistat 1 (1,4%; 95% Î: 0-5,6%) caz de deficit de masă corporală cu IMC = 17,6. În lotul de control nu au fost cazuri de deficit al masei corporale înainte de sarcină. În momentul includerii femeilor în studiu, masa lor a variat în limitele 58-110 kg în L_1 (media $76,8\pm 12,2$ kg; Me 74: 68; 86), comparativ cu 51-110 kg în L_0 (media $79,6\pm 12,8$ kg; Me 80: 70; 89), (95% Î: -6,949 – 1,349, $p=0,1843$). Pe parcursul sarcinii curente, participantele din ambele loturi au adăugat de la 1 până la 30 kg, astfel adăugând în medie $10,6\pm 5,9$ kg (Me 10: 7; 13) în lotul de cercetare și $11,4\pm 4,6$ kg (Me 10: 8; 13) în cel de control (95% Î: -2,555 – 0,955, $p=0,3691$).

Având în vedere semnificația factorului nutrițional în carența vitaminelor, participantele în studiu au fost întrebate dacă consideră echilibrată alimentația lor. Acest aspect a fost evaluat printr-un chestionar standardizat, conceput pentru estimarea modelului alimentar obișnuit al principalelor pe grupe de alimente: cereale, fructe, legume, lapte și produse lactate, carne, pește, nuci și semințe, grăsimi pentru gătit, dulciuri și mâncare rapidă. În plus, chestionarul a inclus întrebări despre aportul de vitamine și suplimente în timpul sarcinii. Astfel, majoritatea gravidelor incluse în studiu au raportat că alimentația lor este echilibrată: L₁ – 58 cazuri sau 81,7% (95% ÎI: 69,0-90,8%) vs L₀ – 59 cazuri sau 83,1% (95% ÎI: 76,1-90,6%), χ^2 0,049, p=0,8256. Așadar, putem concluziona că femeile din ambele loturi pot fi comparabile din punct de vedere antropometric, precum și din punctul de vedere al factorului nutrițional.

Studierea anamnezei obstetricale a femeilor luate în cercetare a determinat că în lotul de cercetare au prevalat gravidele multigeste, însă fiind primipare în majoritatea cazurilor (*figura 7*). Astfel, analizând datele obținute prin prisma numărului de sarcini, femeile incluse în studiu au fost repartizate în următoarele grupe:

- primigeste în L₁ – 20 de femei sau 28,2% (95% ÎI: 18,1-39,9%) vs L₀ – 28 sau 39,4% (95% ÎI: 26,8-54,6%), χ^2 1,542, p=0,2143;
- multigeste în L₁ – 51 de femei sau 71,8% (95% ÎI: 60,1-81,9%) vs L₀ – 43 sau 60,6% (95% ÎI: 45,4-73,2%), χ^2 1,542, p=0,2143;
- primipare în L₁ – 30 de cazuri sau 42,3% (95% ÎI: 29,1-55,4%) vs L₀ – 34 sau 47,9% (95% ÎI: 33,6-63,5%), χ^2 0,256, p=0,6129;
- multipare în L₁ – 41 de femei sau 57,7% (95% ÎI: 44,6-70,9%) vs L₀ – 37 sau 52,1% (95% ÎI: 36,5-66,4%), χ^2 0,256, p=0,6129.

Totodată, am fost interesați în studierea anamnezei obstetricale a femeilor cu coleastăză intrahepatică de sarcină, astfel am depistat: avort medical în anamneză au avut 9 femei sau 12,7% (95% ÎI: 5,4-23,0%) din L₁, comparativ cu 7 femei sau 9,9% (95% ÎI: 2,8-17,3%) din L₀ (χ^2 0,070, p=0,7907); avort spontan au raportat 17 gravide sau 23,9% (95% ÎI: 15,3-36,6%) din L₁ vs 13 sau 18,3% (95% ÎI: 26,6-30,%) din L₀ (χ^2 0,380, p=0,5374); sarcină stagnată – 5 femei sau 7,0% (95% ÎI: 1,2-12,9%) din L₁, comparativ cu 3 sau 4,2% (95% ÎI: 1,2-8,7%) din L₀ (χ^2 0,000, p=0,9846); sarcină extrauterină au avut 3 participante sau 4,2% (95% ÎI: 0-12,7%) din L₁, iar în L₀ nu au fost cazuri de sarcină extrauterină în anamneză (χ^2 1,305, p=0,2533). Astfel, asociația anamnezei obstetricale complicate cu CIS este considerată ne semnificativă statistic.

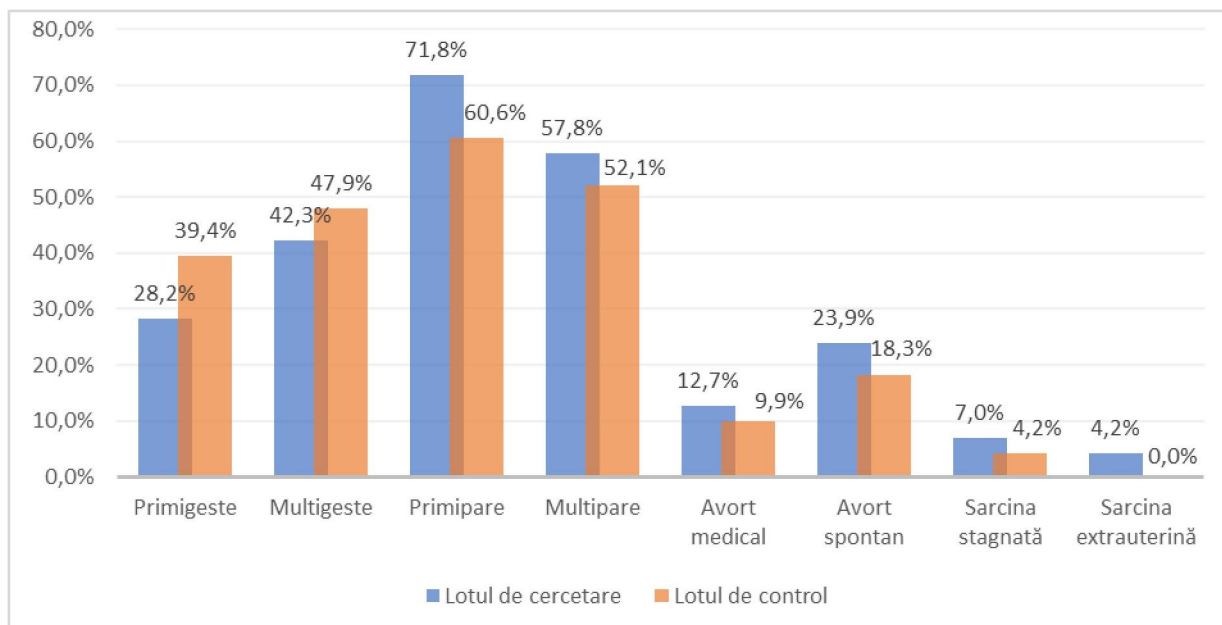


Figura 7. Repartizarea gravidelor din loturile de studiu în funcție de anamneza obstetricală (%)

Un alt aspect important a fost cercetarea metodelor de contracepție utilizate pe parcursul vieții de către femeile incluse în studiu. Astfel, 51 de femei sau 71,8% (95% ÎI: 61,7-82,1%) din L₁ și 64 sau 90,1% (95% ÎI: 80,3-98,6%) din L₀ nu au folosit nicio metodă de contracepție. Având în vedere faptul că unii autori raportează rolul posibil al hormonilor în patogeneza CIS, am fost interesați să aflăm numărul femeilor care au utilizat contracepție hormonală pe parcursul vieții. S-a constatat că 8 participante sau 11,3% (95% ÎI: 4-17,3%) din lotul de cercetare au folosit contracepția hormonală combinată, versus 1 participantă sau 1,4% (95% ÎI: 0-5,6%) din lotul de control (χ^2 4,271, $p=0,0388$), diferența fiind statistic semnificativă. Totodată, menționăm un caz clinic în lotul femeilor sarcina cărora s-a complicat cu CIS legat de utilizarea contraceptivelor orale combinate în anamneză. Cazul a prezentat interes prin faptul că femeia, pe parcursul perioadei de folosire a contraceptivelor hormonale combinate, a acuzat prurit cutanat pronunțat, fiind depistate modificări în TFH, determinate prin creșterea nivelului ALT și AST. Așadar, folosirea contracepției orale combinate a fost stopată, femeii i-a fost oferit un alt tip de contracepție și starea pacientei s-a ameliorat rapid. Însă, în sarcina curentă aceasta a fost diagnosticată cu CIS, prezentând prurit cutanat generalizat și o creștere vădită a valorilor TFH.

În urma studierii evoluției sarcinilor anterioare la femeile multipare din ambele loturi: L₁ – 41 cazuri sau 57,8% (95% ÎÎ: 46,3-69,5%) vs L₀ – 37 sau 52,1% (95% ÎÎ: 43,4-63,6%), nu s-a depistat o diferență statistică între rata MAF în anamneză, atestându-se 2 cazuri sau 4,9% (95% ÎÎ: 0-12,2%) în L₁ și 2 cazuri sau 5,4% (95% ÎÎ: 0-13,4%) în L₀ (χ^2 0,011, p=0,9160). Moarte neonatală în anamneză au raportat 2 femei multipare (4,9%; 95% ÎÎ: 0-12,2%) din lotul de cercetare; totodată, în lotul de control nu au fost atestate cazuri de deces neonatal în anamneză (χ^2 0,414, p=0,5198). Naștere prematură în anamneză au avut 7 femei sau 17,1% (95% ÎÎ: 7,3-31,7%) din lotul de cercetare și 2 sau 5,4% (95% ÎÎ: 0-13,4%) din lotul de control (χ^2 1,577, p=0,2092).

Un aspect important este rata de recurență a colestazei gravidarum în viitoarele sarcini. În acest sens, rezultatele cercetării au demonstrat că 14 femei sau 34,1% (95% ÎÎ: 17,4-51,2%) din lotul de cercetare au fost diagnosticate cu CIS în sarcinile precedente. În lotul de control, doar 1 gestantă sau 2,7% (95% ÎÎ: 0-5,4%) a avut colestază gravidarum în antecedente, datele fiind statistic semnificative (χ^2 10,438, p=0,0012; RR 12,6341, 95% ÎÎ: 1,7452 – 91,4614, p=0,0120). Totodată, datele literaturii de specialitate sugerează că severitatea evoluției colestazei gravidarum în sarcina curentă nu poate fi prognozată conform cursului sarcinii precedente complicate cu CIS [56, 132].

Analiza datelor obținute prin prisma anamnezei ginecologice a relevat că menarha s-a stabilit în medie la vârsta de 13,0±1,1 ani (Me 13: 12; 14) în lotul de cercetare, comparativ cu 12,9±0,9 ani (Me 13: 12; 13) în cel de control (95% ÎÎ: -0.233 – 0.433, p=0,5542), ciclul menstrual fiind regulat la majoritatea femeilor din ambele loturi: L₁ – 59 de femei sau 83,1% (95% ÎÎ: 74,6-91,8%) vs L₀ – 57 sau 80,3% (95% ÎÎ: 71,8-90,1%), χ^2 0,047, p=0,8282.

Este de menționat că 8 femei sau 11,3% (95% ÎÎ: 5,6-19,9%) din L₁ au fost diagnosticate cu infertilitate (primară sau secundară) vs L₀ – 4 cazuri sau 5,6% (95% ÎÎ: 1,2-11,5%), χ^2 0,819, p=0,3654. Totodată, deferite intervenții chirurgicale ginecologice în anamneză au avut 10 femei sau 14,1% din L₁ (95% ÎÎ: 5,6-26,0%) vs 5 femei sau 7,0% (95% ÎÎ: 1,4-14,3%) din L₀, însă datele prezentate nu au o diferență statistic semnificativă (χ^2 1,193, p=0,2748).

Printre patologiile ginecologice întâlnite la femeile incluse în studiu se numără: miomul uterin: L₁ – 4 cazuri sau 5,6% (95% ÎÎ: 1,4-11,5%) vs L₀ – 4 cazuri sau 5,6% (95% ÎÎ: 1,4-11,5%), χ^2 0, p=1,0000; endometrioză: L₁ – 1 caz sau 1,4% (95% ÎÎ: 0-4,4%), iar în L₀ nu au fost depistate cazuri de endometrioză (χ^2 1,007, p=0,3156); chisturile ovariene: L₁ – 5 femei sau 7,0% (95% ÎÎ: 2,6-12,7%) vs L₀ – 1 femeie sau 1,4% (95% ÎÎ: 0-4,4%), χ^2 1,566, p=0,2108; boala inflamatorie

pelviană reprezentată de salpingită: L₁ – 2 cazuri sau 2,8% (95% ÎÎ: 0-10,1%) vs L₀ – 3 cazuri sau 4,2% (95% ÎÎ: 0-11,3%), χ^2 0,207, p=0,6489; precum și alte afecțiuni ginecologice: L₁ – 10 gravide sau 14,1% (95% ÎÎ: 6,8-22,8%) vs L₀ – 9 sau 12,7% (95% ÎÎ: 5,2-23,7%), χ^2 0,061, p=0,8053, însă diferența fiind ne semnificativă statistic.

S-a constatat că în lotul gestantelor cu colestază gravidarum sarcina a fost obținută prin metoda fertilizării in vitro în 5 cazuri sau 7,0% (95% ÎÎ: 2,4-12,9%), comparativ cu lotul de control – 3 cazuri sau 4,2% (95% ÎÎ: 0-9,9%), χ^2 0,132, p=0,7159. Totodată, în L₁ au fost 8 (11,3%; 95% ÎÎ: 5,6-18,3%) cazuri de sarcină multiplă (6 cazuri cu duplex și 2 cu triplex), vs 4 (5,6%; 95% ÎÎ: 1,2-13,3%) cazuri în L₀ (2 cazuri cu duplex și 2 cu triplex), χ^2 0,819, p=0,3654.

Un alt aspect important de cercetare a fost evaluarea anamnezei extragenitale la gestantele incluse în studiu (*tabelul 3*). Astfel, în urma studiului a fost determinat un procent înalt de patologie hepatică în rândul femeilor sarcina cărora s-a complicat cu colestază gravidarum: L₁ – 21 femei sau 29,6% (95% ÎÎ: 18,3-41,5%) vs L₀ – 8 sau 11,3% (95% ÎÎ: 3,8-19,4%), χ^2 6,240, p=0,0125, prezentând un risc crescut de dezvoltare a patologiei cercetate în sarcină (RR 2,6250, 95% ÎÎ: 1,2463 – 5,5290, p=0,0111).

Tabelul 3. Patologia extragenitala la gestantele cu colestază intrahepatică de sarcină (abs.,%)

Variabile Patologie	Lotul de cercetare, L₁ n₁=71 (abs., %)	Lotul de control, L₀ n₀=71 (abs., %)	RR	95% ÎÎ	p
Hepatobiliară	21 (29,6%)	8 (11,3%)	2.625	1.2463-5.5290	0.011
Hepatită virală A	1 (1,4%)	0	3.000	0.1243-72.426	0.498
Hepatită virală B	6 (8,5%)	3 (4,2%)	2.000	0.5204-7.6865	0.312
Hepatită virală C	4 (5,6%)	1 (1,4%)	4.000	0.4583-34.9112	0.209
Colecistită calculoasă	6 (8,5%)	1 (1,4%)	6.000	0.7411-48.574	0.093
Colecistită acalculoasă	4 (5,6%)	3 (4,2%)	1.333	0.3095-5.7435	0.699
Gastrointestinală	10 (14,1%)	8 (11,3%)	1.250	0.5239-2.9823	0.615
Nefroulinară	22 (31,0%)	10 (14,1%)	2.200	1.1244-4.3047	0.021
Cardiovasculară	9 (12,4%)	9 (12,7%)	1.000	0.4217-2.3712	1.000
Respiratorie	6 (8,5%)	7 (9,9%)	0.857	0.3031-2.4242	0.771
Endocrină	3 (4,2%)	7 (9,9%)	0.428	0.1154-1.5914	0.205
Afecțiuni ale SNC	1 (1,4%)	3 (4,2%)	0.333	0.0355-3.1285	0.336
Oculară	5 (7,0%)	3 (4,2%)	1.666	0.4139-6.7120	0.472
Osteoarticulară	1 (1,4%)	0	3.000	0.1243-72.4260	0.498

Totodată, analizând datele obținute am constatat creșterea incidenței patologiei nefrouinare (pielonefrită cronică, hidronefroză) în lotul gravidelor cu CIS, fiind identificată o diferență statistic semnificativă, comparativ cu lotul de control: L₁ – 22 femei sau 31,0% (95% Î: 21,1-43,9%) vs L₀ – 10 sau 14,1% (95% Î: 5,2-24,6%), χ^2 4,881, p=0,0272 (RR 2,2000, 95% Î: 1,1244-4,3047, p=0,0213).

Însă, analizând ceilalți indicatori, nu a fost identificată o diferență statistic semnificativă între anamneza extragenitală complicată în lotul gravidelor cu colestază intrahepatică de sarcină, comparativ cu lotul de control.

Ne-am propus să analizăm de asemenea modul în care a evoluat sarcina curentă la femeile din ambele loturi (*figura 8*). În urma studiului nu s-a depistat o diferență statistică în numărul cazurilor complicate cu iminență de avort spontan [L₁ – 20 femei sau 28,2% (95% Î: 18,3-38,5%) vs L₀ – 20 sau 28,2% (95% Î: 18,3-38,5%), χ^2 0,000, p=1,0000], iminență de naștere prematură [L₁ – 14 femei sau 19,7% (95% Î: 9,9-32,8%) vs L₀ – 11 sau 15,5% (95% Î: 5,2-27,2%), χ^2 0,194, p=0,6595], hemoragii pe parcursul sarcinii [L₁ – 5 cazuri sau 7,0% (95% Î: 1,2-13,1%) vs L₀ – 2 sau 2,8% (95% Î: 0-8,5%), χ^2 0,601, p=0,4382]. În ceea ce privește complicarea sarcinii prin diferite stări hipertensive, în lotul de cercetare au fost depistate 2 cazuri (2,8%; 95% Î: 0-7,3%) de hipertensiune arterială esențială vs L₀ – 5 cazuri (7,0%; 95% Î: 1,2-14,3%), χ^2 0,601, p=0,4382; hipertensiune arterială indusă de sarcină s-a depistat în 6 cazuri (8,5%; 95% Î: 2,8-14,5%) în L₁, comparativ cu L₀ – 13 cazuri (18,3%; 95% Î: 11,0-31,0%), χ^2 2,187, p=0,1391, diferența fiind statistic ne semnificativă.

Nu s-a constatat o diferență statistic semnificativă în numărul cazurilor complicate cu restricția de creștere fetală [L₁ – 3 cazuri (4,2%; 95% Î: 1,2-11,7%) vs L₀ – 3 cazuri (4,2%; 95% Î: 1,2-11,7%), χ^2 0,000, p=1,0000]; oligoamnios [L₁ – 1 caz (1,4%; 95% Î: 0-4,4%) vs L₀ – 5 (7,0%; 95% Î: 2,4-12,9%), χ^2 1,566, p=0,2108]; polihidramnios [L₁ – 3 cazuri (4,2%; 95% Î: 1,2-11,7%) vs L₀ – 3 (4,2%; 95% Î: 1,2-11,7%), χ^2 0,000, p=1,0000], precum și cu infecție intrauterină a fătului: în lotul de cercetare nu au fost depistate cazuri de infecție intrauterină fetală, comparativ cu L₀ în care au fost constatate 3 cazuri sau 4,2% (95% Î: 0-11,3%), χ^2 1,362, p=0,2432).

Totodată, am determinat că fiecare a 4-a gravidă din L₁ a fost diagnosticată cu hiperemeză gravidarum în sarcina curentă – 25,4% femei (95% Î: 18,3-38,0%) vs 7,0% (95% Î: 2,6-14,3%) în L₀, diferența fiind semnificativă statistic (χ^2 7,471, p=0,0063). A fost depistată o frecvență crescută a anemiei feriprive printre gravidele sarcina cărora s-a complicat cu CIS – 36,6% cazuri

(95% Î: 24,7-50,2%), comparativ cu lotul de control – 19,7% (95% Î: 8,0-27,4%), χ^2 4,211, $p=0,0402$, precum și a diabetului zaharat gestațional: L_1 – 13 femei sau 18,3% (95% Î: 11,3-28,2%) vs L_0 – 4 sau 5,6% (95% Î: 0-12,7%), χ^2 4,277, $p=0,0386$, diferența statistică fiind semnificativă.

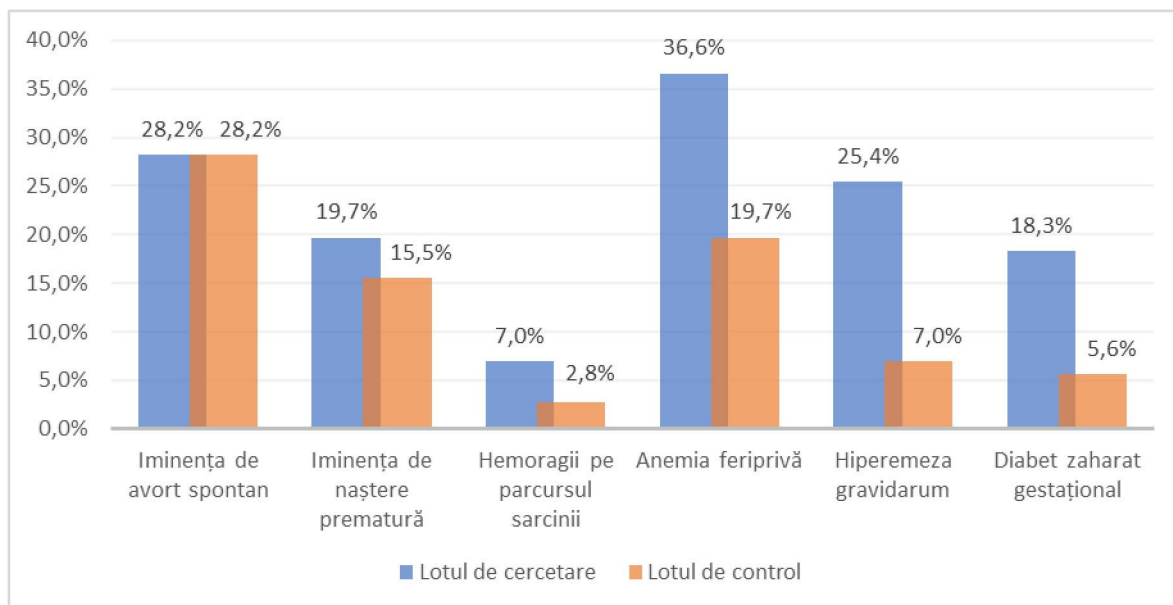


Figura 8. Evoluția sarcinii la gravidele incluse în studiu (%)

Analizând datele obținute prin prisma duratei internării în staționar, am constatat că aceasta a variat între 2 și 35 de zile la femeile din L_1 vs 2 și 19 zile la cele din L_0 . Gestantele din lotul de cercetare, în majoritatea cazurilor, au fost internate în staționar prin îndreptare de la sectorul primar (50 cazuri sau 70,4%; 95% Î: 58,5-79,1%), îndreptarea fiind prescrisă de medicul-specialist de profil obstetrical-ginecologic în 44 de cazuri (62,0%; 95% Î: 49,3-70,9%) și de medicul de familie în 6 cazuri (8,4%; 95% Î: 3,1-18,3%). În 6 cazuri (8,5%; 95% Î: 2,4-12,7%), femeile din L_1 au fost internate în staționar prin intermediul serviciului de asistență medicală urgentă, iar în 15 cazuri (21,1%; 95% Î: 9,9-33,3%) – prin autoadresare. În lotul de control, 26 de femei (36,6%; 95% Î: 23,5-49,7%) au fost internate în staționar prin îndreptare de la sectorul primar, prescrisă de specialistul de profil obstetrical-ginecologic în 22 de cazuri (31,0%; 95% Î: 19,4-43,9%) și de medicul de familie în 4 cazuri (5,6%; 95% Î: 0-11,5%). În 32 de cazuri (45,1%; 95% Î: 32,9-55,4%), femeile din L_0 au fost internate prin autoadresare, iar în 13 cazuri (18,3%; 95% Î: 11,0-27,0%) – prin serviciul de asistență medicală urgentă. Totodată, 35 de gravide (49,3%; 95% Î:

39,4-60,6%) din lotul de cercetare au fost internate în staționar în mod programat, comparativ cu lotul de control – 20 de femei (28,2%; 95% ÎÎ: 19,7-39,7%), χ^2 5,817, $p=0,0159$.

Femeile din lotul de cercetare au fost externate din secțiile clinice în medie peste 8,1±5,7 (Me 7: 4; 10) zile, comparativ cu lotul de control, unde durata medie a internării a constituit 5,7±3,8 (Me 5: 3; 8) zile (ÎÎ: 0,793 – 4,007, $p=0,0037$). Totodată, femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS au necesitat reinternări multiple în secțiile clinice (până la 6 reinternări), comparativ cu cele din lotul de control (până la 3 reinternări). Astfel, durata totală a internării în staționar, pe parcursul sarcinii curente, la gestantele din L₁ a constituit în medie 13,7±10,1 (Me 10: 8; 17) zile vs 7,6±5,6 (Me 7: 3; 10) zile în L₀ (95% ÎÎ: 3,390 – 8,810, $p<0,0001$), datele fiind statistic semnificative. Este de menționat că 18 femei sau 25,4% (95% ÎÎ: 16,7-35,2%) din lotul de cercetare au necesitat tratament în secția de reanimare și terapie intensivă pe parcursul sarcinii, comparativ cu 7 femei sau 9,9% (95% ÎÎ: 4,0-16,9%) din lotul de control (RR 2,5714; 95% ÎÎ: 1,1454 – 5,7729, $p=0,0221$). Așadar, riscul de a fi internate în secția de reanimare și terapie intensivă a fost mai mare printre femeile sarcina cărora s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcină.

3.2. Particularitățile evoluției nașterii la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină

Pentru evaluarea particularităților evoluției nașterii și a rezultatelor perinatale la femeile luate în cercetare, am studiat și am analizat termenul și modalitatea de finalizare a sarcinii, incidența și structura operațiilor cezariene, precum și starea nou-născuților.

Femeile însărcinate din ambele loturi au fost incluse în studiu la termenul sarcinii de 22⁺⁰–41⁺⁶ săptămâni de gestație (s.g). Așadar, toate gestante au fost monitorizate până la naștere, care a survenit în medie la 37,6±2,0 (Me 38: 36,5; 39,2) s.g. la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS. În lotul de control, nașterea a survenit în medie la termenul de 39,2±1,7 (Me 39,5: 38,4; 40,3) s.g. (95% ÎÎ: -2.216 – 0.984, $p<0,0001$).

Analiza comparativă a evidențiat o frecvență crescută a nașterilor premature în rândul femeilor cu CIS (RR 3,8000, 95% ÎÎ: 1,5014 – 9,6176, $p=0,0048$), deși în ambele loturi nașterile la termen au prevalat: 52 femei sau 73,2% (95% ÎÎ: 64,3-91,9%) în L₁ și 66 femei sau 92,9% (95% ÎÎ: 88,3-100%) în L₀ (tabelul 4). Este de menționat că în rândul femeilor cu colestază gravidarum cu valorile AcB 10-39 $\mu\text{mol/l}$ nașterea a survenit în medie la termenul de 37,9±2,0 (Me 38: 36,9;

39,6) s.g., comparativ cu cele cu valorile AcB ≤ 40 $\mu\text{mol/l}$ – 37,1 \pm 1,9 (Me 37,2: 35,7; 38,5) s.g. (95% Î: -0,223 – 1,823, p=0,1232), datele prezentate fiind statistic ne semnificative.

Totodată, diferența statistică dintre termenul nașterii printre femeile cu coleastăz intrahepatică de sarcină cu valorile AcB ≥ 40 $\mu\text{mol/l}$, comparativ cu lotul de control, este una semnificativă (95% Î: -2,698 – -1,502, p<0,0001). Rezultatele propriei cercetări pot fi comparabile cu datele din literatura de specialitate, care sugerează creșterea ratei de naștere prematură, fie spontană, fie iatrogenă, odată cu majorarea nivelului seric al acizilor biliari ≥ 40 $\mu\text{mol/l}$, ajungând până la 30,5% în cazul femeilor cu nivelul AcB ≥ 100 $\mu\text{mol/l}$ [113].

Este important faptul că printre femeile cu CIS, din numărul total de 19 nașteri premature, 10 sau 52,6% (95% Î: 25,2-96,7%) s-au început spontan, neavând cauze iatrogene, în 3 sau 15,8% (95% Î: 3,2-46,1%) cazuri travaliul a fost indus prematur sau a fost efectuată operația cezariană din cauza creșterii valorilor TFH și AcB, complicate prin simptome materne severe, iar în 6 sau 31,6% (95% Î: 11,5-68,7%) cazuri travaliul a fost indus prematur sau a fost efectuată cezariana la indicații obstetricale (inclusiv decolare prematură a placentei normal inserate, placenta praevia cu hemoragie etc.).

Tabelul 4. **Repartizarea gravidelor din loturile de studiu în funcție de termenul și de modalitatea de finalizare a sarcinii (%)**

Variabile	Lotul de cercetare, L ₁ n ₁ =71		Lotul de control, L ₀ n ₀ =71		χ^2	p
	Abs.	% (95% Î)	Abs.	% (95% Î)		
Nașterea:						
La termen	52	73,2% (64,3-91,9%)	66	92,9% (88,3-100%)	8.474	0.0036
Prematură	19	26,8% (18,1-35,7%)	5	7,1% (0-11,7%)		
Tipul nașterii:						
Per vias naturalis	41	57,7% (47,4-70,1%)	54	76,1% (67,2-83,1%)	4.580	0.0324
Operație cezariană	30	42,3% (29,9-52,6%)	17	23,9% (16,9-32,8%)		

În ambele loturi de studiu a prevalat conduita nașterii per vias naturalis: 41 sau 57,7% (95% Î: 47,4-70,1%) cazuri în L₁ și 54 sau 76,1% (95% Î: 67,2-83,1%) în L₀; totodată, am atestat o frecvență crescută a operației cezariene în lotul de cercetare (χ^2 4,580, p=0,0324). În 13 sau 18,3%

(95% Î: 11,0-27,0%) cazuri din lotul de cercetare, travaliul a fost indus prin amniotomie și/sau aplicarea cateterului Folley pentru pregătirea colului uterin, urmată de amniotomie. În 9 sau 12,7% (95% Î: 5,4-21,4%) cazuri din L₁, travaliul a fost indus prin administrarea prostaglandinelor conform protocolului clinic standardizat [27]. Este de menționat că motivul rezolvării sarcinii prin operație cezariană sau prin inducerea travaliului în 21 (29,5%; 95% Î: 15,5-42,5%) de cazuri, în lotul de cercetare, a fost prezența simptomelor materne severe și/sau creșterea valorilor TFH și/sau a nivelului AcB la aceste gestante. În L₀, travaliul a fost indus prin amniotomie sau prin administrarea prostaglandinelor în 3 (4,2%; 95% Î: 0-7,3%) și, corespunzător, 7 (9,9%; 95% Î: 2,6-18,5%) cazuri, în toate cazurile (10 femei sau 14,1%; 95% Î: 6,8-21,4%) inducerea travaliului fiind indicată în legătură cu termenul sarcinii (sarcină suprapurtată).

După cum a fost menționat, în L₁ se atestă o frecvență crescută a operației cezariene, iar printre indicațiile pentru cezariană în ambele loturi se numără: decolarea prematură a placentei normal inserate, poziția incorectă a fătului, sarcina multiplă, insuficiența forțelor de contracție (primară sau secundară) rebelă la tratament, uter cicatricial din cauza operației cezariene în antecedente, precum și prezența simptomelor materne severe și/sau creșterea valorilor TFH și/sau a nivelului AcB la gestantele cu CIS (lotul de cercetare).

Rezultatele studiului au arătat că, în majoritatea cazurilor, s-a atestat prezentația craniană (L₁ – 63 cazuri sau 88,7%; 95% Î: 81,5-96,0%, vs L₀ cu 67 cazuri sau 94,4%; 95% Î: 86,9-98,6%; χ^2 0,819, p=0,3654) și situs longitudinal al feților (L₁ – 69 cazuri sau 97,2%; 95% Î: 93,0-100%, vs L₀ – 70 cazuri sau 98,6%; 95% Î: 95,3-100%; χ^2 0,341, p=0,5595) în ambele loturi, diferența fiind ne semnificativă statistic.

Totodată, durata travaliului la femeile din L₁ a constituit în medie 7,4±2,8 (Me 7,3: 5,1; 9,6) ore, comparativ cu L₀ – 9,1±3,5 (Me 9,0: 7,8; 10,5) ore (95% Î: -3,024 – -0,376, p=0,0124), diferența fiind statistic semnificativă. Perioada alichidiană a fost în medie de 3,8±4,5 (Me 2,0: 0,1; 7,2) ore în lotul de cercetare și de 4,7±5,4 (Me 2,5: 1,0; 6,5) ore în cel de control (95% Î: -2,549 – 0,749, p=0,2825). Totodată, menționăm că în totul femeilor sarcina cărora s-a complicat cu colestază gravidarum aproximativ fiecare a 4-a sarcină s-a complicat cu colorație cu meconiu a LA (L₁ – 20 cazuri sau 28,2%; 95% Î: 18,3-38,0%, vs L₀ – 9 cazuri sau 12,7%; 95% Î: 4,0-22,5%; χ^2 4,333, p=0,0374).

În studiul actual nu a fost depistată o diferență statistică între complicațiile în naștere din ambele loturi: 18 sau 25,4% (95% Î: 15,5-36,8%) cazuri de rupere prenatală a pungii amniotice

în L₁ vs 17 sau 23,9% (95% Î: 16,7-35,9%) cazuri în L₀ (χ^2 0,038, p=0,8456). Insuficiența forțelor de contracții a fost diagnosticată la 4 (5,6%; 95% Î: 0-11,3%) parturiente din lotul de cercetare, comparativ cu 5 (7,0%; 95% Î: 0-11,5%) din lotul de control (χ^2 0,119, p=0,7305). Menționăm că corijarea insuficienței forțelor de contracții cu oxitocină i/v a fost ineficientă în 1 caz (1,4%; 95% Î: 0-5,6%) din lotul de cercetare, comparativ cu 3 cazuri (4,2%; 95% Î: 0-9,9%) din L₀ (χ^2 0,257, p=0,6120).

Defect de țesut placentar și/sau membranal a fost depistat în 4 (5,6%; 95% Î: 0-11,3%) cazuri în L₁ vs 6 (8,5%; 95% Î: 2,8-19,7%) cazuri în L₀ (χ^2 0,108, p=0,7429). Totodată, au fost depistate 3 (4,2%; 95% Î: 0-11,5%) cazuri de *placenta adherens* în lotul femeilor sarcina cărora s-a complicat cu CIS, care au necesitat control manual al cavității uterine. Este de menționat că în lotul de control nu au fost depistate cazuri de placentă patologică (χ^2 1,362, p=0,2432).

Incidența lacerățiilor căilor moi de naștere nu deferă semnificativ în ambele loturi, atestându-se în 26 (63,4%; 95% Î: 41,6-77,7%) cazuri în lotul femeilor cu CIS și 34 (63%; 95% Î: 50,6-77,2%) cazuri în cel de control (χ^2 0,002, p=0,9639). Dereglări de ritm cardiac la făt de tip bradicardie au fost depistate în 1 (1,4%; 95% Î: 0-4,4%) caz în lotul de cercetare, comparativ cu 5 (7,0%; 95% Î: 1,4-14,1%) cazuri în lotul de control (χ^2 1,566, p=0,2108). Astfel, nașterea prin aplicarea vacuum extracției a avut loc în 1 (1,4%; 95% Î: 0-4,4%) caz în L₁ vs 4 (5,6%; 95% Î: 1,2-12,9%) cazuri în L₀ (χ^2 0,829, p=0,3625). Totodată, menționăm că în lotul de cercetare a avut loc 1 (1,4%; 95% Î: 0-4,4%) caz de distocie de umerase la făt, necesitând aplicarea manevrelor de eliberare a umerșelor. În lotul de control nu au fost depistate cazuri de distocie de umerase (χ^2 1,007, p=0,3156).

În ceea ce privește analgezia travaliului, în 16 (39,0%; 95% Î: 22,3-63,3%) cazuri a fost aplicată analgezia epidurală în travaliul femeilor cu CIS, comparativ cu 14 (25,9%; 95% Î: 14,1-43,5%) cazuri la femeile fără această patologie (χ^2 1,294, p=0,2553). Anestezia în operația cezariană, aplicată femeilor cu colestază gravidarum, a avut loc în 11 (36,6%; 95% Î: 18,3-65,6%) cazuri, și anume cea cea spinală, vs 2 (11,7%; 95% Î: 1,4-42,5%) cazuri în lotul de control (χ^2 2,234, p=0,1350). Anestezia epidurală în L₁ a fost aplicată în 18 (60,0%; 95% Î: 35,5-94,8%) cazuri vs 15 (88,2%; 95% Î: 49,3-100%) în L₀ (χ^2 2,896, p=0,0888). Într-un caz (1,4%; 95% Î: 0-4,4%) din lotul de cercetare a fost folosită anestezia endotraheală, în L₀ nu au fost cazuri de anestezie generală în operația cezariană (χ^2 1,007, p=0,3156). Datele din literatură denotă că în cazul femeilor sarcina cărora s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcina, cu prezentări

clinice necomplicate, care nu au avut modificări în coagulograma de rutină și nu au avut timpul protrombinic prelungit, poate fi aplicată analgezia/anestezia standardizată în travaliu sau în cadrul operației cezariene [113].

Un alt aspect important ce ține de complicațiile nașterii la gestantele cu coleastăză gravidarum este pierderea totală de sânge în travaliu sau în operația cezariană. Astfel, pierderea medie de sânge în nașterea naturală a constituit $376,9 \pm 133,4$ (Me 350: 300; 450) ml în L_1 , comparativ cu $288,5 \pm 79,6$ (Me 280: 240; 320) în L_0 (95% Î: 44,741 – 132,059, $p=0,0001$). Pierderea medie de sânge în operația cezariană a constituit $688,3 \pm 117,9$ (Me 700: 600; 800) ml în L_1 vs. $658,8 \pm 87,0$ (Me 600: 600; 750) în L_0 (95% Î: -36,492 – 95,492; $p=0,3727$). Cu toate acestea, în lotul femeilor cu CIS s-au depistat 3 cazuri de hemoragie ≥ 500 ml după nașterea naturală, dintre care 1 caz de hemoragie masivă (1000 ml), care a fost rezolvat conservativ. Printre femeile din L_1 supuse operației cezariene a fost 1 caz de pierdere totală de sânge ≥ 1000 ml. În lotul de control au fost 2 cazuri de hemoragie după nașterea naturală, în ambele cazuri volumul total de sânge pierdut nu a depășit 600 ml; totodată, printre femeile cărora le-a fost efectuată operație cezariană nu au fost depistate cazuri de hemoragie. În pofida faptului că rata hemoragiilor postpartum în L_1 a constituit 5,6% (95% Î: 1,4–12,7%), comparativ cu 2,8% (95% Î: 0–7,3%) în L_0 (χ^2 0,174, $p=0,6766$), femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS au pierdut în medie un volum mai mare de sânge în naștere, diferența fiind statistic semnificativă.

În cadrul managementului conservativ al hemoragiilor postpartum, lăuzelor din ambele loturi le-a fost administrată soluție de oxitocină intravenos, în conformitate cu Protocolul clinic național (PCN-254) [25]. Soluție de metilergometrină ca terapie de linia a doua în tratamentul conservativ al hemoragiei postnatale a fost administrată în 3 cazuri (4,2%; 95% Î: 0-11,7%) în lotul de cercetare. Totodată, administrarea per rectum a tabletelor de misoprostol 800 mcg a avut loc într-un caz (1,4%; 95% Î: 0-4,9%) în L_1 . Este de menționat că lăuzele din lotul de control nu au necesitat administrarea metilergometrinei (χ^2 1,362, $p=0,2432$) și/sau a misoprostolului (χ^2 1,007, $p=0,3156$).

3.3. Rezultatele perinatale la femeile cu coleastăză intrahepatică de sarcină

Problema impactului patologiei cercetate asupra rezultatelor perinatale rămâne a fi una complexă. De aceea, a prezentat interes evaluarea caracteristicilor copiilor născuți de la mamele incluse în studiu. Luând în considerare faptul că în L_1 au fost depistate 8 (11,3%; 95% Î: 5,6-

19,7%) cazuri de sarcină multiplă, dintre care 6 cazuri cu duplex și 2 cazuri cu tripleți, în studiu au fost luați 81 de copii născuți de la mame cu colestază intrahepatică de sarcină. În lotul de control au fost incluși 77 de copii, ținând cont de 4 (5,6%; 95% ÎÎ: 0-11,7%) sarcini multiple: 2 cu duplex și 2 cu triplex.

Analiza copiilor născuți prematur, în funcție de termenul de gestație, a elucidat că în actualul studiu nu au fost cazuri de prematuritate extremă, astfel, majoritatea copiilor prematuri s-au născut la termenul de 34^{+0} - 36^{+6} săptămâni de gestație: 22 de copii sau 27,2% (95% ÎÎ: 14,9-38,1%) în L_1 , comparativ cu 6 copii sau 7,8% (95% ÎÎ: 3,8-14,3%) în L_0 (χ^2 8,871, $p=0,0029$). Totodată, nu s-au constatat diferențe în rata nașterilor premature la termenul între 32^{+0} și 33^{+6} săptămâni de sarcină: 4 copii (4,9%; 95% ÎÎ: 0-12,2%) în L_1 și 4 copii (5,2%; 95% ÎÎ: 1,2-11,8%) în L_0 (χ^2 0,005, $p=0,9414$).

Numărul copiilor în funcție de sex s-a repartizat omogen în ambele loturi de studiu: copii de sex masculin – 45 (55,6%; 95% ÎÎ: 43,3-66,5%) în L_1 vs 37 (48,1%; 95% ÎÎ: 36,4-59,9%) în L_0 ; copii de sex feminin – 36 (44,4%; 95% ÎÎ: 33,5-56,7%) în L_1 vs 40 (51,9%; 95% ÎÎ: 40,1-63,6%) în L_0 (χ^2 0,615, $p=0,4329$). În studierea rezultatelor perinatale prezintă interes deosebit masa corporală a copiilor la naștere. Astfel, masa medie a copiilor născuți de la mame cu CIS a constituit $3079,9 \pm 601,4$ (Me 3125: 2682; 3500) g, comparativ cu $3302,7 \pm 690,8$ (Me 3500: 2972; 3800) g în lotul de control (95% ÎÎ: -426,054 – -19,546; $p=0,0319$), talia medie a copiilor din L_1 a fost de $50,2 \pm 6,8$ (Me 50: 48,5; 52,0) cm vs $50,2 \pm 4,3$ (Me 52: 49,5; 53,0) cm în L_0 (95% ÎÎ: -1,798 – 1,798; $p=1,0000$). Aceste date sunt comparabile cu datele din literatura de specialitate, care denotă o masă corporală mai mică a copiilor născuți de mame cu CIS [10, 136, 176]. Astfel, studiul efectuat de S. Çelik și colab. (2019) a constatat că masa copiilor născuți de la mame cu CIS severă este mai mică, comparativ cu masa celor născuți de la mame cu formă ușoară a patologiei cercetate [76].

Pentru aprecierea stării copiilor la naștere a fost utilizat scorul Apgar la primul și la al cincilea minut de viață. În baza datelor obținute s-a constatat că, în majoritatea cazurilor, starea generală a noi-născuților a fost satisfăcătoare. La primul minut de viață, copii din lotul de cercetare au fost apreciați în medie cu $7,8 \pm 0,6$ (Me 8: 7; 8) puncte conform scorului Apgar, comparativ cu lotul de control – $7,9 \pm 0,8$ (Me 8: 7; 8,5) puncte conform acestui scor (95% ÎÎ: -0.322 – 0.122; $p=0,3739$). Astfel, 79 (97,5%; 95% ÎÎ: 92,6-100%) de copii din L_1 și 72 (93,5%; 95% ÎÎ: 84,4-98,7%) din L_0 au fost apreciați la 1 minut de viață cu scorul Apgar ≥ 7 puncte. Totodată, hipoxie ușoară au avut 2 (2,5%; 95% ÎÎ: 0-7,4%) copii din L_1 și 5 (6,5%; 95% ÎÎ: 1,3-15,6%) copii din L_0 ,

diferența fiind statistic nesemnificativă (χ^2 0,497, $p=0,4808$). Deși la al 5-lea minut de viață toți copiii din ambele loturi au fost apreciați cu scorul Apgar ≥ 7 puncte, copii din L₁ au fost apreciați în medie cu $8,1 \pm 0,5$ (Me 8: 8; 8) puncte, comparativ cu $8,4 \pm 0,7$ (Me 8: 8; 9) puncte în L₀ (95% Î: -0,490 – -0,110; $p=0,0022$), diferența fiind semnificativă statistic.

Trebuie de menționat că, în ciuda faptului că în majoritatea cazurilor starea copiilor la naștere a fost satisfăcătoare în ambele loturi, s-a atestat o incidență crescută a diferitor stări patologice la nou-născuții din lotul de cercetare (χ^2 4,777, $p=0,0288$), date prezentate în tabelul 5.

Tabelul 5. Frecvența patologiei neonatale la nou-născuții din loturile de studiu (abs., %)

Variabile	Lotul de cercetare, L ₁ n ₁ =81 (abs., %)	Lotul de control, L ₀ n ₀ =77 (abs., %)	χ^2	p
Prezența morbidităților	23 (28,3%)	10 (12,9%)	4.777	0.0288
Sindrom de detresă respiratorie neonatală	7 (86,4%)	7 (90,9%)	0.010	0.9209
Pneumonie congenitală	16 (19,7%)	6 (7,7%)	3.767	0.0523
Infecții intrauterine	2 (2,4%)	2 (2,5%)	0.003	0.9591
Icter neonatal	12 (14,8%)	3 (3,8%)	4.280	0.0386
Necesitatea transferului la etapa a II-a de îngrijiri perinatale	18 (22,2%)	7 (9,1%)	4.172	0.0411

Printre patologiile constatate la nou-născuții de la mame cu CIS, frecvent s-a atestat pneumonia congenitală – 16 (19,8%; 95% Î: 12,4-27,2%) cazuri vs 6 (7,8%; 95% Î: 1,2-15,6%) cazuri în lotul de control (RR 2,5350; 95% Î: 1,0463 – 6,1416; $p=0,0394$). Totodată, s-a determinat o incidență crescută a icterului neonatal în lotul copiilor născuți de la mame cu colestază gravidarum – 12 (14,8%; 95% Î: 7,4-24,6%) cazuri, comparativ cu 3 (3,9%; 95% Î: 0-9,1%) cazuri în lotul de control (RR 3,8025; 95% Î: 1,1158 – 12,9586; $p=0,0328$). Printre morbiditățile întâlnite la nou-născuții incluși în studiu se numără: traumatismul obstetrical (cefalohematom, fractura claviculei), malformațiile sistemului cardiovascular (coarctăție de aortă, persistența circulației fetale), fetopatia diabetică și altele.

În următoarea etapă a fost studiată durata totală a internării în staționar a copiilor nou-născuți din ambele loturi. Astfel, am constatat că copiii din lotul de cercetare au fost externați din secțiile clinice în medie peste $5,3 \pm 5,4$ (Me 3: 3; 6) zile, comparativ cu lotul de control, unde durata medie a internării a constituit $5,3 \pm 9,7$ (Me 3: 2; 3) zile ($p=0,001$). Este de menționat că 14 (17,3%; 95%

Î: 8,7-25,9%) copii din L₁ au fost internați în secția de reanimare și terapie intensivă a nou-născuților, comparativ cu 8 (10,4%; 95% Î: 2,6-17,1%) copii din cel de control (χ^2 1,043; p=0,3071). Totodată, 18 (22,2%; 95% Î: 12,4-33,3%) copii din lotul de studiu au necesitat tratament în diferite secții clinice timp îndelungat (≥ 7 zile), comparativ cu 7 (9,1%; 95% Î: 3,9-15,6%) copii din lotul de control (RR 2,4444; 95% Î: 1,0816 – 5,5247; p=0,0317).

Astfel, studiul analitic observațional de cohortă efectuat a inclus aspectele de evoluție a sarcinii și a nașterii la femeile gravide cu colestază intrahepatică de sarcină și la gravidele fără CIS, evidențiind o frecvență înaltă a unor complicații la femeile din lotul de cercetare, precum și prezența unor morbidități la copiii născuți de la mame cu colestază gravidarum.

Rezumând datele obținute, putem concluziona că rezultatele studiului actual au arătat o tendință de creștere a cazurilor de colestază gravidarum în perioada de toamnă-iarnă. Se atestă o rată de recurență majorată a CIS în următoarele sarcini, fiind necesară o atenție sporită din partea lucrătorilor de asistență medicală perinatală. Totodată, s-a stabilit o creștere a numărului reinternărilor în secțiile clinice și a duratei totale a internării în staționar la femeile sarcina cărora s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcină. Cercetarea efectuată denotă creșterea riscului de naștere prematură printre femeile cu CIS. Totodată, menționăm că, în majoritatea cazurilor, nașterea prematură survenită la femeile cu CIS a avut un debut spontan. Este important de subliniat că colestaza intrahepatică de sarcină este asociată cu creșterea numărului de morbidități la copii, aceștia necesitând tratament în diferite secții clinice un timp îndelungat.

4. PARTICULARITĂȚILE DE DIAGNOSTIC AL COLESTAZEI INTRAHEPATICE DE SARCINĂ

4.1. Aprecierea testelor biochimice și funcționale hepatice la pacientele cu coleastăză intrahepatică de sarcină

Efectuarea examenului de laborator la femeile cu coleastăză intrahepatică de sarcină este metoda crucială în diagnosticul acestei patologii. Un examen clinico-paraclinic complex permite elucidarea particularităților de evoluție și identificarea gradului colestazei gravidarum, ceea ce facilitează alegerea tacticii de conduită și de tratament al femeilor sarcina cărora s-a complicat cu CIS. Având în vedere cele relatate, scopul cercetării noastre a fost studierea particularităților de diagnosticare și de tratament al colestazei gravidarum.

În scopul elucidării particularităților de diagnostic al colestazei intrahepatice de sarcină, a fost apreciată severitatea sindromului colestatic, citolitic și hepatopriv la femeile cu această patologie. În literatura de specialitate, valorile de referință ale testelor funcționale hepatice variază larg în funcție de termenul de sarcină. Având în vedere faptul că, din numărul total de participante, 137 sau 96,5% (95% ÎÎ: 93,0-99,3%) de femei au fost luate în studiu în trimestrul III de gestație, am utilizat valorile de referință ale TFH pentru termenele târzii de sarcină. De menționat, că termenul sarcinii, când a fost stabilit diagnosticul de colestaza intrahepatică de sarcină a constituit în medie $34,9 \pm 3,8$ (Me 36,0: 33; 38) s.g.

Astfel, pentru aprecierea severității sindromului colestatic a fost determinat nivelul seric al acizilor biliari, al bilirubinei totale, fosfatazei alcaline și gama-glutamyltransferazei la femeile incluse în studiu. Criteriul-cheie de diagnostic al colestazei intrahepatice de sarcină este nivelul seric al acizilor biliari. În actualul studiu, valorile AcB în lotul de cercetare au variat în limitele 10–211,3 $\mu\text{mol/l}$, valoarea medie constituind $34,7 \pm 37,7$ (Me 18,9: 11,1; 44,0) $\mu\text{mol/l}$. În lotul de control, valoarea medie a AcB a constituit $3,3 \pm 1,6$ (Me 3,1: 2,1; 4,4) $\mu\text{mol/l}$, variind între 1,0 și 7,8 $\mu\text{mol/l}$ (95% ÎÎ: 22,546 – 40,254; $p < 0,0001$), date prezentate în figura 9. Având în vedere clasificarea colestazei gravidarum, menționăm că CIS de grad ușor (AcB 10–39 $\mu\text{mol/l}$) a fost depistată la 50 de femei (70,4%; 95% ÎÎ: 58,9-80,5%), CIS de grad sever (AcB ≥ 40 $\mu\text{mol/l}$) – la 21 de femei (29,6%; 95% ÎÎ: 19,5-41,1%), ceea ce se corelează cu datele din literatura de specialitate. Astfel, în grupul femeilor cu CIS de grad ușor, valorile medii ale AcB au fost de

16,9±8,1 (Me 13,3: 10,5; 22,6) μmol/l, comparativ cu femeile cu CIS de grad sever, la care valorile medii ale AcB au constituit 77,0±46,2 (Me 57,5: 46,0; 104,9) μmol/l (95% ÎÎ: -73,480 – -46,720; p<0.0001).

Valorile bilirubinei totale au fost crescute la 21 (29,6%; 95% ÎÎ: 16,5-43,7%) de gravide din lotul de cercetare, totodată nivelul mediu fiind de 12,9±6,1 (Me 11,2: 9; 15,5) μmol/l, variind în limitele 3,3–32,5 μmol/l (*figura 9*). În lotul de control, valorile bilirubinei totale au constituit în medie 8,5±3,7 (Me 8,2: 5,7; 11,6) μmol/l, variind între 2,6 și 19,0 μmol/l (95% ÎÎ: 2,726 – 6,074; p<0,0001). Menționăm că în L₀ valorile bilirubinei totale în 65 sau 91,5% (95% ÎÎ: 85,7-97,4%) cazuri au fost în limitele normei (χ^2 8,964, p=0,0028).

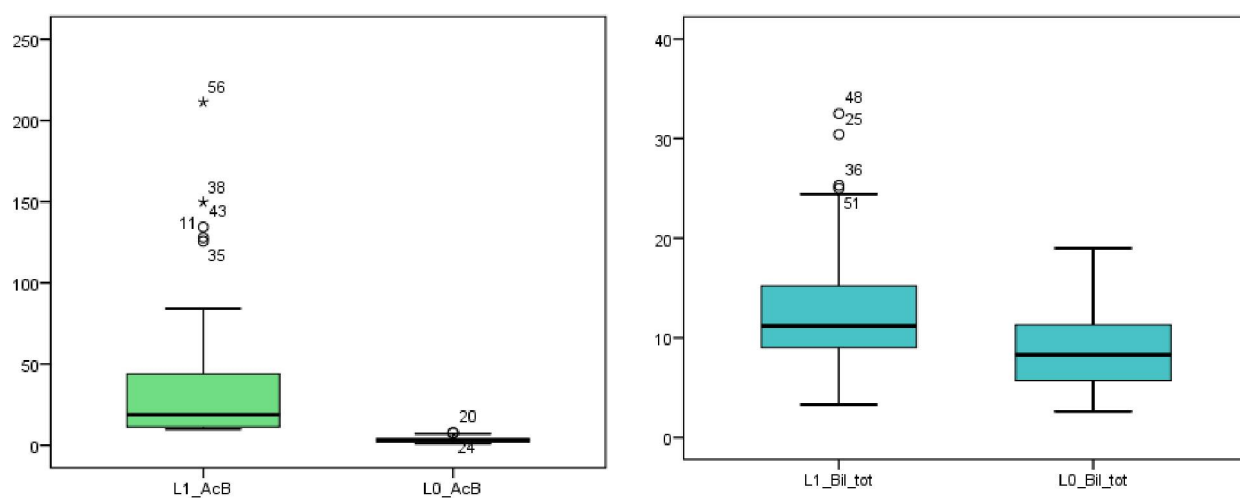


Figura 9. Nivelul acizilor biliari serici și al bilirubinei totale la femeile incluse în studiu (μmol/l)

Un alt indicator biochimic analizat în actualul studiu a fost fosfataza alcalină (FA), valorile căreia pot crește în termenele târzii ale sarcinii datorită producției de izoenzimă placentară și creșterii nivelului de izoenzimă osoasă. Astfel, nivelul mediu al FA a constituit 264,2±141,2 (Me 226: 164,4; 337) U/l în L₁ vs 179,1±63,9 (Me 170: 137; 218) U/l în lotul de control (95% ÎÎ: 8,735 – 121,465; p<0,0001), date prezentate în figura 10. Nivelele FA au variat pe larg în ambele loturi de studiu (L₁ – 79–834 U/l vs L₀ – 39–359 U/l), fiind crescute în 8 (11,3%; 95% ÎÎ: 5,0-21,4%) cazuri în lotul de cercetare. În lotul de control nu au fost depistate cazuri de creștere a nivelului fosfatazei alcaline peste valorile de referință (χ^2 6,491; p=0,0108).

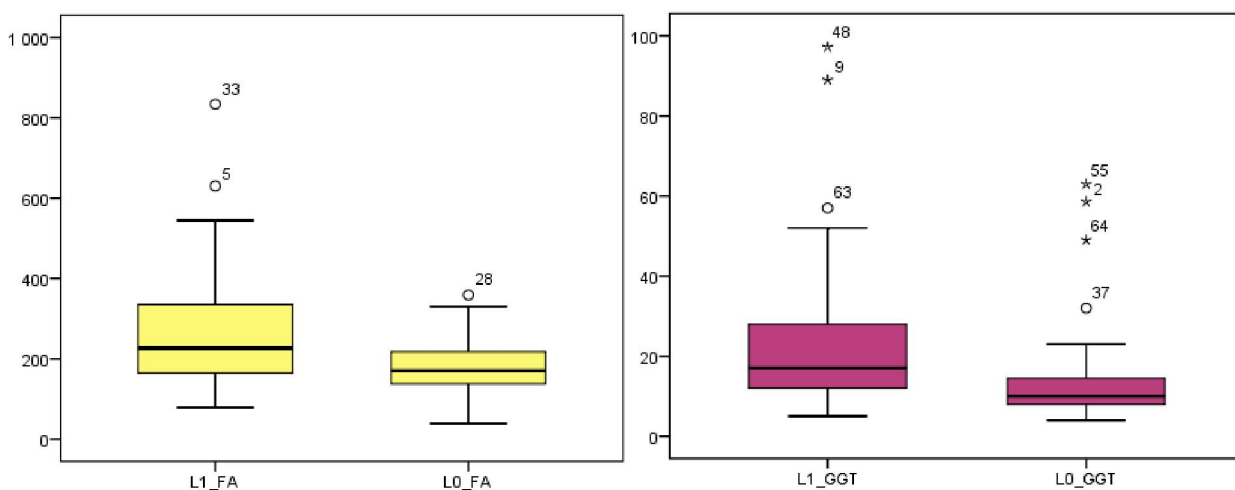


Figura 10. Nivelul fosfatazei alcaline și gama-glutamyltransferazei la femeile incluse în studiu (U/l)

Valorile GGT apreciate în actualul studiu au prezentat următoarele cifre medii: $22,4 \pm 16,9$ (Me 17: 12; 29) U/l în lotul de cercetare, comparativ cu $12,7 \pm 10,4$ (Me 10: 8; 15) U/l în lotul de control (95% ÎÎ: 5,044 – 14,356; $p < 0,0001$), variind în ambele loturi de studiu ($L_1 - 5-97,2$ U/l vs $L_0 - 4-63$ U/l). Este de menționat că un nivel crescut de GGT au prezentat 8 (11,3%; 95% ÎÎ: 4,0-18,3%) femei din L_1 și 3 (4,2%; 95% ÎÎ: 0-8,7%) gravide din L_0 , diferența fiind statistic ne semnificativă ($\chi^2 1,577$; $p = 0,2092$).

A prezentat interes studierea severității sindromului citolitic, prin aprecierea nivelului seric al ALT, AST, precum și a coeficientului de Ritis. Astfel, valorile ALT au variat în limitele 6–1121 U/l în L_1 și 5,3–138,8 U/l în L_0 . Creșterea nivelului ALT peste valorile de referință s-a depistat în 49 (69,0%; 95% ÎÎ: 56,6-78,9%) cazuri din lotul de cercetare, comparativ cu 7 (9,9%; 95% ÎÎ: 4,0-18,3%) cazuri din lotul de control ($\chi^2 49,564$; $p = 0,0001$). Valorile medii ale ALT în L_1 au constituit $141,9 \pm 178,4$ (Me 76: 22; 181) U/l vs $19,2 \pm 22,0$ (Me 13: 9; 17) U/l în L_0 (95% ÎÎ: 80,524 – 164,876; $p < 0,0001$), date redată în figura 11. Totodată, se atestă o creștere a valorilor medii de ALT în rândul femeilor cu CIS cu valorile AcB ≥ 40 $\mu\text{mol/l}$, constituind $206,1 \pm 242,7$ (Me 154: 60,6; 243,8) U/l, comparativ cu gestantele cu valorile AcB 10-39 $\mu\text{mol/l}$, ALT fiind de $115,0 \pm 137,6$ (Me 53,1: 18,5; 171,9) U/l (95% ÎÎ: -181,726 – -0,474; $p = 0,0488$), astfel corelându-se cu severitatea patologiei cercetate ($r = 0,309^{**}$, $p = 0,01$).

Deși valorile AST au fost mai puțin crescute în comparație cu ALT, totuși creșterea nivelului AST peste valorile de referință s-a depistat în 53 (74,6%; 95% ÎÎ: 62,3-83,5%) cazuri din lotul de cercetare, comparativ cu 9 (12,7%; 95% ÎÎ: 4,2-18,8%) cazuri din lotul de control (χ^2 52,935; $p=0,0001$). Valorile AST au variat în limitele 11–657 U/l în L₁ și 11–71,2 U/l în L₀. Valorile medii ale AST în L₁ au constituit 87,1±93,2 (Me 57,8: 28; 128) U/l vs 20,6±10,5 (Me 17: 14; 22) U/l în L₀ (95% ÎÎ: 44,494 – 88,506; $p<0,0001$). Asemănător cu ALT, se atestă o creștere a valorilor medii de AST în rândul femeilor cu valorile AcB ≥ 40 $\mu\text{mol/l}$ – 124,2±135,5 (Me 68,2: 50,5; 161,8)U/l vs 71,5±63,8 (Me 41,4: 24,8; 113) U/l la cele cu valorile AcB 10-39 $\mu\text{mol/l}$ (95% ÎÎ: -99,711 – -5,689; $p=0,0286$), corelându-se cu severitatea patologiei cercetate ($r=0,383^{**}$, $p=0,01$).

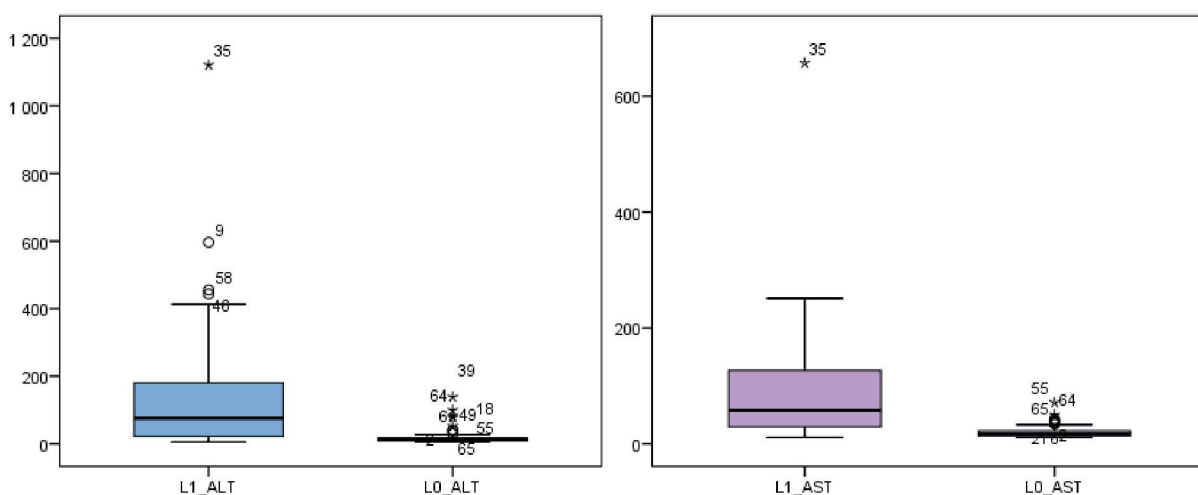


Figura 11. Nivelul ALT și AST la femeile incluse în studiu (U/l)

Un alt aspect important în studierea TFH este coeficientul de Ritis la gravidele incluse în cercetare (*figura 12*). S-a atestat o scădere semnificativă a coeficientului de Ritis în rândul femeilor sarcina cărora s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcină – 0,95±0,49 (Me 0,80: 0,52; 1,40), comparativ cu lotul de control – 1,40±0,60 (Me 1,39: 0,98; 1,72), 95% ÎÎ: -0,6318 – -0,2682; $p<0,0001$. Totodată, la femeile cu CIS de grad sever, valoarea medie a coeficientului de Ritis este de 0,76±0,36 (Me 0,64: 0,47; 0,95), ceea ce este caracteristic proceselor acute ce afectează membrana celulară, conform datelor din literatură. În rândul femeilor cu CIS de grad ușor, valoarea medie a indicatorului dat a constituit 1,03±0,52 (Me 0,90: 0,55; 1,45), 95% ÎÎ: 0,0214 – 0,5186; $p=0,0337$.

Cum a fost menționat anterior, un indicator promițător în diagnosticul CIS este indicele raportului aspartataminotransferazei la trombocite (APRI). Valoarea medie a APRI în L₁ a constituit 1,2±1,2 (Me 0,73: 0,38; 1,74), comparativ cu L₀ – 0,3±0,1 (Me 0,25: 0,18; 0,34), diferența fiind statistic semnificativă – p<0,0001 (*figura 12*). Analizând datele obținute prin prisma corelației scorului APRI cu diferiți indicatori analizați în actualul studiu, am depistat o corelație negativă cu termenul când a survenit nașterea (r= -0,457**, p=0,01) și cu durata nașterii (r= -0,218**, p=0,01). Totodată, a fost determinată o corelație pozitivă cu prezența meconiului în LA (r= 0,260**, p=0,01), cu rata operației cezariene (r= 0,257**, p=0,01) și hemoragiei totale la femeile incluse în studiu (r= 0,254**, p=0,01).

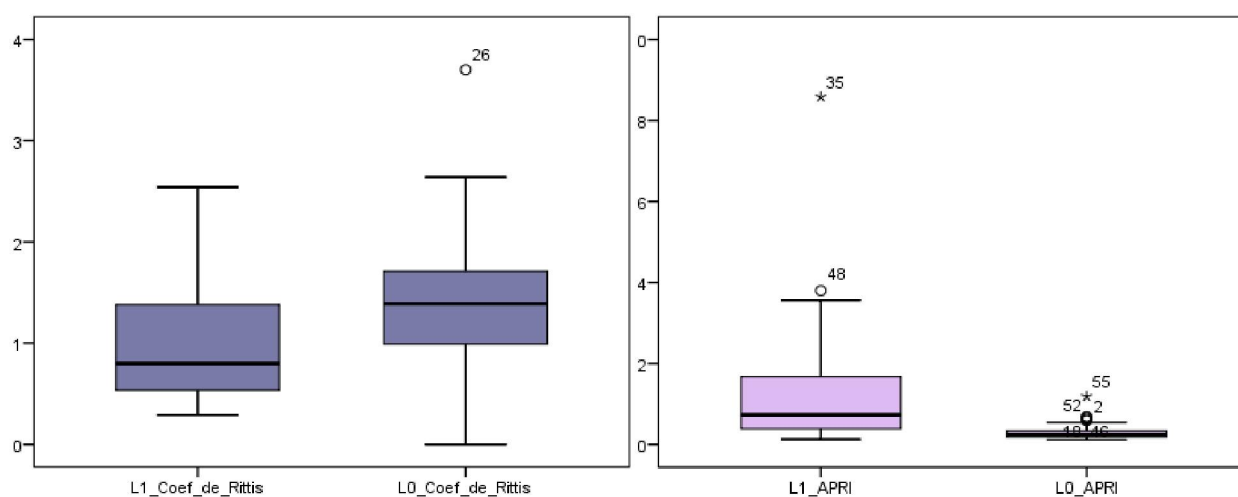


Figura 12. Valoarea coeficientului de Ritis și a APRI la femeile incluse în studiu

Un alt indicator utilizat în cercetare pentru diagnosticul colestazei gravidarum este scorul Fibrosis-4 (FIB-4). Valoarea medie a FIB-4 în L₁ a constituit 0,97±0,59 (Me 0,81: 0,53; 1,2), iar în L₀ – 0,61±0,25 (Me 0,55: 0,42; 0,7), existând o diferență statistic semnificativă (95% ÎÎ: 0,2097 – 0,5103; p<0,0001), rezultate redade în figura 13. Analizând datele obținute prin prisma corelației scorului FIB-4 cu diferiți indicatori analizați în actualul studiu, am depistat o corelație pozitivă cu nivelul AcB (r= 0,397**, p=0,01) și cu intensitatea pruritului cutanat în momentul includerii femeilor în studiu (SVAIP, r=0,363**, p=0,01; scala Ribalta, r= 0,360**, p=0,01). Totodată, a fost atestată o corelație negativă cu termenul când a survenit nașterea (r= -0,452**, p=0,01).

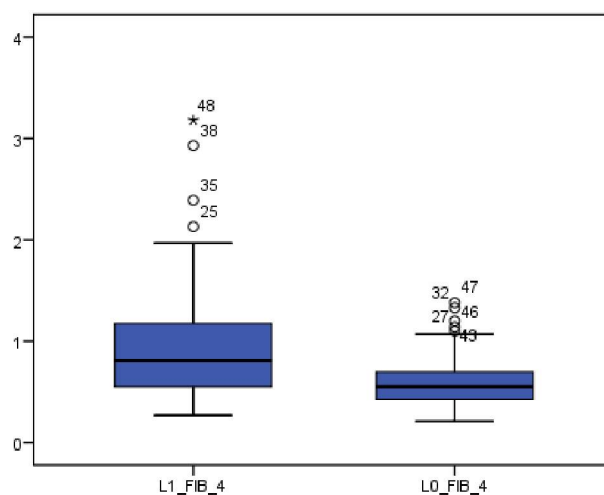


Figura 13. Valoarea coeficientului FIB-4 la femeile incluse în studiu

Trebuie de menționat că în 10 (14,1%; 95% ÎÎ: 6,8-25,8%) cazuri din lotul de cercetare, pe fundalul creșterii AcB, valorile TFH au fost în limitele normei, ceea ce denotă eterogenitatea patologiei cercetate. Toate aceste cazuri au fost la femeile sarcina cărora s-a complicat cu colestaza gravidarum, cu valori medii ale AcB de $14,1 \pm 4,5$ (Me 12,3: 10,5; 18,8) $\mu\text{mol/l}$.

În următoarea etapă a cercetării am fost interesați să apreciem sensibilitatea și specificitatea testelor biochimice aplicate în studiul dat. De aceea, am analizat curbele ROC pentru fiecare indicator studiat, datele fiind prezentate în Anexele 2 și 3.

Astfel, pentru acizii biliari AUC ROC = 1,0; 95% ÎÎ: 1,0-1,0; $p < 0,0001$; indicele Youden = 1,0. Pentru valorile AcB $> 7,8 \mu\text{mol/l}$ (cut off), sensibilitatea indicelui a constituit 100%, specificitatea de asemenea 100%.

Rezultele prezentului studiu confirmă că aprecierea nivelului seric de acizi biliari la femeile la care se suspecta colestaza intrahepatică de sarcină este importantă nu numai pentru diagnosticarea și diagnosticul diferențial al patologiei cercetate, ci și pentru monitorizarea în dinamică a stării gravidei și deciderea managementului individualizat, inclusiv a momentului oportun de rezolvare a sarcinii.

La evaluarea valorii informative a ALT, AST și APRI în diagnosticul CIS pe baza ROC informativitatea testelor date a fost considerată foarte bună, aria sub curbă (AUC) fiind cuprinsă în limitele 0,81-0,9 (figura 14).

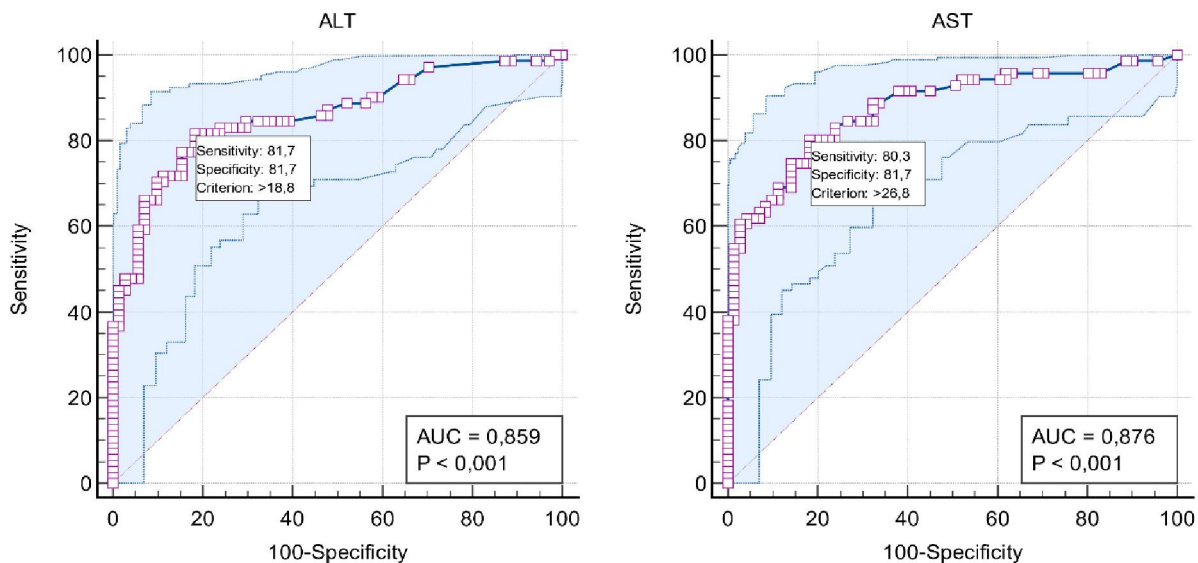


Figura 14. Curbele ROC pentru ALT și AST

Astfel, pentru ALT sensibilitatea indicatorului (cut off >18,8 U/l) a fost 81,7%, specificitatea – 81,7%; pentru AST sensibilitatea indicatorului (cut off >26,8 U/l) a constituit 80,3%, specificitatea – 81,7%. Totodată, pentru APRI sensibilitatea indicatorului (cut off >0,55) a fost 66,2%, specificitatea – 92,9% (figura 15).

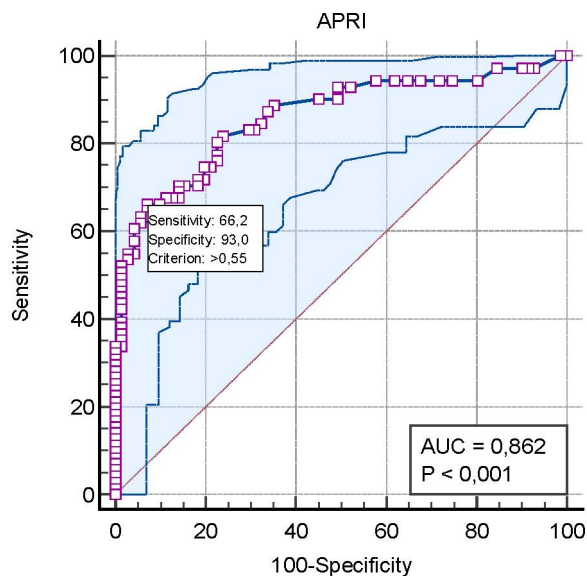


Figura 15. Curba ROC pentru APRI

Informativitatea testelor bilirubinei, a GGT și a coeficientului de Ritis a fost considerată bună (valorile AUC = 0,71-0,8). Astfel, pentru bilirubină sensibilitatea indicatorului (cut off >6,9 μmol/l) a fost 92,9%, însă specificitatea – 43,7%; pentru GGT sensibilitatea (cut off >11,3 U/l) a fost 76,1%, specificitatea – 64,8%. Sensibilitatea coeficientului de Ritis pentru cut off ≤0,88 a constituit 57,7%, specificitatea – 81,7%. Valoarea informativă a FA și a FIB-4 în diagnosticul CIS pe baza ROC a fost considerată satisfăcătoare (valorile AUC = 0,61-0,7), totodată sensibilitatea FA pentru cut off >268 U/l a fost 38,0%, specificitatea – 91,5%. Sensibilitatea scorului FIB-4 pentru valorile cut off >0,72 a fost 57,7%, specificitatea – 78,8%.

Pentru aprecierea sindromului hepatopriv a fost efectuată coagulograma, care a inclus determinarea nivelului protrombinei după Quick, al fibrinogenului și raportul internațional normalizat (INR). Astfel, valorile protrombinei după Quick (valorile de referință: 70-130%) au variat în limitele 65,6–138% în lotul de cercetare, comparativ cu lotul de control – 45,4–131,9%. În medie, nivelul indicelui studiat a fost de 112,9±17,7% (Me 117,5: 97; 129,8) în L₁ vs 106,4±19,8% (Me 108,5: 93,1; 123,8) în L₀. A prezentat interes studierea incidenței hipoprotrombinemiei la femeile incluse în studiu. Astfel, în L₁ a fost depistat 1 (1,4%; 95% ÎÎ: 0-4,4%) caz de scădere a nivelului de protrombină după Quick, în comparație cu 3 (4,2%; 95% ÎÎ: 0-9,9%) cazuri în L₀, diferența fiind ne semnificativă statistic (χ^2 0,257; p=0,6120).

Un alt indicator, analizat în studiu pentru aprecierea funcției de sinteză a ficatului, a fost fibrinogenul (valorile de referință: 3,7–6,2 g/l), valorile căruia au variat în limitele 1,9–8,65 g/l în lotul femeilor cu CIS, comparativ cu 2,6–8,65 g/l în lotul de control. Valoarea medie a fibrinogenului a fost 4,62±1,07 (Me 4,28: 4,0; 5,0) în lotul de cercetare și 4,26±1,03 (Me 4,0: 3,9; 4,4) în cel de control. Totodată, 6 (8,5%; 95% ÎÎ: 1,4-16,9%) cazuri din L₁ au prezentat scăderea nivelului indicatorului studiat, comparativ cu 10 (14,1%; 95% ÎÎ: 5,6-21,4%) cazuri în L₀ (χ^2 0,634; p=0,4259).

Valorile INR (valorile de referință: 0,8–1,4), apreciate la femeile incluse în studiu, au variat între 0,86 și 1,53 în lotul de cercetare, comparativ cu 0,87 și 1,80 în lotul de control, prezentând valori medii de 0,98±0,11 (Me 0,95: 0,90; 1,03) și, corespunzător, de 1,04±0,18 (Me 0,97: 0,92; 1,12). Totodată, a fost depistat 1 (1,4%; 95% ÎÎ: 0-4,4%) caz de creștere a valorilor INR peste cele de referință la femeile din L₁ vs 3 (4,2%; 95% ÎÎ: 0-7,3%) cazuri în L₀ (χ^2 0,257; p=0,6120). Așadar, în urma studiului efectuat nu s-a depistat o diferență statistic semnificativă în indicatorii coagulogramei la femeile din cele două loturi.

4.2. Aprecierea nivelului vitaminei K la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină

În cadrul cercetării date, am intenționat să analizăm nivelul vitaminei K la femeile incluse în studiu. Astfel, în conformitate cu scopul propus, au fost evaluate nivelele de vitamină K: fracțiile K1 (valorile de referință: 0,13-1,19 $\mu\text{g/L}$), vitamina K2 MK4 (valorile de referință: 0,1-0,86 $\mu\text{g/L}$) și vitamina K2 MK7 (valorile de referință: 0,1-0,82 $\mu\text{g/L}$).

Valoarea medie a vitaminei K1 a constituit $0,17 \pm 0,21$ (Me 0,13: 0; 0,24) $\mu\text{g/L}$ în lotul femeilor sarcina cărora s-a complicat cu CIS și $0,22 \pm 0,27$ (Me 0,17: 0,1; 0,29) $\mu\text{g/L}$ în lotul de control (95% Î: -0,1303 – 0,0303; $p=0,2201$), date prezentate în figura 16.

Studierea nivelului fracțiilor vit. K2 a relevat următoarele valori medii: vitamina K2 MK4 – $0,25 \pm 0,23$ (Me 0,19: 0,15; 0,30) $\mu\text{g/L}$ în L₁ vs $0,28 \pm 0,14$ (Me 0,24: 0; 20,35) $\mu\text{g/L}$ în L₀ (95% Î: -0,0932 – 0,0332; $p=0,3494$). Totodată, valoarea medie a vitaminei K2 MK7 a constituit $0,19 \pm 0,13$ (Me 0,19: 0,11; 0,30) $\mu\text{g/L}$ în L₁ vs $0,26 \pm 0,14$ (Me 0,24: 0,17; 0,36) $\mu\text{g/L}$ în L₀ (95% Î: -0,1148 – -0,0252; $p=0,0024$), diferența fiind statistic semnificativă.

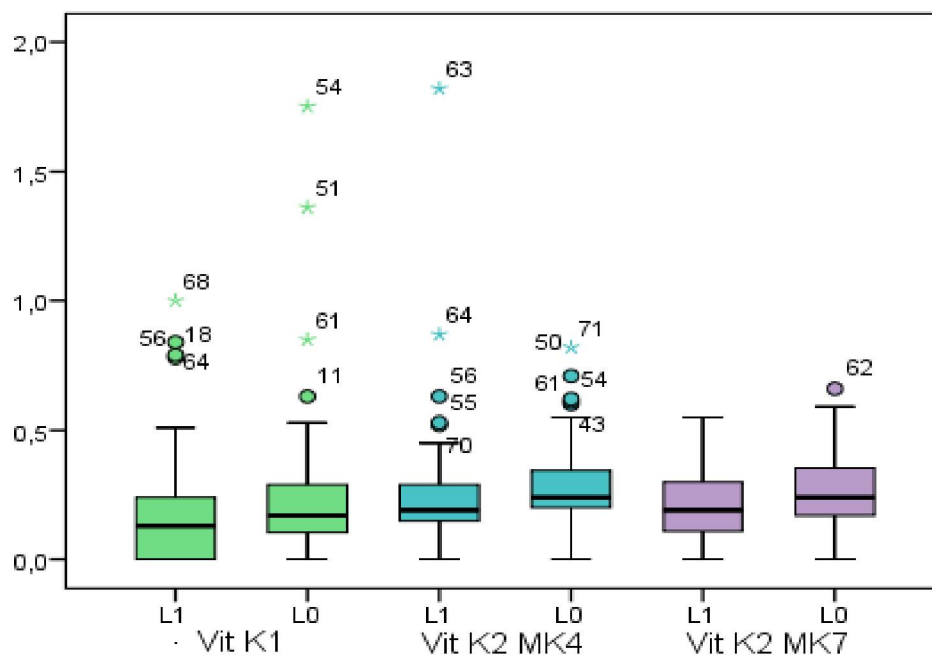


Figura 16. Nivelele medii ale fracțiilor studiate de vitamină K la femeile incluse în studiu ($\mu\text{g/L}$)

În ciuda faptului că nivelele medii ale fracțiilor studiate de vit. K au fost în limetele valorilor de referință, în urma studiului hipovitaminoza K1 s-a constatat la 35 (49,3%; 95% ÎÎ: 34,8-59,4%) de femei sarcina cărora s-a complicat cu CIS, comparativ cu 22 (31,0%; 95% ÎÎ: 18,3-41,7%) de femei din lotul de control (χ^2 4,220; p=0,0399); hipovitaminoza K2 MK4 – 3 (4,2%; 95% ÎÎ: 0-8,7%) femei din L₁ și 1 (1,4%; 95% ÎÎ: 0-5,6%) din L₀ (χ^2 0,257; p=0,6120); hipovitaminoza K2 MK7 – 13 (18,3%; 95% ÎÎ: 9,2-28,8%) cazuri în L₁ și 5 (7,0%; 95% ÎÎ: 1,2-12,9%) cazuri în L₀ (χ^2 3,117; p=0,0775), tabelul 6. Nivele normale ale tuturor fracțiilor de vit. K au fost depistate la 28 femei (39,4%; 95% ÎÎ: 28,2-53,7%) din L₁, comparativ cu 46 (64,8%; 95% ÎÎ: 53,3-77,9%) în L₀ (χ^2 8,155; p=0,0043).

Tabelul 6. Rata de hipovitaminoză a fracțiunilor studiate ale vitaminei K la femeile incluse în studiu

	Lotul de cercetare, L ₁	Lotul de control, L ₀	p
	n=71	n=71	
	Abs., %		
Hipovitaminoza, toate fracțiile	43 (60,6%) 95% ÎÎ: 43,8% - 81,5%	25 (35,2%) 95% ÎÎ: 22,7% - 51,9%	0.004
Hipovitaminoza K1	35 (49,3%) 95% ÎÎ: 34,8% - 59,4%	22 (31,0%) 95% ÎÎ: 18,3% - 41,7%	0.039
Hipovitaminoza K2 MK4	3 (4,2%) 95% ÎÎ: 0% - 8,7%	1 (1,4%) 95% ÎÎ: 0% - 5,6%	0.612
Hipovitaminoza K2 MK7	13 (18,3%) 95% ÎÎ: 9,2% - 28,8%	5 (7,0%) 95% ÎÎ: 1,2% - 12,9%	0.077

A prezentat interes aprecierea corelației dintre severitatea patologiei cercetate și nivelul vitaminei K la femeile cu colestază gravidarum, datele fiind prezentate în tabelul 7. Așadar, în urma studiului nu a fost depistată o diferență statistică semnificativă între rata hipovitaminozei K (toate fracțiile studiate) printre femeile cu CIS cu valorile AcB 10–39 $\mu\text{mol/l}$ și valorile AcB ≥ 40 $\mu\text{mol/l}$.

Tabelul 7. Corelația dintre nivelul acizilor biliari și hipovitaminoza fracțiunilor studiate ale vitaminei K la femeile cu CIS

n/o	Criteriu	AcB 10-39 μmol/l n=50	AcB ≥40 μmol/l n=21	95% ÎĦ, P	χ ² , p
1	Vitamina K1				
	Valori medii, μg/L	0,17±0,22	0,17±0,19	-0.0682–0.0682, P=1.0000	
	M±SD (Me: Q1; Q3)	Me 0,11 (0; 0,24)	Me 0,14 (0; 0,22)		
	Hipovitaminoză (abs., %)	26 (52,0%)	9 (42,9%)		0.196, p=0.657 6
95% ÎĦ	33,9-76,1%	19,6-81,3%			
2	Vitamina K2 MK 4				
	Valori medii, μg/L	0,23±0,15	0,29±0,36	-0.1515–0.0315, P=0.1970	
	M±SD (Me: Q1; Q3)	Me 0,19 (0,15; 0,32)	Me 0,21 (0,15; 0,27)		
	Hipovitaminoză (abs., %)	3 (6,0%)	0		0.251, p=0.616 6
95% ÎĦ	1,2-17,5%				
3	Vitamina K2 MK 7				
	Valori medii, μg/L	0,21±0,14	0,16±0,11	0.0082–0.0918, P=0.0193	
	M±SD (Me: Q1; Q3)	Me 0,21 (0,11; 0,31)	Me 0,15 (0,10; 0,22)		
	Hipovitaminoză (abs., %)	9 (18,0%)	4 (19,0%)		0.011, p=0.917 0
95% ÎĦ	8,2-34,1%	5,1-48,7%			
4	Vitamina K – toate fracțiile studiate				
	Hipovitaminoză (abs., %)	31 (62,0%)	12 (57,1%)		0.013, p=0.907 5
	95% ÎĦ	42,1-88,0%	29,5-99,8%		

Însă, menționăm că valorile medii ale vit. K2 MK7 au fost mai scăzute în grupul femeilor cu CIS și valori ale AcB ≥40 μmol/l – 0,16±0,11 (Me 0,15: 0,10; 0,22) μg/L, comparativ cu femeile cu CIS și valori ale AcB 10–39 μmol/l – 0,21±0,14 (Me 0,21: 0,11; 0,31) μg/L (95% ÎĦ: 0,0082 – 0,0918; p=0,0193), diferența fiind statistic semnificativă (*figura 17*).

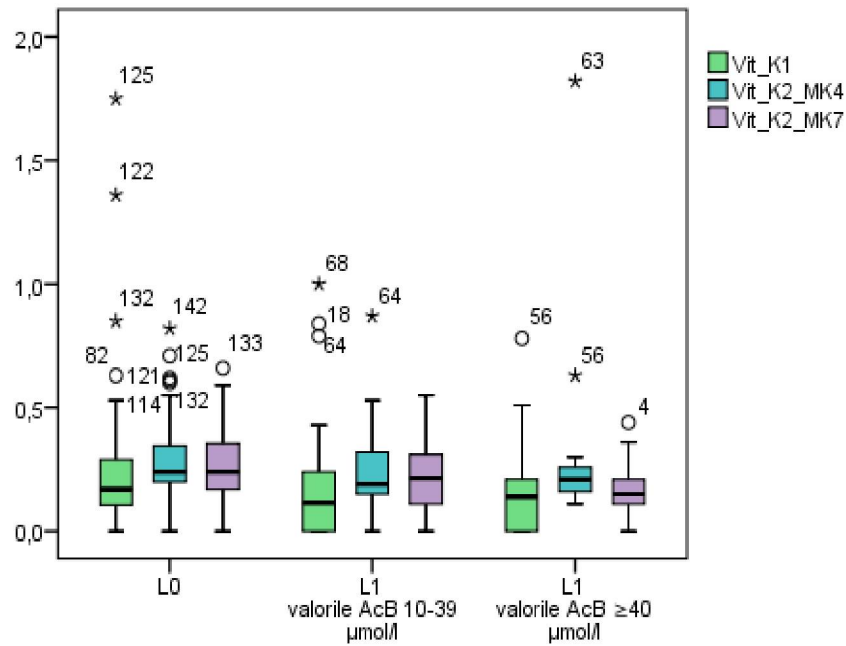


Figura 17. Analiza comparativă a nivelurilor medii ale fracțiilor vitaminei K în funcție de severitatea patologiei cercetate

În urma aprecierii corelației dintre nivelul fracțiilor vitaminei K și al indicatorilor studiați în cercetarea actuală, am depistat o corelație negativă între nivelul vit. K2 MK-7 și ALT ($r = -0,218^{**}$, $p = 0,01$), AST ($r = -0,181^*$, $p = 0,05$) și APRI ($r = -0,172^*$, $p = 0,05$).

În următoarea etapă a cercetării am fost interesați în rata sensibilității și a specificității testărilor vitaminelor analizate în cadrul actualului studiu (tabelul 8).

Tabelul 8. Sensibilitatea și specificitatea vitaminei K la femeile incluse în studiu

Indicator	AUC ROC	95% ÎÎ	p	Indicele Youden	Valorile cut off	Se (%)	Sp (%)
Vit. K1	0,57	0,492-0,660	0,1049	0,1972	$\leq 0,11 \mu\text{g/L}$	46,5	73,3
Vit. K2 MK-4	0,64	0,557-0,720	0,0028	0,2958	$\leq 0,18 \mu\text{g/L}$	45,1	84,5
Vit. K2 MK-7	0,62	0,539-0,704	0,0080	0,2113	$\leq 0,15 \mu\text{g/L}$	42,3	78,9

Analizând curbele ROC pentru fiecare fracție a vitaminelor studiate, am depistat ca valoarea informativă a vit. K2 MK-4 și vit. K2 MK-7 în diagnosticul CIS pe baza ROC a fost considerată

satisfăcătoare (valorile AUC = 0,61-0,7), cu o specificitate de 84,5% și 78,9% la valorile cut off de $\leq 0,18 \mu\text{g/L}$ și, corespunzător, $\leq 0,15 \mu\text{g/L}$, datele fiind prezentate în Anexa 4.

Menționăm că, în prezent, cercetările axate pe studierea particularităților de diagnostic și de tratament al colestazei intrahepatice de sarcină nu implică și aprecierea nemijlocită a nivelului de vit. K în sângele matern [13]. Ghidurile internaționale recomandă administrarea formei hidrosolubile de vit. K la femeile cu timpul protrombinic prelungit și/sau cu steatoză [113]. Însă, timpul protrombinic este un marker tardiv al hipovitaminozei K [75]. Astfel, rezultatele cercetării proprii confirmă că această abordare subestimează incidența reală a hipovitaminozei K în rândul femeilor cu CIS. Ținând cont de faptul că actualmente ghidurile internaționale sugerează că pentru femeile cu timpul protrombinic normal folosirea vit. K poate fi recomandată numai după o consiliere minuțioasă cu privire la beneficiile și riscurile teoretice, menționăm că în literatura de specialitate există puține date ce ar descrie efectele vitaminei K asupra organismului femeii gravide [13, 190]. Totodată, fiind esențială pentru metabolismul osos, vit. K a fost administrată în cazurile de osteoporoză asociată sarcinii, acest tratament fiind considerat unul sigur [70, 220].

Analiza cazurilor de colestază gravidarum a demonstrat că această patologie s-a dezvoltat pe fundal de schimbări semnificative în valorile testelor funcționale hepatice, precum și de scădere a nivelului de vitamină K în la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS.

4.3. Rolul markerilor hematologici de inflamație în colestaza intrahepatică de sarcină

Unul dintre obiectivele trasate a fost studierea rolului markerilor hematologici de inflamație, precum și aprecierea severității sindromului inflamator la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină. Astfel, femeilor luate în cercetare le-a fost efectuată analiza generală de sânge, care a inclus aprecierea valorilor markerilor hematologici de inflamație. Pentru realizarea scopului propus, au fost examinați următorii markeri: raportul dintre neutrofile și limfocite (NLR), raportul dintre trombocite și limfocite (PLR), volumul mediu al trombocitelor (MPV), indicele de distribuție a eritrocitelor: abaterea standard a indicelui de distribuție eritrocitară (RDW-SD) și coeficientul de variație a acestui indice (RDW-CV). Totodată, în actualul studiu, pentru aprecierea severității sindromului inflamator la gestantele cu CIS, au fost determinate valorile leucocitelor în analiza generală de sânge și nivelul proteinei C reactive.

Așadar, valoarea medie a hemoglobinei a constituit $114,2 \pm 13,8$ (Me 117: 106; 123) în L_1 , comparativ cu $115,2 \pm 12,6$ (Me 118: 108; 124) în L_0 , (95% ÎÎ: -5,385 – 3,385, $p=0,6528$). Valoarea medie a eritrocitelor a fost de $3,8 \pm 0,4$ (Me 3,8: 3,5; 4,2) în lotul gravidelor cu CIS vs $3,8 \pm 0,4$ (Me 3,9: 3,6; 4,1) în lotul de control (95% ÎÎ: -0,133 – 0,133, $p=1,0000$). Totodată, valoarea medie a hematocritului a constituit $35,3 \pm 3,9$ (Me 36: 32,4; 37,9) în L_1 vs $35,7 \pm 3,5$ (Me 36: 33,7; 37,9) în L_0 (95% ÎÎ: -1,630 – 0,830, $p=0,5212$).

Având în vedere faptul că anemia în timpul sarcinii este foarte frecventă în întreaga lume și prezintă anumite riscuri pentru sănătatea mamei și a copilului, am analizat datele obținute prin prisma prezenței și a gradului de anemie la femeile incluse în studiu [26].

Astfel, femeile gravide din ambele loturi au fost repartizate în următoarele grupe conform prezenței și gradului de anemie:

- Anemie de grad *ușor* (valorile hemoglobinei 100-109 g/l): în L_1 – 15 femei (21,1%; 95% ÎÎ: 9,4-31,4%) vs L_0 – 12 cazuri (16,9%; 95% ÎÎ: 8,2-25,4%), χ^2 0,183; $p=0,6689$;
- Anemia de grad *mediu* (valorile hemoglobinei 70-99 g/l) în L_1 – 11 gestante (15,5%; 95% ÎÎ: 6,6-25,4%) vs L_0 – 10 (14,1%; 95% ÎÎ: 5,6-22,8%), χ^2 0,056; $p=0,8131$;
- Totodată, nu au fost depistate cazuri de anemie de grad *sever* (valorile hemoglobinei <70 g/l) în ambele loturi.

Nivelul mediu al trombocitelor a fost de $247,3 \pm 57,3$ (Me 243: 209; 275) în lotul femeilor sarcina cărora s-a complicat cu CIS vs $240,7 \pm 71,7$ (Me 230: 190; 278) în lotul de control (95% ÎÎ: -14,935 – 28,135, $p=0,5456$). Nivelul mediu al neutrofilelor a constituit $10,0 \pm 7,0$ (Me 8,7: 6,9; 10,9) în L_1 , comparativ cu $8,9 \pm 3,7$ (Me 8,0: 6,1; 10,5) în L_0 (95% ÎÎ: -0,758 – 2,958, $p=0,2437$). Valoarea medie a limfocitelor a fost de $1,7 \pm 0,5$ (Me 1,7: 1,4; 2,1) în lotul gravidelor cu CIS vs $2,2 \pm 0,8$ (Me 2: 1,7; 2,6) în lotul celor fără CIS (95% ÎÎ: -0,721 – -0,279; $p<0,0001$).

Astfel, valoarea medie a NLR a constituit $5,9 \pm 3,3$ (Me 5,1: 3,7; 7,2) în L_1 , comparativ cu L_0 , unde aceasta au fost de $4,0 \pm 1,6$ (Me 3,9: 3,0; 4,7), 95% ÎÎ: 1,040 – 2,760; $p<0,0001$ (*figura 18*). Valoarea medie a PLR a fost de $149,6 \pm 59,2$ (Me 135,1: 110,5; 184,3) în lotul femeilor sarcina cărora s-a complicat cu CIS vs $111,2 \pm 35,0$ (Me 104,4: 83,7; 132,9) în cel de control (95% ÎÎ: 22,264 – 54,536; $p<0,0001$).

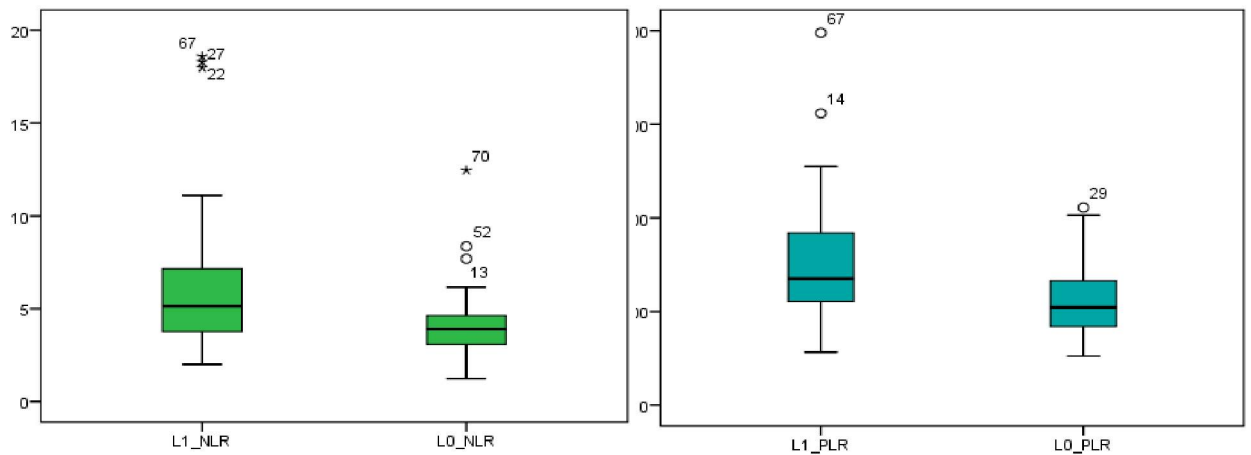


Figura 18. Nivelul NLR și PLR la femeile incluse în studiu

Valorile medii ale indicilor de distribuire a eritrocitelor (*figura 19*) au constituit: RDW-SD $45,9 \pm 7,8$ fl (Me 45,4: 41,4; 49,5) și RDW-CV $14,6 \pm 4,7\%$ (Me 13,4: 12,8; 14,6) în L₁ vs RDW-SD $49,0 \pm 6,3$ fl (Me 48,8: 44,9; 53,1) și RDW-CV $14,7 \pm 1,6\%$ (Me 14,5: 13,6; 15,3) în L₀ (RDW-SD: 95% ÎÎ: -5,453 – -0,747; p=0,0102; RDW-CV: 95% ÎÎ: -1,265 – 1,065; p=0,8655).

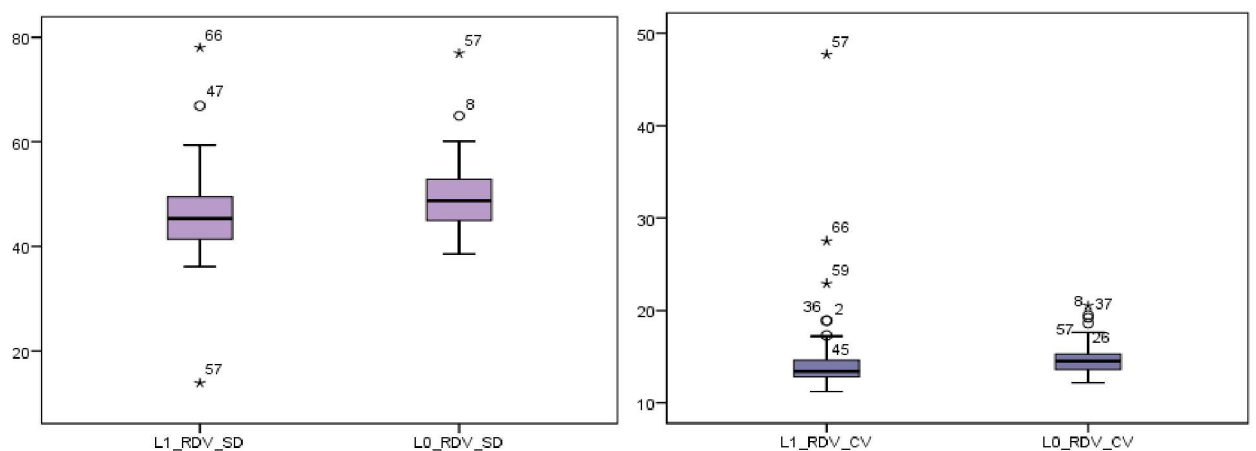


Figura 19. Nivelul RDW-SD și RDW-CV la femeile incluse în studiu

Valoarea medie a MPV în L₁ a constituit $11,6 \pm 1,3$ fl (Me 11,8: 11,0; 12,6), iar în L₀ – $11,6 \pm 1,1$ fl (Me 11,6: 10,9; 12,3), 95% ÎÎ: -0,400 – 0,400; p=1,0000 (*figura 20*). Totodată, nivelul mediu al leucocitelor a fost de $12,1 \pm 3,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ (Me 11,8: 9,6; 14,5) în L₁, comparativ cu L₀, unde acesta a fost de $10,0 \pm 2,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ (Me 9,3: 8,2; 11,4), 95% ÎÎ: 1,100 – 3,100; p=0,0001.

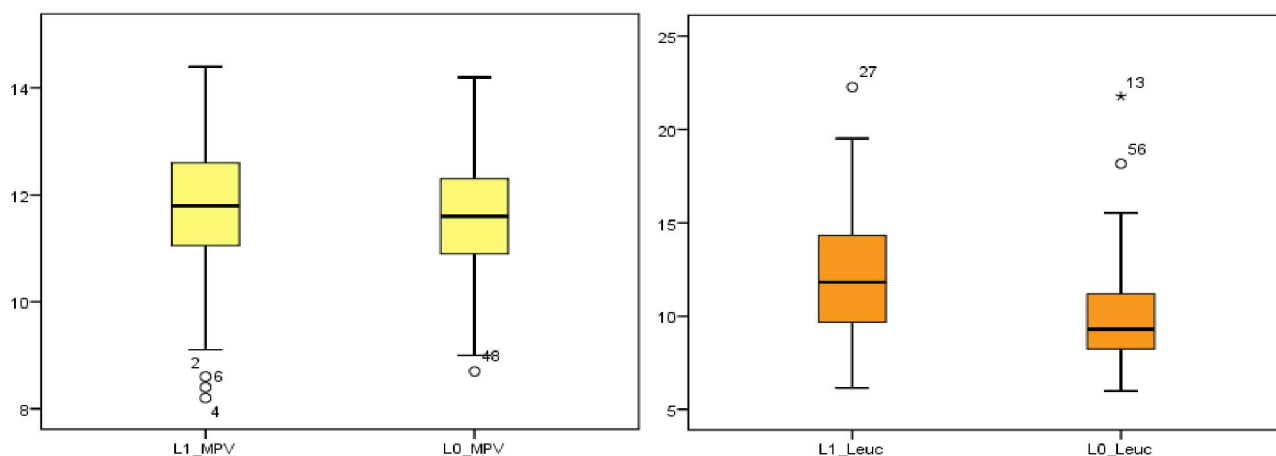


Figura 20. Nivelul MPV și al leucocitelor la femeile incluse în studiu

Am apreciat și rolul markerilor hematologici de inflamație în severitatea colestazei intrahepatice de sarcină. Astfel, au fost analizate nivelele acestor indicatori în grupul femeilor din L1 cu nivelul AcB de 10-39 $\mu\text{mol/l}$ și al femeilor cu valorile AcB ≥ 40 $\mu\text{mol/l}$ (tabelul 9).

Tabelul 9. Valorile medii ale markerilor hematologici de inflamație la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină

Markerii hematologici de inflamație	AcB 10-39 $\mu\text{mol/l}$ n=50	AcB ≥ 40 $\mu\text{mol/l}$ n=21	95% Î	p
NLR	6,2 \pm 3,7 Me 5,1 (3,6; 7,7)	5,2 \pm 2,3 Me 4,8 (3,7;6,2)	-0.740– 2.740	0.2556
PLR	143,7 \pm 60,0 Me 130,9 (103,5; 180,5)	163,7 \pm 55,9 Me 159,3 (119,8; 189,9)	-50.524– 10.524	0.1955
MPV, fl	11,8 \pm 1,2 Me 12,0 (11,1; 12,6)	11,3 \pm 1,5 Me 11,5 (9,9; 12,7)	-0.171– 1.171	0.1419
RDW-SD, fl	46,2 \pm 7,5 Me 44,9 (41,3; 49,4)	45,1 \pm 8,7 Me 47,0 (41,7; 50,0)	-2.981– 5.181	0.5925
RDW-CV, %	14,2 \pm 2,8 Me 13,4 (12,7; 14,6)	15,5 \pm 7,5 Me 13,3 (12,8;14,7)	-3.726– 1.126	0.2888
Leucocite	12,4 \pm 3,5 Me 12,0 (9,6; 14,9)	11,2 \pm 2,9 Me 10,9 (9,1; 13,3)	-0.531– 2.931	0.1712

Așadar, în urma analizei comparative a valorilor medii ale markerilor hematologici de inflamație, în funcție de severitatea patologiei cercetate, nu a fost depistată o diferență statistic semnificativă între indicatorii studiați.

Prezintă interes nivelul proteinei C reactive la femeile incluse în studiu. Astfel, la analiza comparativă a valorii medii a PCr la pacientele din lotul de cercetare și din cel de control am constatat că la femeile cu CIS acest indicator alcătuiește $8,1 \pm 16,9$ (Me 4,1: 2,2; 8,2) mg/L, comparativ cu $L_0 - 5,2 \pm 5,2$ (Me 4,3: 1,8; 6,3) mg/L (95% ÎÎ: -1,249 – 7,049; $p=0,1692$). Creșterea nivelului PCr peste cel de referință s-a depistat în 19 (26,8%; 95% ÎÎ: 16,9-34,7%) cazuri din L_1 și 14 (19,7%; 95% ÎÎ: 11,0-31,2%) cazuri din L_0 , diferența fiind statistic nesemnificativă (χ^2 0,632; $p=0,4268$).

A prezentat interes studierea sensibilității și a specificității markerilor hematologici de inflamație, apreciați în cadrul studiului dat. Au fost analizate curbele ROC pentru fiecare marker studiat, datele fiind prezentate în Anexa 5. Astfel, în conformitate cu datele actualului studiu, pentru NLR, AUC ROC a fost egală cu 0,707; 95% ÎÎ: 0,624-0,780, $p < 0,0001$; indicele Youden = 0,3803. Pentru valorile cut off NLR de $>4,56$, sensibilitatea indicelui a fost de 63,4%, specificitatea – 74,6% (tabelul 10).

Tabelul 10. Sensibilitatea și specificitatea markerilor hematologici de inflamație studiați la femeile incluse în studiu

Indicatori	AUC ROC	95% ÎÎ	p	Indicele Youden	Valorile cut off	Se (%)	Sp (%)
NLR	0,707	0,624-0,780	$<0,0001$	0,3803	$>4,56$	63,4	74,6
PLR	0,709	0,627-0,782	$<0,0001$	0,3099	$>104,4$	80,3	50,7
MPV	0,529	0,444-0,613	0,5509	0,09859	$>11,9$ fl	47,9	61,9
RDW-SD	0,648	0,564-0,727	0,0013	0,2394	$\leq 45,4$ fl	50,7	73,2
RDW-CV	0,663	0,579-0,740	0,0005	0,3099	$\leq 13,7\%$	60,6	70,4
PCr	0,534	0,448-0,618	0,4853	0,09859	$>6,1$ mg/L	36,6	73,2
Leucocite	0,698	0,616-0,772	$<0,0001$	0,3380	$>9,41 \times 10^3/\mu\text{L}$	78,9	54,9

La evaluarea valorii informative a nivelului de leucocite, PLR, RDW-SD și RDW-CV în diagnosticul CIS pe baza ROC informativitatea testelor menționate a fost considerată satisfăcătoare, AUC fiind cuprinse în limitele 0,61-0,7. Astfel, pentru nivelul de leucocite $>9,41 \times 10^3/\mu\text{L}$ (valorile cut off), sensibilitatea indicatorului a fost de 78,9%, specificitatea – 54,9%; pentru PLR, sensibilitatea indicatorului (cut off $>104,4$) a constituit 80,3%, specificitatea – 50,7%.

Totodată, pentru indicatorul RDW-SD la valorile cut off $\leq 45,4$ fl sensibilitatea testului a constituit 50,7%, specificitatea – 73,2%; pentru RDW-CV sensibilitatea indicatorului (cut off $\leq 13,7\%$) a fost 60,6%, specificitatea – 70,4%. Informativitatea testelor MPV și a proteinei C

reactive în diagnosticul colestazei gravidarum a fost considerată nesatisfăcătoare (valorile AUC <0,6), având sensibilitatea de 47,9% și, respectiv, 36,6% și specificitatea de 61,9% și, corespunzător, 73,2%.

Datele prezentate în actualul studiu confirmă ipotezele altor cercetători precum că markerii hematologici de inflamație, în special valorile NLR și PLR, pot fi indicatori promițători în diagnosticul colestazei intrahepatice de sarcină [233].

4.4. Dinamica simptomelor clinice materne la femeile cu colestază gravidarum

Luând în considerare faptul că simptomul principal al colestazei intrahepatice de sarcină este pruritul cutanat, am fost interesați în aprecierea intensității și localizării pruritului la femeile incluse în studiu. Este important de menționat că gestantele sarcina cărora s-a complicat cu CIS au raportat debutul simptomelor clinice ale colestazei gravidarum în medie la termenul de $31,3 \pm 4,5$ (Me 32: 28; 35) s.g. Astfel, în momentul includerii femeilor în actualul studiu, termenul sarcinii a constituit în medie $35,3 \pm 3,9$ (Me 36,6: 35,3; 38,2) s.g. În această perioadă de cca 4 săptămâni între debutul simptomelor clinice și momentul luării în studiu, majoritatea gravidelor nu au apelat la consultul medical.

Prurit cutanat cu diferită localizare și intensitate au acuzat toate gravidele din L₁ (*figura 21*). Este important de menționat că 29 (40,8%; 95% Î: 32,2-50,9%) de femei din lotul de cercetare au raportat prurit cutanat concomitent în câteva regiuni ale corpului. Totodată, 53 (74,6%; 95% Î: 66,2-84,7%) de femei cu colestază intrahepatică de sarcină au acuzat intensificarea pruritului cutanat în timpul nopții, însă 16 (22,5%; 95% Î: 12,2-32,6%) au menționat că intensitatea acestuia rămâne aceeași și ziua, și noaptea.

În pofida faptului că, în conformitate cu datele literaturii, pentru colestaza intrahepatică de sarcină nu este caracteristică apariția erupțiilor cutanate specifice, la majoritatea participantelor totuși au fost prezente semne de excoriație, inclusiv severe (*Anexa 6*).

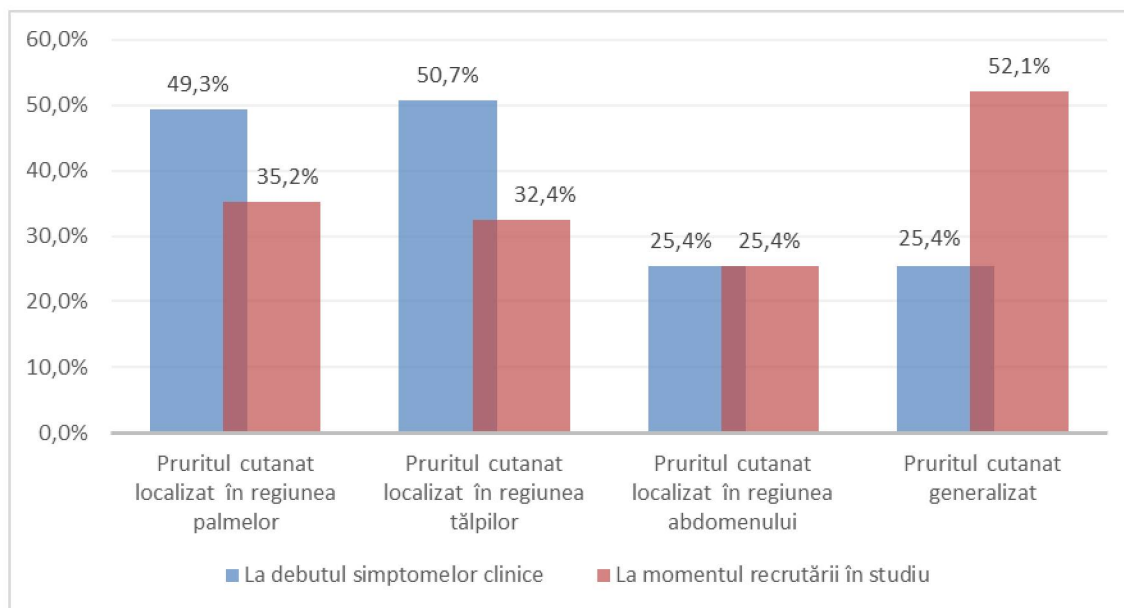


Figura 21. Localizarea pruritului cutanat la debutul simptomelor clinice și în momentul includerii în studiu la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS (%)

Astfel, la debutul simptomelor, prurit cutanat localizat în regiunea palmelor au acuzat 35 (49,3%; 95% ÎÎ: 39,2-60,8%) de femei din L₁, prurit cutanat în regiunea tălpilor au prezentat 36 (50,7%; 95% ÎÎ: 41,4-63,6%) de femei cu CIS. Localizare a pruritului cutanat în regiunea abdomenului au raportat 18 (25,4%; 95% ÎÎ: 13,9-36,1%) femei sarcina cărora s-a complicat cu coleastăză gravidarum. Prurit cutanat generalizat la debutul simptomelor clinice au acuzat 18 (25,4%; 95% ÎÎ: 15,5-35,4%) femei din L₁.

În momentul recrutării în studiu, prurit cutanat localizat în regiunea palmelor au acuzat 25 (35,2%; 95% ÎÎ: 24,9-46,5%) de gravide din lotul de cercetare (χ^2 2,338; p=0,1263). Totodată, prurit cutanat în regiunea tălpilor au prezentat 23 (32,4%; 95% ÎÎ: 20,5-47,4%) de femei din L₁ (χ^2 4,176; p=0,0410), mâncărime intensă în regiunea abdomenului au raportat 18 (25,4%; 95% ÎÎ: 15,3-38,5%) femei sarcina cărora s-a complicat cu CIS (χ^2 0,000; p=1,0000). Prurit cutanat generalizat în momentul includerii în studiu au acuzat 37 (52,1%; 95% ÎÎ: 33,8-65,0%) de gestante din L₁ (χ^2 9,615; p=0,0019). Așadar, s-a depistat o diferență statistic semnificativă în ceea ce privește generalizarea pruritului cutanat în momentul luării în studiu, comparativ cu momentul apariției primelor simptome clinice la gravidele cu coleastăză intrahepatică de sarcină.

Totodată, unele femei din lotul de control (7 cazuri sau 9,9%; 95% ÎÎ: 4,2-16,9%) au prezentat prurit cutanat ocazional, acesta fiind în majoritatea cazurilor localizat în regiunea

abdomenului, fapt explicat de către participante prin creșterea termenului sarcinii, aplicarea topică a diferitor substanțe cosmetice, precum și prin disconfortul cauzat de lenjerie.

În următoarea etapă a cercetării am apreciat intensitatea și dinamica pruritului cutanat la femeile cu colestază gravidarum. După cum a fost menționat anterior, în actualul studiu au fost utilizate două scale de apreciere a intensității mâncărimii: scorul Ribalta și scala vizuală analogică a intensității pruritului cutanat (SVAIP). Astfel, participantele au fost rugate să noteze intensitatea senzației subiective de prurit cutanat în conformitate cu cele două scale la debutul CIS (când au apărut primele simptome subiective), în momentul înrolării în studiu, apoi la a 3-a, a 7-a și a 10-a zi postpartum.

Astfel, la debutul patologiei cercetate, femeile incluse în studiu au notat intensitatea pruritului cutanat în medie cu $2,4 \pm 0,9$ (Me 2: 2; 3) puncte conform scalei Ribalta și cu $5,1 \pm 2,3$ (Me 5: 3; 7) puncte conform scalei vizuale analogice a pruritului cutanat. Majoritatea femeilor (38 cazuri sau 53,5%; 95% ÎI: 37,8-73,4%), la debutul simptomelor clinice, au acuzat prurit cutanat ocazional sau intermitent (predomină perioade asimptomatice), ceea ce este egal cu 1-2 puncte conform scalei Ribalta (*figura 22*). Totodată, în conformitate cu SVAIP, în 34 (7,8%; 95% ÎI: 33,1-66,9%) femei au prezentat prurit cutanat ușor spre moderat, care nu provoacă disconfort considerabil.

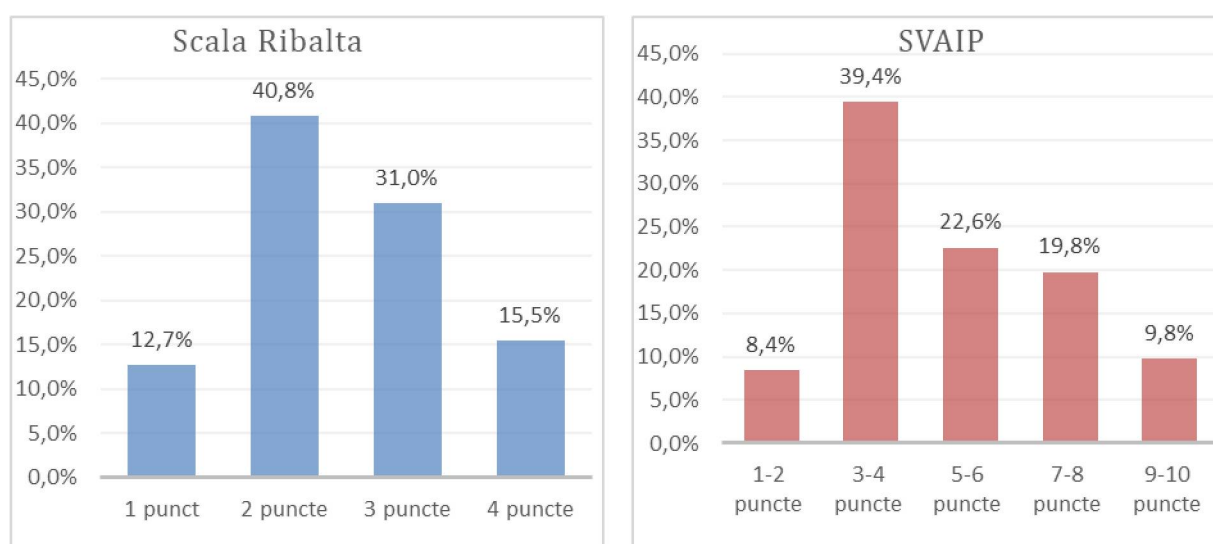


Figura 22. Intensitatea pruritului cutanat conform scalei Ribalta și SVAIP la debutul simptomelor clinice la femeile cu CIS (%)

Însă, în momentul înrolării în studiu, gestantele cu coleastăză gravidarum au notat intensitatea pruritului cutanat în medie cu $3,3 \pm 0,8$ (Me 4: 3; 4) puncte conform scalei Ribalta (95% ÎÎ: -1,183 – -0,617; $p < 0,0001$) și cu $7,7 \pm 2,2$ (Me 8: 6; 10) puncte conform SVAIP (95% ÎÎ: -3,347 – -1,853; $p < 0,0001$). Astfel, observăm creșterea intensității pruritului cutanat la femeile cu coleastăză gravidarum în momentul includerii lor în studiu, comparativ cu debutul simptomelor clinice ale patologiei cercetate, diferența fiind statistic semnificativă.

În 37 (52,1%; 95% ÎÎ: 42,0-66,9%) de cazuri femeile au indicat o intensitate a pruritului cutanat în momentul chestionării egală cu 4 puncte conform scalei Ribalta, adică o mâncărime permanentă, prezentă zi și noapte (*figura 23*).

Totodată, 32 (45,1%; 95% ÎÎ: 30,8-63,6%) de gravide au raportat o intensitate a pruritului egală cu 9-10 puncte conform scalei vizuale analogicee, acesta fiind cel mai intens, insuportabil sau aproape insuportabil.

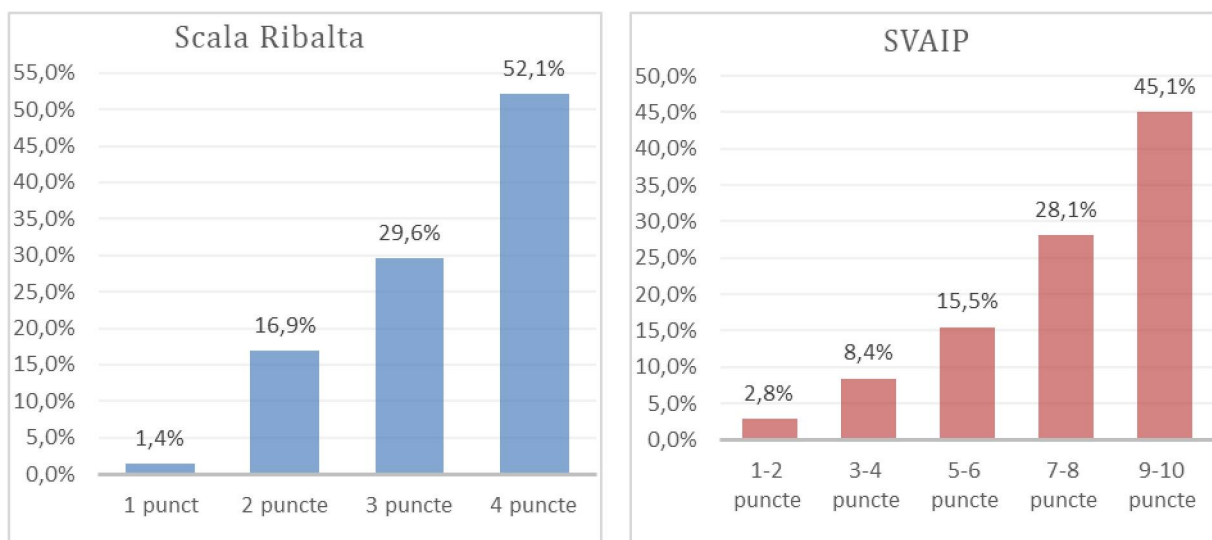


Figura 23. Intensitatea pruritului cutanat conform scalei Ribalta și SVAIP în momentul includerii în studiu la femeile cu CIS (%)

Ținem să menționăm că am monitorizat pe parcursul tratamentului femeile sarcina cărora s-a complicat cu coleastăză gravidarum. Astfel, 60 (84,5%; 95% ÎÎ: 75,8-91,0%) de gravide incluse în studiu au luat acid ursodeoxicolic (UDCA). Pentru 7 (9,9%; 95% ÎÎ: 5,4-17,1%) din ele s-a recomandat să urmeze tratamentul cu UDCA în doză de 600 mg/zi, pentru 28 (39,4%; 95% ÎÎ: 30,8-52,6%) – doză de 750 mg/zi, 22 (31,0%; 95% ÎÎ: 19,3-42,7%) – doză de 900 mg/zi, 2 (2,8%; 95% ÎÎ: 0-5,9%) – doză de 1000 mg/zi, pentru 1 (1,4%; 95% ÎÎ: 0-4,2%) – doză de 1500 mg/zi.

Soluția de dexametazonă a fost administrată în 31 (43,7%; 95% ÎÎ: 33,6-55,2%) cazuri, dintre care la 13 (41,9%; 95% ÎÎ: 26,3-59,2%) femei cu scopul profilaxiei SDR neonatal. Enterosorbenți au fost administrați la 37 (52,1%; 95% ÎÎ: 40,4-66,9%) de gestante, SAME a fost prescrisă în 5 (7,0%; 95% ÎÎ: 2,6-15,8%) cazuri. Agenți antihistaminici au fost indicați la 30 (42,2%; 95% ÎÎ: 28,5-60,3%) de femei cu CIS și majoritatea au menționat că agenții medicamentoși enumerați au redus pruritul cutanat în mod suficient pentru a le permite să se liniștească.

Astfel, la termenul de 7 zile după inițierea tratamentului medicamentos al patologiei cercetate, gestantele cu CIS au notat o intensitate a pruritului cutanat egală în medie cu $2,6 \pm 0,8$ (Me 3: 2; 3) puncte conform scalei Ribalta (95% ÎÎ: 0,435 – 0,965; $p < 0,0001$) și cu $6,9 \pm 2,0$ (Me 8: 5; 8) puncte conform SVAIP (95% ÎÎ: 0,102 – 1,498; $p = 0,0249$). În 27 (38,0%; 95% ÎÎ: 25,4-49,3%) cazuri, femeile au indicat intensitatea pruritului cutanat în momentul chestionării egală cu 2 și 3 puncte conform scalei Ribalta (*figura 24*). Totodată, majoritatea gravidelor cu CIS, la termenul de 7 zile după începerea tratamentului au raportat o intensitate a mâncărimei egală cu 7-8 puncte conform scalei vizuale analogice (32 cazuri sau 45,0%; 95% ÎÎ: 30,8-63,6%). În 62,0% cazuri (44 femei; 95% ÎÎ: 49,3-73,2%), gravidele sarcina cărora s-a complicat cu coleastăz intrahepatică de sarcină au menționat reducerea simptomelor clinice la termenul de 7 zile după inițierea tratamentului.

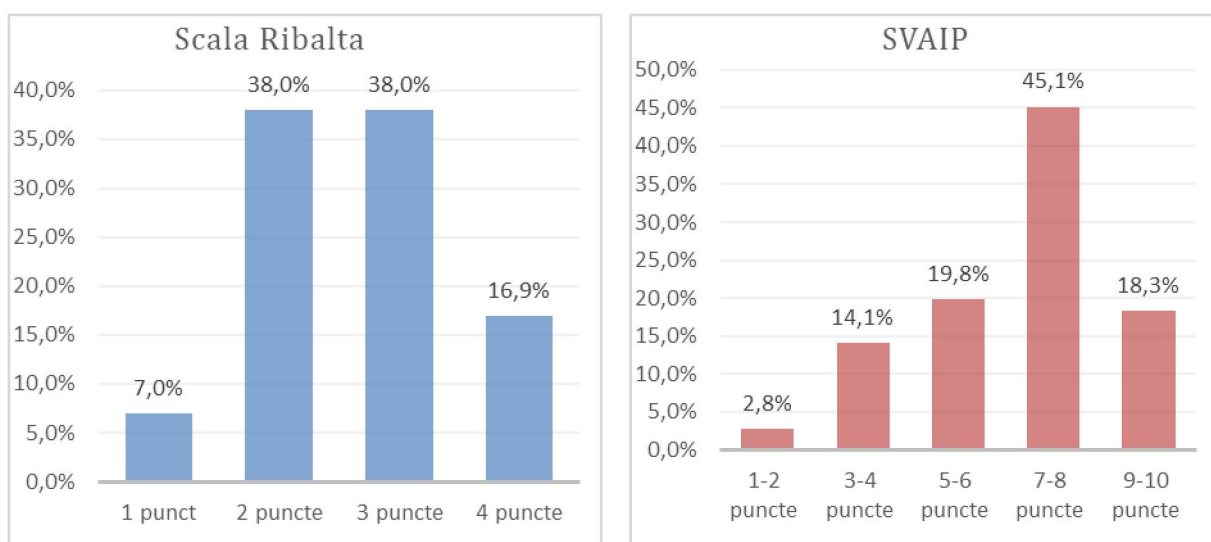


Figura 24. Intensitatea pruritului cutanat conform scalei Ribalta și SVAIP la termenul de șapte zile după inițierea tratamentului la femeile cu CIS (%)

A prezentat interes intensitatea pruritului cutanat în perioada postnatală la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS. Am constatat că, la a 3-a zi postpartum, 15 (21,1%; 95% Î: 12,5-33,3%) femei deja nu prezentau acuze, pruritul dispăruse de sine stătător (*figura 25*). Din numărul total de 56 (78,8%; 95% Î: 59,5-100%) de femei la care simptomul principal al colestazei gravidarum a persistat, intensitatea pruritului cutanat a cedat ușor, constituind în medie $1,6 \pm 0,7$ (Me 2,5: 2; 7) puncte conform scalei Ribalta și $3,1 \pm 1,7$ (Me 2,5: 1; 2) puncte conform SVAIP la a 3-a zi postpartum.

La a 7-a zi după rezolvarea sarcinii, 60 (85,4%; 95% Î: 77,2-93,6%) de lăuze nu au prezentat acuze, însă din numărul total de 11 (15,4% (95% Î: 7,7% - 27,7%)) femei care până la acest moment acuzau prurit cutanat ocazional, acesta a fost apreciat cu $1,0 \pm 0,0$ (Me 1: 1; 1) puncte conform scalei Ribalta și cu $1,3 \pm 0,5$ (Me 1: 1; 2) puncte conform SVAIP. La a 10-a zi, 3 lăuze (4,2%; 95% Î: 0,8-1,2%) au raportat persistența pruritului cutanat cu o intensitate de $1,0 \pm 0,0$ (Me 1: 1; 1) puncte conform scalei Ribalta și de $1,0 \pm 0,0$ (Me 1: 1; 1) puncte după SVAIP.

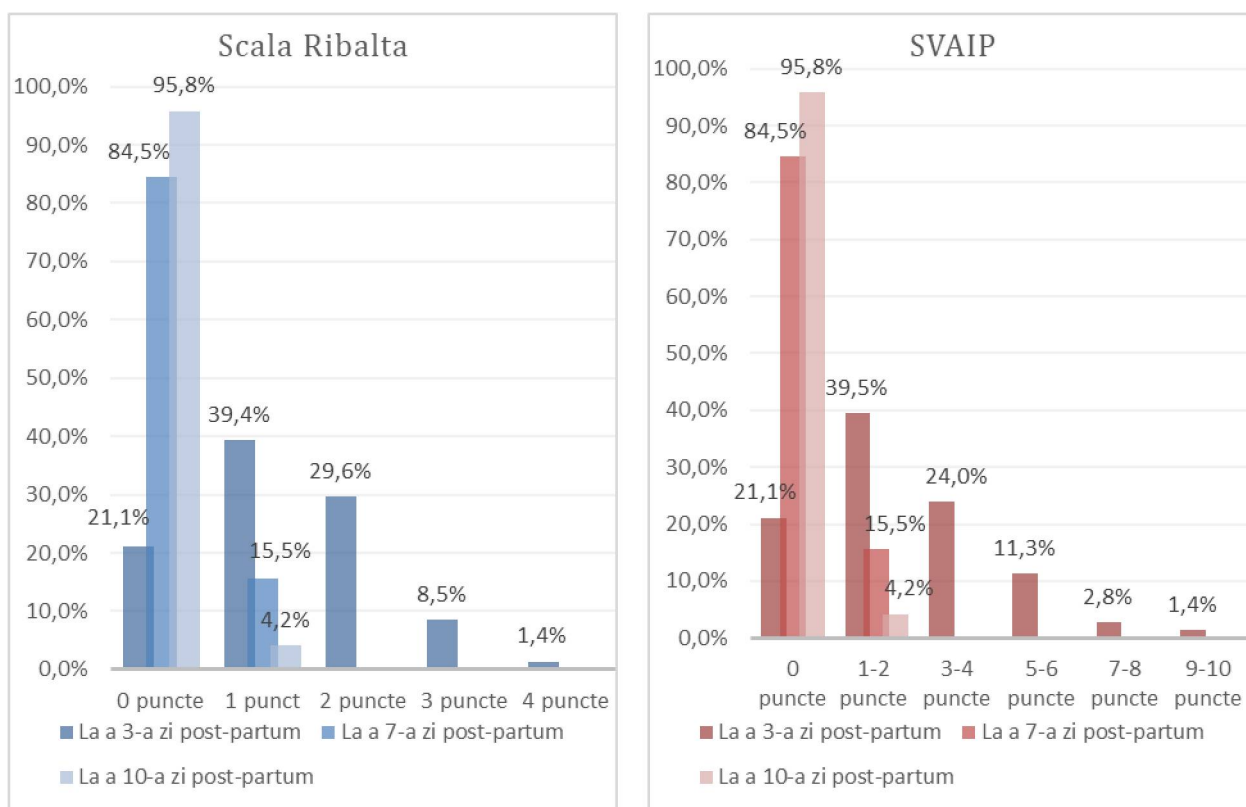


Figura 25. Intensitatea pruritului cutanat conform scalei Ribalta și SVAIP la a 3-a, a 7-a și a 10-a zi postpartum la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS (%)

În următoarea etapă a studiului am efectuat analiza comparativă a intensității pruritului cutanat la femeile din L₁ cu valorile AcB de 10-39 μmol/l și AcB ≥40 μmol/l. Astfel, în momentul includerii în studiu, gravidele cu AcB 10-39 μmol/l au apreciat intensitatea pruritului cutanat conform scalei Ribalta în medie cu 3,2±0,8 (Me 3: 2; 4) puncte, comparativ cu cele cu AcB ≥40 μmol/l – 3,6±0,5 (Me 4: 3; 4) puncte (95% ÎÎ: -0,777 – -0,023; p=0,0377). Datele statistice prezentate pot fi comparabile cu aprecierea intensității pruritului cutanat conform SVAIP. Astfel, femeile cu nivelul AcB 10-39 μmol/l au apreciat intensitatea mâncărimei conform SVAIP în medie cu 7,2±2,3 (Me 8: 5; 9) puncte, comparativ cu femeile cu AcB ≥40 μmol/l – 8,7±1,5 (Me 9; 8; 10) puncte (95% ÎÎ: 2,589 – -0,411; p=0,0077).

Un aspect deosebit în diagnosticul colestazei gravidarum vizează simptomele clinice rar întâlnite ale patologiei cercetate, tabelul 11. Astfel, la debutul simptomelor clinice, 1 (1,4%; 95%ÎÎ: 0-4,4%) participantă a prezentat icter al tegumentelor, 9 (12,7%; 95% ÎÎ: 5,6-21,6%) femei au acuzat colorație icterică a urinei, 1 (1,4%; 95%ÎÎ: 0-4,4%) gravidă a prezentat paliditate a maselor fecale. Dureri abdominale localizate sub rebordul costal drept la debutul simptomelor au acuzat 7 (9,9%; 95% ÎÎ: 4,2-17,1%) femei sarcina căroră s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcină. Printre simptomele clinice, întâlnite la femeile cu patologia cercetată, s-au numărat: insomnia – 11 femei (15,5%; 95% ÎÎ: 7,0-25,4%), inapetența – 4 femei (5,6%; 95% ÎÎ: 0-11,3%), fatigabilitatea – 6 (8,5%; 95% ÎÎ: 2,8-17,8%), grețurile – 1 caz (1,4%; 95% ÎÎ: 0-4,4%).

Tabelul 11. **Simptomele clinice rar întâlnite ale colestazei intrahepatice de sarcină**

Simptomul	La debutul simptomelor clinice (abs., %)	În momentul includerii în studiu (abs., %)	p
Icterul tegumentelor	1 (1,4%)	3 (4,2%)	0.6120
Colorație icterică a urinei	9 (12,7%)	31 (43,7%)	<0.0001
Paliditatea maselor fecale	1 (1,4%)	3 (4,2%)	0.6120
Dureri abdominale	7 (9,9%)	21 (29,6%)	0.0061
Insomnie	11 (15,5%)	38 (53,5%)	<0.0001
Inapetență	4 (5,6%)	10 (14,1%)	0.1593
Fatigabilitate	6 (8,5%)	40 (56,3%)	<0.0001
Grețuri	1 (1,4%)	6 (8,5%)	0.1210

În momentul includerii în studiu, tegumente icterice au prezentat 3 (4,2%; 95%ÎÎ: 0-9,9%) gravide (χ^2 0,257; p=0,6120); 31 (43,7%; 95% ÎÎ: 34,3-53,7%) au acuzat colorație icterică a urinei

(χ^2 15,349; $p < 0,0001$); 3 (4,2%; 95%Î: 0-9,9%) gestante au prezentat paliditate a maselor fecale (χ^2 0,257; $p = 0,6120$), iar 21 (29,6%; 95% Î: 21,1-38,7%) de femei au acuzat dureri abdominale periodice, localizate sub rebordul costal drept (χ^2 7,518; $p = 0,0061$). Totodată, în momentul luării în cercetare au acuzat insomnie 38 (53,5%; 95% Î: 43,7-66,6%) de femei (χ^2 21,065; $p < 0,0001$), inapetență s-a constatat în 10 (14,1%; 95% Î: 5,4-22,8%) cazuri (χ^2 1,981; $p = 0,593$), fatigabilitate au prezentat 40 (56,3%; 95% Î: 46,3-67,8%) de gravide (χ^2 35,018; $p < 0,0001$), grețuri au fost în 6 (8,5%; 95%Î: 2,8-14,5%) cazuri (χ^2 2,404; $p = 0,1210$). Este de menționat că, în actualul studiu, la femeile cu coleastă intrahepatică de sarcină nu s-au depistat cazuri de steatozee.

Având în vedere cele relatate, diagnosticul și conduita sarcinii la femeile cu coleastă gravidarum cer o atenție deosebită din partea lucrătorilor medicali, ținând cont de riscurile și complicațiile posibile. Din acest motiv, ne-am propus să elaborăm un algoritm de conduită a cazurilor de CIS, care a inclus și rezultatele propriei cercetări. Algoritmul a fost elaborat cu scopul de a determina particularitățile de diagnostic și de conduită al cazurilor de coleastă intrahepatică de sarcină, precum și pentru monitorizarea în dinamică a stării gravidei, reducerea simptomelor materne și îmbunătățirea rezultatelor perinatale.

În concluzie la acest capitol trebuie de menționat că creșterea valorilor bilirubinei totale s-a depistat în aproximativ 1/3 cazuri complicate prin CIS. Totodată, nivelul seric al fosfatazei alcaline și gama-glutamyltransferazei crește la un număr nesemnificativ de gravide cu coleastă gravidarum. Astfel, nivelul FA și al GGT trebuie să fie interpretat numai în ansamblu cu rezultatele altor teste funcționale hepatice. Conform analizei efectuate, nivelul ALT și AST crește la un număr impunător de gravide cu CIS, corelându-se cu severitatea patologiei cercetate. Totodată, am constatat o scădere semnificativă a coeficientului de Ritis în rândul femeilor cu CIS, indicatorul dat fiind mai scăzut la femeile cu CIS de grad sever.

Este important de menționat că rezultatele studiului arată o majorare a ratei de hipovitaminoză K la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS. În conformitate ce datele obținute, la aceste femei a avut loc o scădere statistic semnificativă a valorilor medii ale vitaminei K2 MK7, aceasta fiind mai scăzută în grupul gestantelor cu CIS de grad sever. Nivelul vit. K2 MK-7 s-a corelat negativ cu valorile ALT, AST și APRI. La studierea markerilor hematologici de inflamație am depistat o creștere semnificativă a raportului dintre neutrofile și limfocite la gravidele cu CIS. Cu toate acestea, datele studiului efectuat arată majorarea valorilor PLR în cazurile de coleastă gravidarum.

5. EVALUAREA EVOLUȚIEI GRAVIDITĂȚII ȘI NAȘTERII LA GESTANTELE DIAGNOSTICATE CU COLESTAZĂ INTRAHEPATICĂ DE SARCINĂ

Colestaza intrahepatică de sarcină reprezintă o problema majoră a obstetricii contemporane din cauza riscului sporit de complicații materne și de rezultate perinatale nefavorabile, condiționate de procesul patologic al acestei afecțiuni [77, 110]. Incidența CIS variază de la 0,5% la 1,0%, fiind determinată de caracteristicile geografice și etnice ale populației [201].

În literatura de specialitate nu există un consens în ceea ce privește cauzele apariției colestazei intrahepatice de sarcină. Predispoziția pentru dezvoltarea CIS implică mai mulți factori, dintre care factorii genetici și cei hormonalii au un rol crucial [109, 228]. Mecanismul determinat genetic al modificărilor din sistemul de transport hepatocitar duce la acumularea AcB în hepatocite, urmată de apariția simptomelor clinice. Prezența mutațiilor genelor ABCB4 și ABCB11 la femeile cu CIS confirmă teoria genetică a etiopatogeniei maladiei cercetate [104, 203, 234]. Cu toate acestea, nu toate femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS prezintă mutațiile genetice sus-numite. Factorul declanșator poate fi o cantitate crescută de estrogeni și de progesteron, care se produc în cantități mari în timpul sarcinii [180]. Prin urmare, CIS poate afecta mai frecvent gestantele cu sarcini multiple, femeile care au folosit COC înainte de sarcină, precum și gravidele care au primit tratament hormonal în timpul sarcinii, inclusiv cazurile de obținere a sarcinii prin fertilizare in vitro [55, 109, 132]. Aceste date au fost confirmate de rezultatele actualului studiu, în urma căruia s-a depistat o diferență statistic semnificativă în rata utilizării COC înainte de sarcină la femeile cu CIS, comparativ cu lotul de control ($p=0,0388$). În studiul nostru, 11,3% din femeile sarcina cărora s-a complicat cu colestază gravidarum au folosit contraceptive hormonale combinate pe parcursul vieții, comparativ cu rezultatele prezentate de alți cercetători, care arată că 2,1% din gravidele cu CIS au utilizat COC înainte de sarcină, în timp ce în grupul de control nu existau astfel de gestante [250]. Așadar, autorii nu au depistat o asocieră statistic semnificativă între colestaza gravidarum și folosirea contraceptivelor orale combinate înainte de sarcină [250].

Conform opiniei autorilor, colestaza gravidarum se înregistrează mai des la gestantele cu vârsta peste 35 de ani [164]. Însă, datele obținute în urma studiului nostru au arătat că majoritatea (50,7%) femeilor cu CIS au avut vârsta peste 30 de ani, datele fiind statistic semnificative

($p=0,0265$). În urma analizei statutului socioeconomic al participantelor din ambele loturi, nu s-a depistat o diferență statistic semnificativă între indicatori, precum sediul de reședință ($p=0,8637$), starea civilă ($p=0,6120$), nivelul educațional ($p=0,3625$) și locul de muncă ($p=0,6065$). În ceea ce privește acțiunea factorilor nocivi la locul de muncă (factori chimici, termici etc.) și prezența diferitor alergii cunoscute la femeile incluse în cercetare, nu a fost depistată o diferență statistică, valorile p fiind de 0,8826 și, corespunzător, 0,2749.

Un aspect de interes îl constituie datele antropometrice ale femeile din ambele loturi. După cum a fost menționat, unii autori sugerează o posibilă hipovitaminoză K la gravidele cu IMC scăzut din cauza posibilei malnutriții în acest grup de femei [154]. Astfel, am studiat IMC al gravidelor incluse în studiu înainte de sarcină, masa corporală în momentul includerii în studiu, precum și adaosul ponderal pe durata sarcinii. Menționăm că nu s-a depistat o diferență statistic semnificativă între înălțimea femeilor ($p=0,5930$), IMC înainte de sarcină ($p=0,1942$), masa corporală a acestora în luării în studiu ($p=0,1843$) și adaosul ponderal pe durata sarcinii ($p=0,3691$). Totodată, majoritatea femeilor din ambele loturi au caracterizat alimentația lor ca fiind echilibrată ($p=0,8256$). Astfel, analizând rezultatele obținute prin prisma datelor antropometrice și a factorului nutrițional, nu s-au stabilit diferențe statistice semnificative.

Este de menționat că numărul cazurilor de colestază gravidarum a fost în creștere în perioada lunilor septembrie – februarie, ceea ce a fost confirmat și de alți cercetători care sugerează o incidență crescută de CIS în timpul iernii [104]. În literatura de specialitate, datele privind rata de recurență a patologiei cercetate în viitoarele sarcini sunt controversate [132]. Totodată, studiul nostru a determinat că 34,1% femei multipare din lotul de cercetare au fost diagnosticate cu CIS în sarcinile precedente, astfel crescând de 12,6 ori riscul de apariție a colestazei gravidarum în următoarele sarcini ($p=0,0120$). Unii autori opinează că infecția cu virusul hepatitei B și/sau C este un factor de risc pentru apariția colestazei intrahepatice de sarcină [135, 163, 185]. Influența diferitor patologii extragenitale asupra apariției complicațiilor sarcinii a fost bine studiată, însă în cazul CIS în literatură există puține date în acest sens. Analizând anamneza extragenitală a femeilor incluse în studiu, am identificat că patologia hepatică și cea nefroulinară în anamneză servesc ca factori de risc pentru CIS, crescând riscul apariției colestazei gravidarum de 2,6 ($p=0,0111$) și, respectiv, de 2,2 ori ($p=0,0213$). Datele noastre au fost confirmate și de alți cercetători, care au raportat afecțiunile hepatobiliare, cum ar fi disfuncția vezicii biliare, colecistita cronică, hepatita cronică virală C și/sau hepatita cronică virală B, ca fiind factori de risc pentru

CIS [250]. Totodată, același studiu a scos în evidență faptul că afecțiunile nefrouinare pot fi un factor de risc pentru dezvoltarea colestazei gravidarum [250].

A prezentat un interes deosebit evaluarea aspectelor clinice de evoluție a sarcinii și a nașterii la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină. Astfel, s-a depistat o frecvență crescută a hiperemezei gravidarum ($p=0,0063$), a anemiei feriprive ($p=0,0402$) și a diabetului zaharat gestațional ($p=0,0386$) în sarcina curentă la gravidele cu CIS, comparativ cu lotul de control, diferența fiind statistic semnificativă.

Totodată, gestantele cu colestază gravidarum au necesitat reinternări multiple pentru acordarea tratamentului în condiții de staționar. Este de menționat că $\frac{1}{4}$ din femeile cu CIS au primit îngrijiri în secția de reanimare și terapie intensivă pe parcursul sarcinii. Astfel, la femeile sarcina cărora s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcină crește de 2,5 ori ($p=0,0221$) riscul internării în secția de reanimare și terapie intensivă.

Evaluând particularitățile nașterii la femeile incluse în studiu, am determinat că 28,2% cazuri de CIS s-au complicat prin colorație cu meconiu a lichidului amniotic ($p=0,0374$). În literatura de specialitate există controverse cu privire la rata colorației cu meconiu a LA în rândul femeilor cu colestază intrahepatică de sarcină, aceasta variind între 12% și 25% conform diferitor studii [114, 175]. Totodată, rezultatele studiului nostru denotă că durata nașterii printre femeile cu CIS este statistic semnificativ mai mică, comparativ cu grupul de control ($p=0,0124$). Deși în studiul realizat nașterile la termen au prevalat în ambele loturi, ținem să menționăm că, în urma analizei datelor obținute, am constatat că CIS este un factor de risc major pentru nașterea prematură, crescând riscul acesteia de 3,8 ori ($p=0,0048$).

Rezultatele actualului studiu au arătat o rată a nașterilor premature de 26,8%, cifre ce pot fi comparate cu datele din literatură, care denotă o rată de 25-32% în cazul sarcinilor complicate prin colestază gravidarum [173, 176]. Este important de menționat că, în studiu nostru, 52,6% din nașterile premature la gestantele cu CIS au debutat spontan.

Un alt aspect important abordat în studiu a fost pierderea totală de sânge în travaliu sau în operația cezariană. Unii autori sugerează un risc înalt de hemoragii coagulopatie printre femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS, ținând cont de o posibilă malabsorbție a vitaminelor liposolubile, urmată de hipovitaminoza K [14, 192, 249]. Un studiu efectuat de R. Furrer și colab. [102] nu a depistat o diferență în volumul sângelui pierdut postpartum la femeile cu colestază gravidarum comparativ cu lotul de control, ceea ce a condus la concluzia că rolul vitaminei K în

hemoragia postnatală în caz de colestază intrahepatică de sarcină ar putea fi pus la îndoială. Totodată, menționăm că studiul dat nu a vizat evaluarea directă a nivelului seric al vitaminei K, ceea ce ar putea fi considerat ca un moment de bias. În conformitate cu cercetarea efectuată de noi, rata hemoragiilor postpartum la femeile cu colestază gravidarum a constituit 5,6%, comparativ cu 2,8% în lotul de control ($p=0,6766$). Însă, volumul mediu de sânge pierdut în nașterea naturală a fost mai mare în grupul femeilor sarcina cărora s-a complicat cu CIS, comparativ cu grupul de control, diferența fiind statistic semnificativă ($p=0,0001$).

Datele din literatură denotă că CIS are un curs și un prognostic matern relativ favorabil, iar manifestările clinice și rezultatele de laborator revin la normă în scurt timp după naștere [139]. Cu toate acestea, în ultimii ani, în literatura de specialitate există tot mai multe rapoarte despre posibilele complicații fetale ce conduc la rezultate perinatale nefavorabile [83]. Una dintre cele mai periculoase complicații ale colestazei gravidarum este decesul intrauterin al fătului. Cercetările efectuate denotă că rata și natura riscurilor fetale asociate cu CIS sunt controversate și nu sunt pe deplin cunoscute [10, 110]. Așadar, studiarea posibilelor rezultate perinatale nefavorabile în colestaza intrahepatică de sarcină este actuală. În studiul realizat nu am atestat cazuri de prematuritate extremă, iar majoritatea nou-născuților au avut o stare satisfăcătoare la naștere. Însă, s-a atestat o incidență crescută a diferitor morbidități la copiii născuți de mame cu CIS ($p=0,0288$). În urma studiului s-a depistat creșterea de 2,5 ori ($p=0,0394$) a riscului apariției pneumoniei congenitale la făt și majorarea de 3,8 ori ($p=0,0328$) a riscului de icter neonatal. Totodată, copiii din lotul de studiu au necesitat tratament în diferite secții clinice timp îndelungat (≥ 7 zile) în aproximativ $\frac{1}{4}$ din cazuri. Astfel, riscul de internare în staționar pentru copiii născuți de la mame cu colestază gravidarum s-a majorat de 2,4 ori ($p=0,0317$). Este posibil ca aceste modificări ale funcționării normale a organismului fetal să fie condiționate de efectele toxice ale valorilor crescute de acizi biliari în sângele matern, care pătrund prin bariera uteroplacentară [250].

Diagnosticul colestazei intrahepatice de sarcină se bazează pe identificarea semnelor clinice ale patologiei, precum și pe aprecierea valorilor acizilor biliari și a rezultatelor testelor funcționale hepatice. Simptomele clinice materne ale CIS pot fi diferite: de la prurit cutanat localizat în regiunea palmelor și a tălpilelor, care nu afectează starea gravidei, până la apariția icterului, a durerilor abdominale și a steatoreei, prezentând un risc crescut de complicații ale sarcinii și nașterii [23, 56, 89, 251]. Toate femeile cu colestază intrahepatică de sarcină incluse în studiul nostru au acuzat prurit cutanat de diferită intensitate, observându-se creșterea intensității acestuia odată cu

avansarea sarcinii ($p < 0,0001$). Am determinat o diferență statistic semnificativă în ceea ce privește generalizarea pruritului cutanat în momentul includerii în studiu, comparativ cu momentul apariției primelor simptome clinice la gravidele cu CIS ($p = 0,0019$). Prin urmare, pruritul cutanat, inclusiv cel de intensitate scăzută, afectează calitatea vieții gravidei [113, 174]. Totodată, după aplicarea tratamentului, s-a observat o ușoară reducere a intensității mâncărimei la 62,0% din femeile incluse în studiu (scala Ribalta: $p < 0,0001$; SVAIP: $p = 0,0249$). Analizând intensitatea pruritului cutanat la femeile cu valorile AcB de 10-39 $\mu\text{mol/l}$ și, respectiv, AcB $\geq 40 \mu\text{mol/l}$, am identificat o diferență statistic semnificativă, care denotă creșterea intensității pruritului la femeile cu coleastăză intrahepatică de sarcină de grad sever (scala Ribalta: $p = 0,0377$; SVAIP: $p = 0,0077$).

În conformitate cu datele actualului studiu, 53,5% din gestante au acuzat insomnie din cauza pruritului cutanat pronunțat. Totodată, 56,3% femei cu CIS au prezentat simptome constituționale ce au afectat starea lor generală. Menționăm că aproximativ $\frac{1}{3}$ din femeile cu coleastăză gravidarum au acuzat dureri abdominale. Totodată, un aspect de interes este prezența icterului; astfel, tegumente icterice s-au depistat la 4,2% gravide, însă colorație icterică a urinei au acuzat 43,7%. În urma analizei comparative a simptomelor clinice rar întâlnite ale colestazei gravidarum, la debutul patologiei cercetate și în momentul includerii în studiu s-a depistat o diferență statistic semnificativă între rata colorației icterice a urinei ($p < 0,0001$), a prezenței durerilor abdominale periodice ($p = 0,0061$) și unele simptome constituționale, precum insomnia ($p < 0,0001$) și fatigabilitatea ($p < 0,0001$).

În baza datelor obținute în studiu, am propus ca diagnosticul de coleastăză intrahepatică de sarcină să fie suspectat la femeile care prezintă prurit cutanat fără erupții cutanate sau alte manifestări dermatologice. Totodată, diagnosticul CIS este unul de excludere, de aceea trebuie să fie excluse alte cauze probabile ale pruritului cutanat [113].

Printre markerii biochimici de laborator, în conformitate cu protocolul cercetării, a fost propusă evaluarea nivelului acizilor biliari, care constituie markerul cert de diagnostic al patologiei cercetate. Astfel, în majoritatea cazurilor de coleastăză intrahepatică de sarcină, valorile AcB au fost cuprinse în limitele 10–39 $\mu\text{mol/l}$, reprezentând CIS de grad ușor ($p < 0,0001$). Însă, în cazul nivelului extrem de înalt al AcB ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$) se recomandă solicitarea consultației hepatologului, cu internare în staționarul specializat, ținând cont de posibilele rezultate perinatale nefavorabile și de necesitatea unui monitoring riguros al acestui grup de gravide [113].

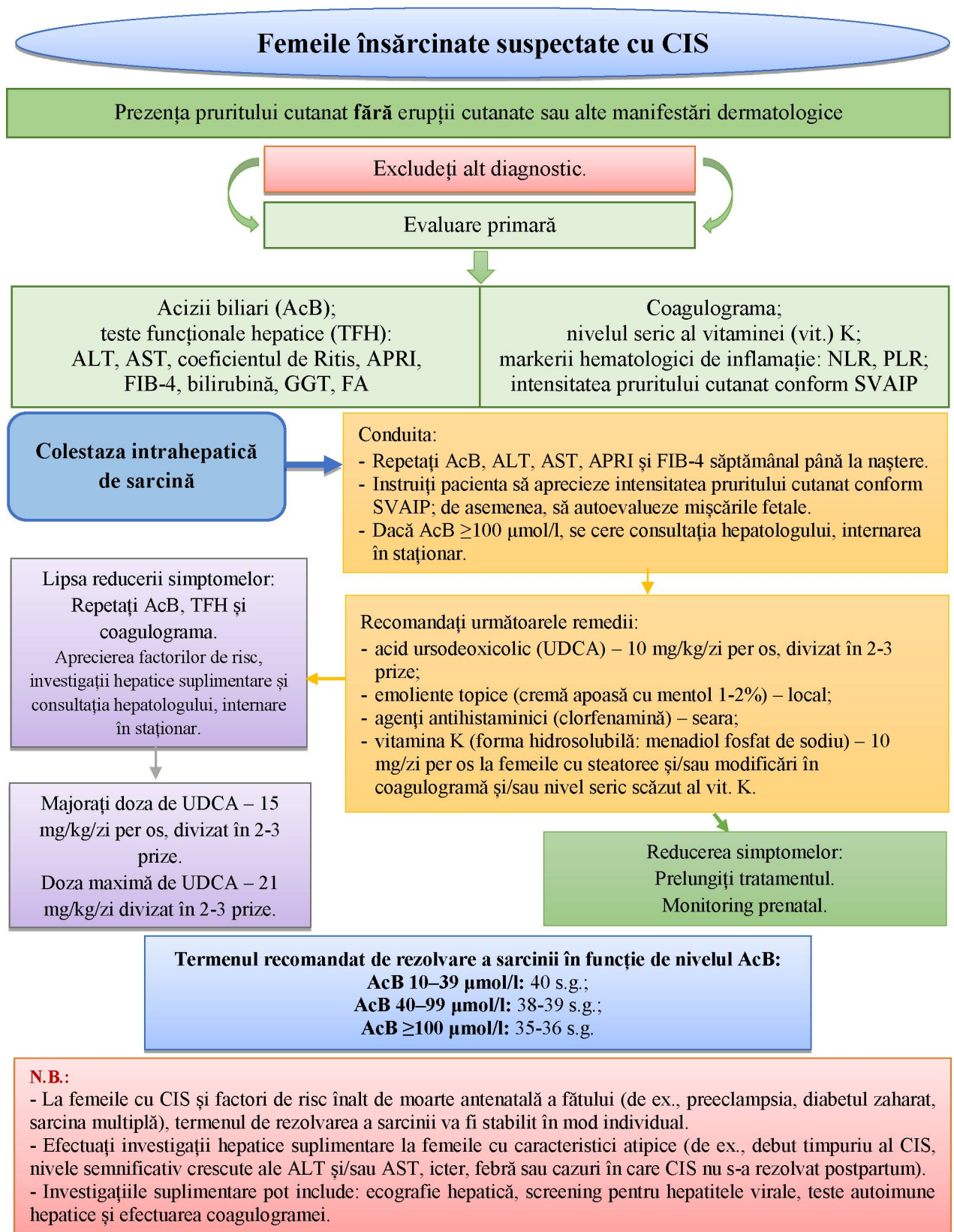
Totodată, în urma studiului efectuat s-a depistat creșterea valorilor ALT în 69,0% de cazuri complicate prin CIS ($p=0.0001$) și a valorilor AST în 74,6% cazuri ($p=0,0001$). A prezentat interes deosebit studierea nivelului coeficientului de Ritis și a indicelui raportului aspartataminotransferazei la trombocite (APRI) la femeile incluse în studiu. Așadar, s-a constatat o scădere nivelului coeficientului de Ritis în cazul sarcinilor, complicate prin CIS ($P<0.0001$). Rezultatele studiului denotă o asocieră între nivelul APRI și termenul când a survenit nașterea, durata nașterii, prezența LA cu meconiu, rata operației cezariene și hemoragiei totale la femeile, sarcina cărora s-a complicat prin colestaza gravidarum. Totodată, s-a depistat o asocieră între scorul FIB-4 și nivelul AcB, intensitatea pruritului cutanat la momentul recrutării în studiu și termenul când a survenit nașterea la femeile, incluse în studiu. Astfel, indicele APRI și scorul FIB-4 sunt indicatori promițători în prognosticul complicațiilor colestazei intrahepatice de sarcină.

Motivul pentru care markerii precum APRI și FIB-4 pot fi utilizați în determinarea fibrozei în patologiile hepatice îl constituie trombocitopenia, cauzată de hipertensiunea portală, și creșterea nivelurilor AST și ALT din cauza leziunilor hepatice [115]. Chiar dacă scopul utilizării scorului FIB-4 este de a determina fibroza în afecțiunile hepatice, este interesant faptul că acesta prezice o situație în care fibroza este minimă sau absentă, cum ar fi CIS [115]. Acest lucru sugerează că leziunile hepatice care nu pot fi detectate prin evaluarea unui singur parametru și care nu progresează odată cu fibroza, pot fi detectate prin intermediul acestor markeri, la baza cărora stă calcularea cu ajutorul mai multor parametri. În consecință, deși fibroza hepatică nu poate fi demonstrată anatomopatologic la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS, se poate observa că există modificări la nivel molecular [115].

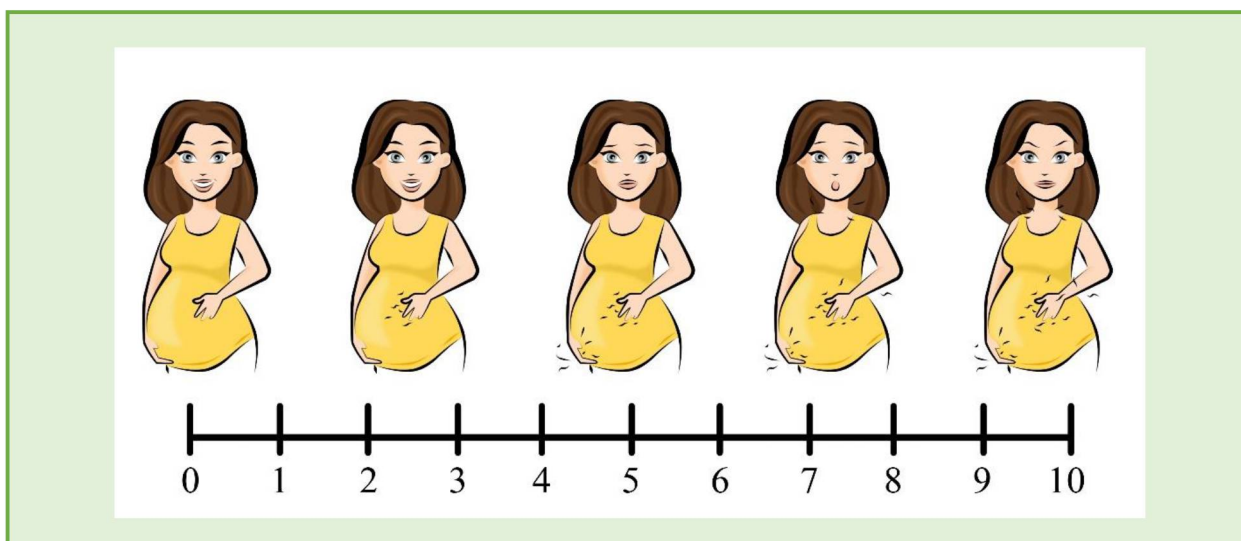
Valorile bilirubinei totale au fost crescute la aproximativ $\frac{1}{4}$ din femeile cu colestază gravidarum ($p=0,0028$), însă valorile FA și GGT au fost crescute în 11,3% ($p=0,0108$) și, corespunzător, 11,3% ($p=0,2092$) cazuri. Aceste rezultate coincid cu opinia cercetătorilor care au dovedit că o creștere semnificativă a GGT nu este caracteristică colestazei intrahepatice de sarcină [254].

În conformitate cu rezultatele propriei cercetări și cu datele din literatură, a fost elaborat *Algoritmul de diagnostic și de conduită al colestazei intrahepatice de sarcină*. Așadar, pentru evaluarea inițială au fost propuse următoarele teste de laborator: aprecierea nivelului seric al AcB; teste funcționale hepatice, care în etapa inițială trebuie să includă aprecierea nivelului ALT, AST, coeficientul de Ritis, APRI, FIB-4, bilirubina, GGT și FA

Algoritmul de diagnostic și de conduită al colestazei intrahepatice de sarcină



Scala vizuală analogică a intensității pruritului cutanat (SVAIP)



Testele funcționale hepatice

<p>Coeficientul de Ritis – indicele raportului AST la ALT</p>	$\text{COEFICIENTUL DE RITIS} = \frac{\text{AST (U/l)}}{\text{ALT (U/l)}} =$
<p>APRI – indicele raportului AST la trombocite, se calculează cu ajutorul calculatorului, disponibil on-line https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri</p>	$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST (U/l)}}{\text{Limita superioară a normei AST (U/l)}}}{\text{Numărul trombocitelor (10}^9\text{/l)}} \times 100 =$
<p>Scorul Fibrosis-4 se calculează cu ajutorul calculatorului, disponibil on-line https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4</p>	$\text{FIB-4} = \frac{\text{Vârsta (ani)} \times \text{AST (U/l)}}{\text{Numărul trombocitelor (10}^9\text{/l)} \times \sqrt{\text{ALT (U/l)}} =$

Markerii hematologici de inflamație

<p>NLR – raportul dintre neutrofile și limfocite</p>	$\text{NLR} = \frac{\text{Numărul absolut de neutrofile (10}^3\text{/}\mu\text{L)}}{\text{Numărul absolut de limfocite (10}^3\text{/}\mu\text{L)}} =$
<p>PLR – raportul dintre trombocite și limfocite</p>	$\text{PLR} = \frac{\text{Numărul absolut de trombocite (10}^3\text{/}\mu\text{L)}}{\text{Numărul absolut de limfocite (10}^3\text{/}\mu\text{L)}} =$

Totodată, pentru evidențierea gestantelor cu risc crescut de hemoragie coagulopatică în rândul femeilor sarcina cărora s-a complicat cu CIS, am propus evaluarea coagulogramei și a nivelului seric al vitaminei K. Cu toate că în urma studiului nu a fost depistată o diferență statistică în rata modificărilor indicatorilor coagulogramei ($p=0,6120$), nivelul seric al vitaminei K a prezentat un interes deosebit. Astfel, s-a depistat că nivelele medii ale fracției vit. K2 MK7 au fost statistic semnificativ mai scăzute în rândul gravidelor cu colestază intrahepatică de sarcină ($p=0,0024$). În conformitate cu datele obținute, se atestă o rată crescută a hipovitaminozei K la femeile cu CIS ($p=0,0043$). S-a depistat că femeile cu colestază gravidarum au o rată statistic semnificativ mai mare a hipovitaminozei K1 ($p=0,0399$) și K2 MK7 ($p=0,0775$), comparativ cu lotul de control. Însă, analizând datele obținute prin prisma ratei hipovitaminozei K în rândul femeilor cu CIS de grad ușor sau sever, nu s-a constatat o diferență statistic semnificativă. Însă, valorile medii ale fracției MK7 a vit. K2 au fost mai scăzute în grupul gravidelor cu CIS de grad sever ($p=0,0193$). Astfel, a urmat analiza corelațională dintre nivelul vit. K2 MK7 și alți indicatori studiați, determinând influența valorilor crescute ale ALT, AST și APRI asupra nivelului vit. K2 MK7, micșorând acest nivel (ALT: $r= -0,218^{**}$, $p=0,01$; AST: $r= -0,181^*$, $p=0,05$; APRI: $r= -0,172^*$, $p=0,05$).

În același timp, M. Maldonado și coaut., într-un raport de caz, au descris carența severă a vit. K și coagulopatie legată de colestaza intrahepatică de sarcină, sugerând existența legăturii între acestea [154]. Autorii acestui raport de caz au declarat că nu există dovezi clare cu privire la faptul că anume malabsorbția intestinală sau aportul alimentar insuficient a fost cauza hipovitaminozei K. Cu toate acestea, nivelul scăzut al indicelui de masă corporală al pacientei i-a determinat pe cercetători să presupună că malnutriția a fost motivul deficienței de vitamină K în acest caz [154].

Având în vedere faptul că unii autori sugerează că la femeile cu colestază gravidarum se atestă anumite modificări ale markerilor hematologici de inflamație, am fost interesați în studierea lor pe parcursul cercetării. Potrivit datelor din literatură, recent s-a constatat că NLR poate fi un marker de diagnostic de perspectivă în aprecierea severității CIS [11, 142]. Totodată, aceste date nu au fost confirmate de alți cercetători, care nu au depistat o diferență între valorile NLR în grupul femeilor sarcina cărora s-a complicat cu CIS, comparativ cu grupul de control [39]. Cu toate acestea, în urma studiului efectuat de Ç.Y. Abide și colab. s-a constatat că în colestaza gravidarum cresc semnificativ valorile MPV, corelându-se cu severitatea patologiei cercetate [39].

Totodată, mecanismul prin care colestaza gravidarum inițiază un răspuns inflamator în ficat nu este pe deplin cunoscut [142]. Este evident că colestaza are loc atunci când ficatul reduce rapid formarea de bilă, fiind un mecanism de adaptare la inflamație [142]. Studii recente au sugerat ideea că celulele inflamatorii, cum ar fi neutrofilele, sunt activate și recrutate în ficat în cazul colestazei obstructive, provocând leziuni hepatice semnificative [121]. Răspunsul inflamator colestatic al ficatului nu se limitează la hepatocite, totodată apare și răspunsul inflamator al canaliculelor biliare. Prin urmare, evoluția clinică în aceste cazuri depinde de echilibrul dintre răspunsurile locale și cele intracelulare ale ficatului la inflamație și colestază [142, 145].

Potrivit rezultatelor cercetării proprii, am constatat o creștere statistic semnificativă a valorilor NLR ($p=0,0001$) și PLR ($p=0,0001$) în rândul femeilor sarcina cărora s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcină. Totodată, am atestat scăderea nivelului RDW-SD ($p=0,0102$) printre gestantele cu CIS. Este de menționat că printre markerii hematologici de inflamație studiați în cercetare s-a depistat creșterea statistic semnificativă a valorilor medii ale nivelului de leucocite ($p=0,0001$) în cazurile complicate prin colestază gravidarum. Așadar, rezultatele proprii confirmă ipotezele altor cercetători cu privire la faptul că valorile NLR și PLR pot fi indicatori utili în diagnosticul CIS. Având în vedere creșterea nivelului markerilor hematologici de inflamație menționați la pacientele cu CIS, propunem aprecierea valorilor NLR și PLR la gestantele cu colestază gravidarum ca parte a *Algoritmului de diagnostic și de conduită al colestazei intrahepatice de sarcină*.

Totodată, în cadrul evaluării inițiale conform algoritmului elaborat am propus aprecierea intensității pruritului cutanat pe baza scalei vizuale analogice a intensității pruritului cutanat (SVAIP) cu scopul monitorizării ulterioare în dinamică a simptomului principal al colestazei intrahepatice de sarcină. În urma studiului a fost depistată o diferență statistic semnificativă între intensitatea pruritului cutanat conform SVAIP la femeile cu CIS de grad ușor și la cele cu CIS de grad sever ($p=0,0077$). Ținând cont de faptul că SVAIP este un instrument ilustrativ și funcțional, considerăm justificată aplicarea lui în practica evaluării și monitorizării în dinamică a stării gestantelor sarcina cărora s-a complicat cu CIS. Chestionarea propriu-zisă a unei persoane va dura în medie 5-10 minute și va fi realizată în momentul adresării pacientei la medic. Totodată, instrumentul propus poate fi aplicat oricând, fiind unul inofensiv și simplu în utilizare, astfel femeile cu CIS pot fi instruite să-l utilizeze de sine stătător pentru autoevaluarea dinamicii intensității pruritului cutanat.

În cadrul studiului a fost utilizată și scala de intensitate a pruritului cutanat propusă de cercetătorul Ribalta (scala Ribalta). Asemănător cu SVAIP, am atestat o diferență statistic semnificativă între intensitatea pruritului cutanat conform scalei Ribalta la femeile cu CIS de grad ușor și la cele cu CIS de grad sever ($p=0,0377$). Însă, ținem să menționăm că scala Ribalta conține numai 4 puncte de apreciere a intensității pruritului cutanat, fapt considerat de către participantele studiului ca un neajuns a acesteia, relatând că le lipsește descrierea minuțioasă a punctajului.

Îngrijirea standardizată pentru femeile cu diagnostic de colestază intrahepatică de sarcină ar trebui să includă aprecierea săptămânală a AcB, ALT, AST, APRI și FIB-4 până la naștere, dat fiind faptul unei posibile creșteri rapide a valorilor acestor indicatori, ceea ce ar schimba managementul ulterior al cazului. Recomandarea privind aprecierea nivelului ALT, AST și APRI a fost bazată pe rezultatele propriei cercetări. În urma analizei datelor obținute am determinat o sensibilitate și o specificitate crescută a ALT, AST și APRI în colestaza intrahepatică de sarcină, cu valori AUC ROC cuprinse în limitele 0,81-0,9. Astfel, informativitatea testelor menționate mai sus sunt: ALT – sensibilitatea 81,7% și specificitatea 81,7%; AST – sensibilitatea 80,3%, specificitatea 81,7%; APRI – sensibilitatea 66,2%, specificitatea 92,9%. Așadar, rezultatele prezentate sugerează că nivelurile crescute ale ALT, AST și APRI sunt indicatori importanți de diagnostic al CIS, precum și de monitorizare în dinamică a stării gravidelor sarcina cărora s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcină. Aceste modificări sunt tipice pentru evoluția acută a colestazei neobstructive [53, 243, 251].

Datele cu privire la administrarea anumitor agenți farmacologici se bazează pe recomandările internaționale, precum și pe rezultatele propriei cercetări [50, 81, 113, 249]. În urma analizei tratamentului aplicat femeilor sarcina cărora s-a complicat cu CIS, s-a constatat că majoritatea acestora (84,5%) au primit tratament cu acid ursodeoxicolic, dozele optime fiind ajustate conform ghidurilor internaționale. Totodată, preparatele antihistaminice au fost prescrise în 42,2% cazuri complicate cu CIS, majoritatea femeilor menționând reducerea pruritului cutanat în mod suficient pentru a le permite să se liniștească. În 62,0% cazuri, gravidele cu CIS au raportat reducerea simptomelor clinice la termenul de șapte zile după inițierea tratamentului.

Totodată, rămâne actual termenul de rezolvare a sarcinii la gestantele cu colestază intrahepatică de sarcină. Recomandările cu privire la termenul de finalizare a sarcinii în funcție de nivelul AcB se bazează pe protocoalele internaționale și datele studiilor, care sugerează că, în cazul nivelului AcB de 10–39 $\mu\text{mol/l}$, riscul MAF (în sarcina monofetală) este același ca și în populația

generală și rata nașterilor premature constituie 16% în aceste cazuri, astfel autorii consideră nașterea la 40 s.g. [113]. Dacă nivelul AcB este cuprins între 40 și 99 $\mu\text{mol/l}$, riscul MAF rămâne la fel ca și în populația generală până la 38-39 s.g., rata nașterilor premature fiind de 19%, deci a fost recomandată finalizarea sarcinii la termenul de 38-39 s.g.. Totodată, în cazul nivelului AcB extrem de ridicat ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$), riscul de MAF crește semnificativ, fiind mai mare decât în populația generală la 35-36 s.g., rata nașterilor premature în aceste cazuri se majorează până la 30%, astfel, se recomandă nașterea la termenul de 35-36 s.g. [113].

Astfel, acest studiu a analizat evoluția gravidității și a nașterii la femeile cu coleastăza intrahepatică de sarcină. Au fost evaluate simptomele clinice și indicatorii de diagnostic de laborator specifici pentru CIS. A fost elaborat un algoritm de diagnostic și de conduită al colestazei gravidarum. De asemenea, a fost analizată asocierea patologiilor extragenitale cu CIS, precum și rezultatele perinatale la femeile cu patologia cercetată.

CONCLUZII GENERALE

1. În urma cercetării realizate au fost determinați factorii de risc major care atestă un fond nefavorabil premorbid pentru dezvoltarea CIS, reprezentați de afecțiunile hepatobiliare (hepatite virale, colecistită calculoasă; RR 2,6250, $p=0,0111$) și nefrouinare (pielonefrită cronică, hidronefroză; RR 2,2000, $p=0,0213$), preexistente gravidității. Studiarea particularităților de evoluție a sarcinii la gravidele cu CIS a evidențiat asocierea unei rate înalte de anemie feriprivă (36,6%), hiperemeză gravidarum (25,4%) și diabet zaharat gestațional (18,3%) comparativ cu grupul de control.

2. Rezultatele cercetării au demonstrat că colestaza intrahepatică de sarcină are o influență negativă asupra nou-născutului, ce se caracterizează prin incidența crescută a prematurității de 3,8 ori (95% ÎI: 1.5014 – 9.6176, $p=0,0048$), sporirea riscului dezvoltării pneumoniei congenitale – de 2,5 ori (95% ÎI: 1,0463 – 6,1416; $p=0,0394$) și a icterului neonatal de 3,8 ori (95% ÎI: 1,1158 – 12,9586; $p=0,0328$), fața de grupul de control.

3. Evaluarea nivelurilor serice ale markerilor hepatici AcB, ALT, AST, APRI și FIB-4 poate fi concludentă în vederea predicției riscului de evoluție a sarcinii spre CIS, în special la termenele de gestație de 30-32 de săptămâni, prin sensibilitatea și specificitatea lor înaltă (78,8% - 100%) în diagnosticarea și prognosticul complicațiilor patologiei cercetate.

4. Rezultatele cercetării denotă că femeile cu colestază gravidarum înregistrează un nivel înalt de hipovitaminoză K (60,6%), în special din conținutul fracțiilor K1 și K2 MK-7. Totodată, se atestă o corelație negativă între valorile ALT ($r= -0,218$, $p=0,01$), AST ($r= -0,181$, $p=0,05$), APRI ($r= -0,172$, $p=0,05$) și a fracției vit. K2 MK-7, ce indică la malabsorbția și/sau dereglările de metabolism ale vitaminei studiate, determinate de acțiunea patologică a CIS, sporind și riscul de dezvoltare a hemoragiilor coagulopatie.

5. În urma studiului actual s-a constatat elevarea semnificativă a markerilor hematologici de inflamație NLR (95% ÎI: 1,040 – 2,760; $p<0,0001$) și PLR (95% ÎI: 22,264 – 54,536; $p<0,0001$) la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS, ceea ce demonstrează atât prezența, cât și gradul de activitate a răspunsului inflamator în patologia hepatică cercetată.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Femeile gravide cu anamneza complicată cu CIS în gestațiile precedente, cu afecțiuni hepatice (hepatite virale, colecistită calculoasă) și nefrourinare (pielonefrită cronică, hidronefroză) vor fi incluse în grupul de risc pentru dezvoltarea colestazei intrahepatice de sarcină, fiind necesară elaborarea unui program individualizat de monitorizare și asistență antenatală pentru diagnosticul oportun al patologiei cercetate.

2. Conduita gestantelor diagnosticate cu CIS se va efectua conform *Algoritmului de diagnostic și de conduită al colestazei intrahepatice de sarcină*, propus în prezenta cercetare.

3. Determinarea nivelului seric ai acizilor biliari este un criteriu de diagnostic crucial în aprecierea severității colestazei intrahepatice de sarcină, pentru prognosticul materno-fetal și diagnosticul diferențial al patologiei cercetate cu alte tulburări hepatice în sarcină.

4. Gestantelor din grupul de risc se recomandă la termenul de 30-32 săptămâni de gestație de a aprecia nivelul seric al AcB, ALT și AST, pentru evidențierea și diagnosticarea timpurie a colestazei intrahepatice de sarcină, în cadrul centrelor de asistență medicală primară. Totodată, se recomandă suplینirea programului de examinare a gravidelor cu CIS prin aprecierea săptămânală a nivelului AcB, ALT, AST, APRI și FIB-4 de la momentul stabilirii diagnosticului până la naștere.

5. În scopul profilaxiei hemoragiilor coagulopatie la mama și făt se recomandă testarea nivelului vitaminei K la gravidele sarcina cărora s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcină.

6. În scopul monitorizării în dinamică a simptomului principal al colestazei gravidarum – pruritul, este necesară instruirea pacientelor cu CIS privind aprecierea intensității pruritului cutanat conform scalei vizuale analoge a intensității lui (SVAIP).

BIBLIOGRAFIE

1. Alsatou A. Morbiditatea și mortalitatea nou-născuților în diferite patologii ale cordonului ombilical. In: *Buletin de perinatologie*. 2018; 2(78): 118-124. ISSN 1810-5289.
2. Botnaru V. *Examenu clinic în afecțiunile aparatului digestiv*. Ch. S.n.: Î.S.F.E.-P. ”Tipografia Centrală”. 2005. 120 p.
3. Bursacovschi N. Rolul patologiei placentei și anexelor în decesul intrauterin al fătului. In: *Buletin de perinatologie*. 2019; 4(85): 45-51. ISSN 1810-5289.
4. Cardaniuc C, Dondiuc I, Petrov V, Gladun S. *Monitorizarea electronică fetală în practica obstetricală*. Ghid practic. Chișinău, 2011. 40 p.
5. Cardaniuc C, Friptu V, Bologan I, Mihalcean L, Caproș H, Catrinici R, ș.a. *Monitorizarea electronică fetală în sarcină și naștere*. Protocol clinic standardizat, aprobat prin Ordinal MSMPS nr. 118 din 22.11.2019. Chișinău, 2019. 24 p.
6. Catrinici R. Fiziologia și patologia anexelor fetale și a lichidului amniotic. In: *Obstetrică și ginecologie*. Suport de curs. Chișinău: CE-P „Medicina”; 2018: 275-289.
7. **Cemortan M**, Sagaidac I, Cernetchi O, Ostrofeț C. Aspectele clinice ale sarcinii, nașterii și rezultatele perinatale la femeile cu coleastăz intrahepatică de sarcină. In: *Materiale științifice ale Conferinței științifice jubiliare cu participare internațională, dedicate împlinirii a 40 de ani de la fondarea instituției IMSP Institutul Mamei și Copilului*. 3-5 noiembrie 2022.
8. **Cemortan M**, Sagaidac I, Cernetchi O, Ostrofeț C. Assessment of clinical symptoms in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Arch. Balk. Med. Union*. 2022; 57(3): 238-243. Disponibil: <https://doi.org/10.31688/ABMU.2022.57.3.03>
9. **Cemortan M**, Stavinskaia L, Sagaidac I, Cernetchi O. Early onset of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case report. In: *JGLD*. 2022; 31(1): 145-146. [Accesat 19.06.2022]. Disponibil: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/4178>
10. **Cemortan M**, Sagaidac I. Clinical course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2021; 5: 94-99 (in Russian). Disponibil: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5.94-99>
11. **Cemortan M**, Cernetchi O. Assessment of the role of hematological inflammatory markers in the severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022; 2(28): 19-24. ISSN 2345-1467. Disponibil: DOI: <https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.2.03>
12. **Cemortan M**. Particularitățile de diagnostic al coleastăzei intrahepatice de sarcină. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020; 66(2), 155-161.
13. **Cemortan M**, Cernetchi O. The role of vitamin K during pregnancy – a literature review. In: *Romanian Medical Journal*. 2021; 68(4). Disponibil: DOI: 10.37897/RMJ.2021.4.7
14. **Cemortan M**, Sagaidac I, Cernetchi O. Assessment of vitamin K levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2022; 22(1): 1-6.
15. Cernetchi O, **Cemortan M**, Sagaidac I. Managementul terapeutic al coleastăzei intrahepatice de sarcină. In: *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*. 2019; 54(3): 40-44.
16. Cernetchi O, **Cemortan M**, Sagaidac I. Etiopatogenia complicațiilor materno-fetale ale coleastăzei intrahepatice de sarcină. In: *Buletin de perinatologie*. 2019; 4(85): 39-44. ISSN 1810-5289.

17. Cojocaru V, Cernețchi O, Cojocaru D, Coșpormac V. Tulburările distrofice hepatice la gravide, generatoare de insuficiență hepatică acută. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2013; 50(5): 106-113.
18. Cojocaru V, Cernețchi O, Coșpormac V, Cojocaru D. *Sindromul HELLP*. Chișinău: Elena-V.I., 2014. 204 p.
19. Cojocaru V, Coșpormac V, Cojocaru D. Sindromul disfuncției multiple de organe în contextul distrofiilor hepatice acute ale gravidelor. In: *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences*, 2014; 45(4): 70-76.
20. Dumbrava V, Mazur M, Țurcanu A. *Ficatul și medicamentele*. Ghid practic. Chișinău, 2004.
21. Ețco L, Petrov V, Arapu N. Factorii de risc obstetricali majori în mortalitatea perinatală. In: *Buletin de perinatologie. Revistă științifico-practică*. 2007; 1: 14-16.
22. Friptu V, Cernețchi O, Hodoroșea S. *Hemoragiile obstetricale*. Chișinău, 2006. 63 p.
23. Iliadi-Tulbure C, **Cemortan M**, Bubulici C, Botnari-Gutu M, Cernetchi O. Congenital thrombophilia associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. A case report. In: *Folia Medica*. 2022; 64(4): 688-692. Disponibil: <https://doi.org/10.3897/folmed.64.e65939>
24. Iliadi-Tulbure C, Sagaidac I. *Hemostaza în sarcină*. Elaborare metodică. Chișinău, 2015. 45 p.
25. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova. Protocol clinic național (PCN-254) *Managementul transfuzional și de resuscitare volemică al hemoragiilor obstetricale masive*. [Accesat 10.03.23]. Disponibil: <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/03/PCN-254-Managementul-Hemoragii-Obstetricale.pdf>
26. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova. Protocol clinic național (PCN-377) *Anemia feriprivă în sarcină*. [Accesat 10.03.23]. Disponibil: https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/04/PCN-377-Anemia-feripriva-in-sarcina_.pdf
27. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova. Protocol clinic standardizat pentru medicii obstetricieni-ginecologi. *Inducerea travaliului*. [Accesat 04.04.22]. Disponibil: <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/04/PCS-Induc%C5%A3ia-travaliului.pdf>
28. Paladi Gh, Tabuica U, Stavinskaia L. Aspecte contemporane de conduită și rezultatele perinatale ale nașterii premature. In: *Buletin de perinatologie*. 2014; 2(62): 5-8.
29. Paladi Gh, Cernețchi O. *Obstetrica patologică*. Manual. Vol. 2. Chișinău: Medicina, 2007. 744 p.
30. Proca N. Colestaza intrahepatică în sarcină. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2013; 50(5): 149-152.
31. Sagaidac I, **Cemortan M**, Hodoroșea S. Evaluarea satisfacției pacienților privind calitatea asistenței medicale antenatale primare. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020; 66(2): 162-170.
32. Sârbu Z, Eșanu T. Atitudini contemporane în profilaxia hemoragiilor postnatale. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2007; 2: 173-178.
33. Spinei L. *Metode de cercetare și de analiză a stării de sănătate*. Chișinău: Tipografia centrală. 2012. 512 p.
34. Spinei L, Ștefanș S, Moraru C, Copcelea A, Boderscova L. *Noțiuni de bază de epidemiologie și metode de cercetare*. Chișinău: Bons Offices, 2006. 224 p.

35. Stratulat P, Paladi Gh, Gațcan Ș. *Prematuritatea: aspecte obstetricale și neonatale*. Chișinău, 2013. 454 p.
36. Sturza V, Stici D. Manifestări cutanate în graviditate (revizuirea literaturii). In: *Anale Științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu"*. Ed. a 11-a. 2010; 3: 724-729.
37. Tintiuc D, Badan V, Raevschi E, Grossu Iu, Grejdeanu T, Vicol C, ș.a. *Biostatistica și metodologia cercetării științifice* (suport de curs). Chișinău: Medicina, 2011. 344 p.
38. Abedin P, Weaver J, Egginton E. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Prevalence and Ethnic Distribution. In: *Ethnicity & Health*. 1999; 4(1-2): 35-37. Disponibil: doi:10.1080/13557859998173
39. Abide Yayla Ç, Vural F, Kılıççı Ç, Bostancı Ergen E, Yenidede İ, Eser A, Pekin O. Can we predict severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy using inflammatory markers? In: *Turkish journal of obstetrics and gynecology*. 2017; 14(3): 160. Disponibil: DOI: 10.4274/tjod.67674
40. Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T, Jensen DD, Chambers J, Dixon PH, et al. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. In: *Hepatology*. 2016; 63(4): 1287-1298. Disponibil: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28265>
41. Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lövgren-Sandblom A, Tahir M, Oduwole O, Jamaludin NA, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor resulting in a cholestatic phenotype. In: *Hepatology*. 2013; 57(2): 716-726. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/hep.26055>
42. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. In: *Obstet. Gynecol.* 2013; 121(4): 908-910. Disponibil: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003083>
43. Al Inizi S, Gupta R, Gale A. Fetal tachyarrhythmia with atrial flutter in obstetric cholestasis. In: *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2006; 93(1): 53-54. Disponibil: DOI: 10.1016/j.ijgo.2005.12.030
44. Alghamdi S, Fleckenstein J. Liver disease in pregnancy and transplant. In: *Current gastroenterology reports*. 2019; 21(9): 1-9. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0711-8>
45. Altug N, Kirbas A, Daglar K, Biberoglu E, Uygur D, Danisman N. Drug resistant fetal arrhythmia in obstetric cholestasis. In: *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2015; 2015: 890802.
46. Ammon FJ, Kohlhaas A, Elshaarawy O, Mueller J, Bruckner T, Sohn C, et al. Liver stiffness reversibly increases during pregnancy and independently predicts preeclampsia. In: *World Journal of Gastroenterology*. 2018; 24(38): 4393. Disponibil: doi: 10.3748/wjg.v24.i38.4393
47. Araki S, Shirahata A. Vitamin K Deficiency Bleeding in Infancy. In: *Nutrients*. 2020; 12(3): 780.
48. Arora A, Kumar A, Anand AC, Puri P, Dhiman RK, Acharya SK, et al. Indian National Association for the Study of the Liver – Federation of Obstetric and Gynaecological Societies of India Position Statement on Management of Liver Diseases in Pregnancy. In: *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2019; 9(3): 383-406. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.02.007>

49. Arthuis C, Diguisto C, Lorphelin H, Dochez V, Simon E, Perrotin F, et al. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis during pregnancy: An 8-year case-control study. In: *PLoS ONE*. 2020; 15(2): e0228213. Disponibil: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228213>
50. Arthur C, Mahomed K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis and management; a survey of Royal Australian and New Zealand College of Obstetrics and Gynaecology fellows. In: *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014; 54(3): 263-267. PMID: 24506294. Disponibil: DOI:10.1111/ajo.12178
51. *AST to Platelet Ratio Index (APRI) Calculator*. [Accesat 22.09.22]. Disponibil: <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>
52. Australian Public Assessment Report. Urso/Ursosfalk Ursodeoxycholic acid. Orphan Australia Pty Ltd PM-2008-03582-3-1 Final 28 July 2010. [Accesat 23.11.2020]. Disponibil: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-ursodeoxycholic.pdf>
53. Bacak S, Thornburg L. Liver Failure in Pregnancy. In: *Critical Care Clinics*. 2016; 32(1): 61–72. Disponibil: doi:10.1016/j.ccc.2015.08.005
54. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. In: *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2011; 35(3): 182-193. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2010.11.011>
55. 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? In: *Archives of gynecology and obstetrics*. 2019; 300(4): 881-887. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05247-0>
56. Berghella V. Maternal-fetal evidence-based guidelines. Intrahepatic cholestasis of pregnancy... In: *Jefferson Faculty Books*. 2012; 47: 103-109.
57. Berra Alexandra L. Effect of Guideline Change on Gestational Age at Delivery for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy [A254]. In: *Obstetrics & Gynecology*. 2022; 139: 73S. Disponibil: doi: 10.1097/01.AOG.0000826292.21913.90
58. Biberoglu E, Kirbas A, Daglar K, Kara O, Karabulut E, Yakut HI, et al. Role of inflammation in intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2016; 42(3): 252-257. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/jog.12902>
59. Bicocca M, Sperling J, Chauhan S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of six national and regional guidelines. In: *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018; 231: 180-187. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.041>
60. Birchall C, Prentice D, Pauli J. Elevated international normalized ratio (INR) and new diagnosis of hepatitis C associated with severe intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): A case report. In: *Case Reports in Women's Health*. 2020; 26: e00178. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2020.e00178>
61. Blazquez AG, Briz O, Romero MR, Rosales R, Monte MJ, Vaquero J, et al. Characterization of the role of ABCG2 as a bile acid transporter in liver and placenta. In: *Molecular pharmacology*. 2012; 81(2): 273-283. Disponibil: <https://doi.org/10.1124/mol.111.075143>
62. *Body mass index calculation and interpretation*. [Accesat 21.03.22]. Disponibil: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
63. Booth S. Vitamin K: food composition and dietary intakes. In: *Food & Nutrition Research*. 2012; 56(1): 5505. Disponibil: <https://doi.org/10.3402/fnr.v56i0.5505>

64. Boregowda G, Shehata H. Gastrointestinal and liver disease in pregnancy. In: *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2013; 27(6): 835-853. PMID: 24207084. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.07.006>
65. Botros M, Sikaris K. The de Ritis ratio: the test of time. In: *The Clinical Biochemist Reviews*. 2013; 34(3): 117.
66. Bottiglieri T, Gerbarg P, Brown R. *S-adenosylmethionine. Complementary and Integrative Treatments in Psychiatric Practice*. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing. 2017: 41-52.
67. Boyer J. Bile formation and secretion. In: *Compr. Physiol*. 2013; 3: 1035–1078.
68. Brady C. Liver disease in pregnancy: what's new. In: *Hepatology Communication*. 2020; 4(2): 145-156. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/hep4.1470>
69. 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. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015; 212(1): 100-e1. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.07.026>
70. Brown B, Wright C. Safety and efficacy of supplements in pregnancy. In: *Nutrition Reviews*. 2020.
71. Bull LN, Hu D, Shah S, Temple L, Silva K, Huntsman S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) in US Latinas and Chileans: clinical features, ancestry analysis, and admixture mapping. In: *PloS one*. 2015; 10(6): e0131211. Disponibil: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131211>
72. Bunchorntavakul, C., & Reddy, K. R. (2020). Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections of the liver. *Gastroenterology Clinics*, 49(2), 331-346.
73. Cai Q, Liu H, Han W, Liu L, Xu Y, He Y, et al. Maternal HBsAg carriers and adverse pregnancy outcomes: A hospital-based prospective cohort analysis. In: *J. Viral Hepat*. 2019; 26(8): 1011-1018.
74. Cai S, Li M, Boyer J. The Role of Bile Acid-Mediated Inflammation in Cholestatic Liver Injury. In: *The Liver*. 2020: 728–736. Disponibil: doi:10.1002/9781119436812.ch56
75. Card D, Gorska R, Harrington D. Laboratory assessment of vitamin K status. *Journal of Clinical Pathology*. 2020. Disponibil: doi:10.1136/jclinpath-2019-205997
76. Çelik S, Çalışkan CS, Çelik H, Güçlü M, Başbuğ A. Predictors of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Ginekologia Polska*. 2019; 90(4): 217-222. Disponibil: DOI: 10.5603/GP.2019.0039
77. Chacko K, Wolkoff A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: new diagnostic insights. In: *Annals of hepatology*. 2017; 16(2): 176-178.
78. Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. In: *The Lancet*. 2019. Disponibil: doi:10.1016/s0140-6736(19)31270-x
79. Chivers S, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2018; 28(7): 215–217. Disponibil: doi:10.1016/j.ogrm.2018.06.003
80. Christoforaki V, Zafeiriou Z, Daskalakis G, Katasos T, Siristatidis C. First trimester neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and pregnancy outcome. In: *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020; 40(1): 59-64. Disponibil: <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1606171>

81. Clinical practice guideline. *Cholestasis in pregnancy*. Government of Western Australia. North Metropolitan Health Service. Women and Newborn Health Service. Reviewed June 2019. [Accessed 26.11.2020]. Disponibil: <https://www.kemh.health.wa.gov.au/~/-/media/Files/Hospitals/WNHS/For%20health%20professionals/Clinical%20guidelines/OG/WNHS.OG.CholestasisInPregnancy.pdf>
82. Conti-Ramsden F, McEwan M, Hill R, Wade J, Abraham G, Buckeldee O, Williamson C, et al. Detection of additional abnormalities or co-morbidities in women with suspected intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Obstet. Med.* 2019;13(4): 185–191.
83. 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. In: *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2017; 43(9): 1411-1420.
84. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, et al. US medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. In: *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports.* 2016; 65(3): 1-103.
85. Dai H, Xu J. *The AST/ALT (De Ritis) Ratio Independently Predicts Adverse Outcomes in Patients with Pyogenic Liver Abscess.* 2020. Disponibil: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-25277/v1>
86. Dashe J, Bloom S, Spong C, Hoffman B. *Williams obstetrics.* McGraw Hill Professional. 2018.
87. De Oliveira R, Stinghen A, Massy Z. Vitamin K role in mineral and bone disorder of chronic kidney disease. In: *Clin. Chim. Acta.* 2020; 502: 66-72.
88. Delaunay JL, Durand-Schneider AM, Dossier C, Falguières T, Gautherot J, Davit-Spraul A, et al. A functional classification of ABCB4 variations causing progressive familial intrahepatic cholestasis type 3. In: *Hepatology.* 2015. Disponibil: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28300>
89. Dermit K, Brkic M, Galic T, Orlovic M, Lovosevic A, Plesa I, et al. Cholestasis of pregnancy. In: *BioMedicine and Surgery.* 2017; 1(3): 121-124.
90. Diken Z, Usta I, Nassar A. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Am. J. Perinatol.* 2014; 31: 1-8. PMID: 23359238. Disponibil: DOI: 10.1055/s-0033-1333673
91. Dixon P, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Clinics and research in hepatology and gastroenterology.* 2016; 40(2): 141-153.
92. Dolinsky BM, Zelig CM, Paonessa DJ, Hoeldtke NJ, Napolitano PG. Effect of taurocholic acid on fetoplacental arterial pressures in a dual perfusion placental cotyledon model: a novel approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *The Journal of Reproductive Medicine.* 2014; 59(7-8): 367-370.
93. Drug Information Database. [Accessed 08.09.2020]. Disponibil: <https://www.drugs.com/>
94. Düll M, Kremer A. Newer approaches to the management of pruritus in cholestatic liver disease. In: *Current Hepatology Reports.* 2020; 19(2): 86-95.
95. Estiú MC, Frailuna MA, Otero C, Dericco M, Williamson C, Marin JJG, et al. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. In: *PLoS One.* 2017; 12(4): e0176504.
96. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. *UK medical eligibility criteria for contraceptive use.* London: FSRH. 2016.

97. Fawcett T. An introduction to ROC analysis. In: *Pattern Recognition Letters*. 2006; 27(8): 861–874. Disponibil: doi:10.1016/j.patrec.2005.10.010
98. Ferland G. Vitamin K. In: Erdman J.W., Macdonald I.A., Zeisel S.H., eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell. 2012: 230-247.
99. *Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator*. [Accesat 22.09.2022]. Disponibil: <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>
100. Floreani A, Caroli D, Lazzari R, Memmo A, Vidali E, Colavito D, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: new insights into its pathogenesis. In: *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013; 26(14): 1410-1415. PMID: 23480690. Disponibil: DOI: 10.3109/14767058.2013.783810
101. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?. In: *BMC research notes*. 2017; 10(1): 1-4.
102. Furrer R, Winter K, Schäffer L, Zimmermann R, Burkhardt T, Haslinger C. Postpartum blood loss in women treated for intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Obstetrics & Gynecology*. 2016; 128(5): 1048-1052.
103. Fusaro M, Gallieni M, Rizzo MA, Stucchi A, Delanaye P, Cavalier E, et al. Vitamin K plasma levels determination in human health. In: *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2017; 55(6): 789–799. Disponibil: doi:10.1515/ccm-2016-0783
104. Gabzdyl E, Schlaeger J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. 2015; 29(1): 41-50. PMID: 25633399. Disponibil: DOI: 10.1097/JPN.0000000000000077
105. Gao J, Xu B, Zhang X, Cui Y, Deng L, Shi Z, et al. Association between serum bile acid profiles and gestational diabetes mellitus: a targeted metabolomics study. In: *Clinica Chimica Acta*. 2016; 459: 63-72. Disponibil: doi: 10.1016/j.cca.2016.05.026, indexed in Pubmed: 27246871.
106. García-Romero C, Guzman C, Cervantes A, Cerbón M. Liver disease in pregnancy: Medical aspects and their implications for mother and child. In: *Annals of Hepatology*. 2019. Disponibil: doi:10.1016/j.aohep.2019.04.009
107. Gardiner FW, McCuaig R, Arthur C, Carins T, Morton A, Laurie J, et al. The prevalence and pregnancy outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A retrospective clinical audit review. In: *Obstetric Medicine*. 2018. Disponibil: doi:10.1177/1753495x18797749
108. Geenes V, Chappell L, Seed P. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case–control study. In: *Hepatology*. 2013. Disponibil: doi:10.1002/hep.26617.
109. Geenes V, Williamson C, Chappell L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2016; 18(4): 273-281.
110. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World journal of gastroenterology*. 2009; 15(17): 2049. PMID: 19418576. Disponibil: DOI: 10.3748/wjg.15.2049
111. Geenes VL, Dixon PH, Chambers J, Raguz S, Marin JJ, Bhakoo KK, et al. Characterisation of the nuclear receptors FXR, PXR and CAR in normal and cholestatic placenta. In: *Placenta*. 2011; 32(7): 535-537.
112. Gezer C, Ekin A, Ertas IE, Ozeren M, Solmaz U, Mat E, et al. High first-trimester neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are indicators for early diagnosis of preeclampsia. In: *Ginekologia Polska*. 2016; 87(6): 431-435.

113. Girling J, Knight C, Chappell L. On behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *BJOG*. 2022; 129(13): e95-e114. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17206>
114. Glantz A, Marschall H, Mattsson L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. In: *Hepatology*. 2004; 40(2): 467-474.
115. Gök K, Takmaz T, Köse O, Tüten N, Bostancı M, Özden S. *Effectiveness of the Fibrosis-4 Score in Predicting Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy*. 2022
116. Gomes CF, Sousa M, Lourenço I, Martins D, Torres J. Gastrointestinal diseases during pregnancy: what does the gastroenterologist need to know? In: *Ann. Gastroenterol*. 2018; 31(4): 385–394. Disponibil: doi:10.20524/aog.2018.0264
117. Gordo-Gilart R, Andueza S, Hierro L, Martínez-Fernández P, D'Agostino D, Jara P, et al. Functional analysis of ABCB4 mutations relates clinical outcomes of progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 to the degree of MDR3 floppase activity. In: *Gut*. 2015; 64(1): 147-155.
118. Grymowicz M, Czajkowski K, Smolarczyk R. Pregnancy course in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy treated with very low doses of ursodeoxycholic acid. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2016; 51(1): 78-85.
119. Guarino M, Cossiga V, Morisco F. The interpretation of liver function tests in pregnancy. In: *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2020. Disponibil: doi:10.1016/j.bpg.2020.101667
120. Gudbjartsson DF, Helgason H, Gudjonsson SA, Zink F, Oddson A, Gylfason A, et al. Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population. In: *Nature Genetics*. 2015; 47(5): 435-444.
121. Gujral J, Farhood A, Bajt M, Jaeschke H. Neutrophils aggravate acute liver injury during obstructive cholestasis in bile duct-ligated mice. In: *Hepatology*. 2003; 38: 355–363.
122. Gunaydin B, Tuna A. Anesthetic considerations for liver diseases unique to pregnancy. In: *World J. Anesthesiol*. 2016; 5(3): 54-61 Disponibil: <http://www.wjgnet.com/2218-6182/full/v5/i3/54>
123. Gupta V, Gupta S, Gupta Sh. Prevalence and incidence of biliary Sludge and stones during pregnancy: a Hospital based study PARIPEX. In: *Indian Journal of Research*. 2019; 8. ISSN: 2250-1991.
124. Guszczynska-Losy M, Wirstlein P, Wender-Ozegowska E, Kedzia M. Evaluation of predictive value of biochemical markers for adverse obstetrics outcomes in pregnancies complicated by cholestasis. In: *Ginekologia Polska*. 2020; 91(5): 269-276.
125. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. In: *European Spine Journal*. 2006; 15(1): S17-S24.
126. Hämäläinen ST, Turunen K, Mattila KJ, Kosunen E, Sumanen M. 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.
127. Hassani-Nezhad-Gashti F, Salonurmi T, Hautajärvi H, Rysä J, Hakkola J, Hukkanen J. Pregnane X receptor activator rifampin increases blood pressure and stimulates plasma renin activity. In: *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020. Disponibil: doi:10.1002/cpt.1871

128. Heinz S, Braspenning J. Measurement of blood coagulation factor synthesis in cultures of human hepatocytes. In: *Protocols in In Vitro Hepatocyte Research*. 2015: 309-316. Disponibil: doi:10.1007/978-1-4939-2074-7_23
129. Huguet E, Maccallini G, Pardini P, Hidalgo M, Obregon S, Haehnel M, et al. Reference values and distribution of the neutrophil to lymphocyte ratio in a large-scale population. In: *Journal of Hypertension*. 2016; 34: e247-e248.
130. Hussain Shaikh, F., Zeb, S., Aziz Siddiqui, K., Aamir Ghori, M., Sadik Memon, M., & Zaki, M. FIB-4 index; diagnostic validity for predicting hepatic fibrosis in South East Asian patients of chronic hepatitis c virus (HCV) genotype 3 infection. In: *Professional Med. J.* 2017; 24: 1501-1509.
131. Ibrahim E, Diakonov I, Arunthavarajah D, Swift T, Goodwin M, McIlvride S, et al. Bile acids and their respective conjugates elicit different responses in neonatal cardiomyocytes: role of Gi protein, muscarinic receptors and TGR5. In: *Scientific Reports*. 2018; 8(1): 1-12.
132. Ibrahim SH, Jonas MM, Taylor SA, Gutierrez Sanchez LH, Wolf JL, et al. Liver Diseases in the Perinatal Period: Interactions between Mother and Infant. In: *Hepatology*. 2020. Disponibil: doi:10.1002/hep.31109
133. Jain P, Tripathi B, Gupta B, Bhandari B, Jalan D. Evaluation of Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index as a Non-Invasive Marker for Liver Cirrhosis. In: *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9(11): OC22-4. PMID: 26672800; PMCID: PMC4668451. Disponibil: doi: 10.7860/JCDR/2015/13944.6814
134. Jamjute P, Ahmad A, Ghosh T, Banfield P. Liver function test and pregnancy. In: *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2009; 22(3): 274–283. Disponibil: doi:10.1080/14767050802211929
135. Jiang R, Wang T, Yao Y, Zhou F, Huang X. Hepatitis B infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. In: *Medicine*. 2020; 99(31).
136. Jin J, Pan SL, Huang LP, Yu YH, Zhong M, Zhang GW. Risk factors for adverse fetal outcomes among women with early-versus late-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2015; 128(3): 236-240.
137. Joutsiniemi T, Ekblad U, Rosén K, Timonen S. Waveform analysis of the fetal ECG in labor in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2018. Disponibil: doi:10.1111/jog.13812
138. Joutsiniemi T, Timonen S, Linden M, Suvitie P, Ekblad U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: observational study of the treatment with low-dose ursodeoxycholic acid. *BMC Gastroenterology*. 2015; 15(1): 1-7.
139. Jurate K, Rimantas Z, Jolanta S, Vladas G, Limas K. Sensitivity and specificity of biochemical tests for diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Annals of Hepatology*. 2017; 16(4): 569-573.
140. 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. In: *World J. Gastroenterol.* 2015; 21(17): 5183-5190.
141. King J, Westbrook R. Pregnancy and liver disease. In: *Evidence-based Gastroenterology and Hepatology*, 2019: 408–424. Disponibil: doi:10.1002/9781119211419.ch28
142. Kirbas A, Biberoglu E, Daglar K, Iskender C, Erkaya S, Dede H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 180: 12-15.

143. Kirbas A, Ersoy AO, Daglar K, Dikici T, Biberoglu EH, Kirbas O, et al. Prediction of preeclampsia by first trimester combined test and simple complete blood count parameters. In: *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015; 9: QC20–QC23.
144. Klapkova E, Cepova J, Dunovska K, Prusa R. Determination of vitamins K1, MK-4, and MK-7 in human serum of postmenopausal women by HPLC with fluorescence detection. In: *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2018; 32(5): e22381. Disponibil: doi:10.1002/jcla.22381
145. Kusters A, Karpen S. The role of inflammation in cholestasis—clinical and basic aspects. In: *Semin. Liver Dis*. 2010; 30(2): 186–194.
146. Larson S, Kovilam O, Agrawal D. Immunological basis in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016; 12(1): 39-48.
147. Li L, Chen Y, Yang Y, Cong L. 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.
148. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. In: *Hepatology: Official Journal of the American Association for the Study of Liver Diseases*. 2011; 53 (3): 726-736.
149. Liu J, Murray AM, Mankus EB, Ireland KE, Acosta OM, Ramsey PS. Adjuvant use of rifampin for refractory intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Obstetrics & Gynecology*. 2018; 132(3): 678-681.
150. Liu X, Xue R, Yang C, Gu J, Chen S, Zhang S. Cholestasis-induced bile acid elevates estrogen level via farnesoid X receptor-mediated suppression of the estrogen sulfotransferase SULT1E1. In: *Journal of Biological Chemistry*. 2018; 293(33): 12759-12769.
151. Lo JO, Shaffer BL, Allen AJ, Little SE, Cheng YW, Caughey AB. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. In: *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015; 28(18): 2254-2258.
152. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov CS, Shirokova EN, Vovk EI, et al. Effectiveness of phosphatidylcholine as adjunctive therapy in improving liver function tests in patients with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic comorbidities: real-life observational study from Russia. In: *BMJ Open Gastro*. 2020; 7: e000368. Disponibil: doi:10.1136/ bmjgast-2019-000368
153. Majewska A, Godek B, Bomba-Opon D, Wielgos M. Association between intrahepatic cholestasis in pregnancy and gestational diabetes mellitus. A retrospective analysis. In: *Ginekologia Polska*. 2019; 90(8): 458-463.
154. Maldonado M, Alhousseini A, Awadalla M, Idler J, Welch R, Puder K, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy leading to severe vitamin K deficiency and coagulopathy. In: *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*. 2017.
155. 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. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019; 7: CD012546. Disponibil: DOI: 10.1002/14651858.CD012546.pub2.
156. Marschall H. Ursodeoxycholic acid for intrahepatic cholestasis in pregnancy. In: *The Lancet*. 2019; 394(10201): 810-812.

157. Martineau M, Papacleovoulou G, Abu-Hayyeh S, Dixon PH, Ji H, Powrie R, et al. Cholestatic pregnancy is associated with reduced placental 11 β HSD2 expression. In: *Placenta*. 2014; 35(1): 37-43.
158. Mavrides E, Allard S, Chandraran E, Collins P, Green L, Hunt BJ, et al. On behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. In: *BJORG*. 2016; 124.
159. Mazuy C, Helleboid A, Staels B, Lefebvre P. Nuclear bile acid signaling through the farnesoid X receptor. In: *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2015; 72(9): 1631-1650.
160. Mazzella G, Rizzo N, Azzaroli F, Simoni P, Bovicelli L, Miracolo A, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. In: *Hepatology*. 2001; 33(3): 504-508.
161. Mcilvrde S, Dixon P, Williamson C. Bile acids and gestation. In: *Molecular Aspects of Medicine*. 2017; 56: 90-100. Disponibil: doi:10.1016/j.mam.2017.05.003
162. 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): 996-1002.
163. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Jakopcic I, Majurec I, Brncic-Fischer A, Sobocan N, et al. Gastrointestinal and Other Hepatic Disorders in Pregnancy. In: *World J. Case Rep*. 2022; 1(1): 1-6.
164. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Jakopcic I, Majurec I, Brncic-Fischer A, Sobocan N, et al. Liver disease during pregnancy: a challenging clinical issue. In: *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2018; 24: 4080.
165. Mohammed MA, Omar NM, Mohammed SA, Amin AM, Gad DF. FICK3 Score combining fibrosis-4, insulin resistance and cytokeratin-18 in predicting non-alcoholic steatohepatitis in NAFLD Egyptian patients. In: *Pak. J. Biol. Sci*. 2019; 22: 457-466.
166. Mohan M, Antonios A, Konje J, Lindow S, Ahmed Syed M, Akobeng A. 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; 3: 100026. Disponibil: doi:10.1016/j.eurox.2019.100026
167. Mori K, Janisch F, Mostafaei H, Kimura S, Lysenko I, Karakiewicz PI, et al. Prognostic role of preoperative De Ritis ratio in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy. In: *Urologic Oncology*. 2020.
168. Morton A, Laurie J. The biochemical diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Obstetric Medicine*. 2019; 12(2): 76-78.
169. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. In: *Gut*. 2018; 67: 6-19.
170. Oeda S, Takahashi H, Yoshida H, Ogawa Y, Imajo K, Yoneda M, et al. & Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Prevalence of pruritus in patients with chronic liver disease: a multicenter study. In: *Hepatology Research*. 2018; 48(3): E252-E262.
171. Ömer Gökhan E, Taşdemir Ü, Eriç Özdemir M, Eyisoy S, Kahramanoğlu Ö, Öçal A, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) score: is it useful in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy? In: *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022. Disponibil: DOI: 10.1080/14767058.2022.2122036
172. Onofrio F, Hirschfield G. The pathophysiology of cholestasis and its relevance to clinical practice. In: *Clinical Liver Disease*. 2020; 15(3): 110.

173. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. In: *The Lancet*. 2019; 393(10174): 899-909.
174. Ovadia C, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: recent advances. In: *Clinics in Dermatology*. 2016; 34(3): 327-334.
175. Oyelese Y, Culin A, Ananth CV, Kaminsky LM, Vintzileos A, Smulian JC. Meconium-Stained Amniotic Fluid Across Gestation and Neonatal Acid-Base Status. In: *Obstetrics & Gynecology*. 2006; 108(2): 345-349. Disponibil: doi:10.1097/01.aog.0000226853.85609.8d
176. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan O, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *World J. Gastroenterol*. 2015; 21(23): 7134-7141
177. Palmer K, Xiaohua L, Mol B. Management of intrahepatic cholestasis in pregnancy. In: *The Lancet*. 2019; 393(10174): 853-854.
178. Palomba S, Fauser B. Complications of Pregnancy. In: *Infertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome*. 2018: 305-323. Disponibil: doi:10.1007/978-3-319-45534-1_22
179. Perez M, Macias R, Marin J. Maternal cholestasis induces placental oxidative stress and apoptosis. Protective effect of ursodeoxycholic acid. In: *Placenta*. 2006; 27: 34-41.
180. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic cholestasis in pregnancy: review of the literature. In: *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(5): 1361.
181. Pitale D, Jadhav S. Effectiveness of ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2020; 9(3): 1069-1073.
182. Posh S, Ajaz S, Jeelani B, Khurshid R. Impact of obstetric cholestasis on fetal outcome—An observational study. In: *Journal of the Scientific Society*. 2020; 47(1): 28.
183. Publications Committee Society of Maternal-Fetal Medicine. Understanding Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. 2011. [Accessed octombrie 2020]. Disponibil: <https://www.sfm.org/publications/96-understanding-intrahepatic-chole-stasis-of-pregnancy>
184. Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCoursiere DY, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015; 212(5): 667-e1.
185. Radu-Ionita F, Pырsopoulos N, Jinga M, Tintoiu I, Sun Z, Bontas E et al. (eds.). *Liver Diseases: A Multidisciplinary Textbook*. 2020. Disponibil: doi:10.1007/978-3-030-24432-3
186. Reid R, Ivey K, Rencoret R, Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. In: *BMJ*. 1976; 1(6014): 870-872. Disponibil: doi:10.1136/bmj.1.6014.870
187. Ribalta J, Reyes H, Gonzalez MC, Iglesias J, Arrese M, Poniachik J, et al. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results. In: *Hepatology*. 1991; 13(6): 1084-1089.
188. Riedl JM, Posch F, Prager G, Eisterer W, Oehler L, Sliwa T, et al: The AST/ALT (De Ritis) ratio predicts clinical outcome in pancreatic cancer patients treated with first-line nab-paclitaxel and gemcitabine: post-hoc analysis of an Austrian multicenter, noninterventional study. In: *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019; 30(4): iv78.

189. Rodriguez M, Bombin M, Ahumada H, Bachmann M, Egaña-Ugrinovic G, Sepúlveda-Martínez A. Fetal cardiac dysfunction in pregnancies affected by intrahepatic cholestasis of pregnancy: A cohort study. In: *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2022.
190. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Obstetric cholestasis*. Green-top Guideline No. 43. 2011.
191. Saleh M, Abdo K. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Review of the Literature and Evaluation of Current Evidence. In: *Journal of Women's Health*. 2007; 16(6): 833–841. Disponibil: doi:10.1089/jwh.2007.0158
192. Sarker M, Getrajdman C, Warren L, Ferrara L. Severe fat-soluble vitamin deficiency induced by suspected intrahepatic cholestasis of pregnancy: A case report. In: *Case Reports in Women's Health*. 2022: e00430.
193. Shahrook S, Ota E, Hanada N, Sawada K, Mori R. Vitamin K supplementation during pregnancy for improving outcomes: a systematic review and meta-analysis. In: *Sci. Rep*. 2018; 8: 11459. Disponibil: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29616-y>
194. Shand A, Dickinson J, d'Orsogna L. Refractory fetal supraventricular tachycardia and obstetric cholestasis. In: *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2008; 24(3): 277-281.
195. Shao Y, Chen S, Li H, Tang Q, Xu D. Maternal bile acid profile and subtype analysis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021; 16(1): 1-13.
196. Shearer M, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. In: *Thromb Haemost*. 2008; 100(4): 530-547.
197. Shen Y, Zhou J, Zhang S, Wang XL, Jia YL, He S, et al. Is it necessary to perform the pharmacological interventions for intrahepatic cholestasis of pregnancy? A Bayesian network meta-analysis. In: *Clinical Drug Investigation*. 2019; 39(1): 15-26.
198. ShikdaR S, Vashisht R, Bhattacharya P. International Normalized Ratio (INR). In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). 2020.
199. Simes D, Viegas C, Araújo N, Marreiros C. Vitamin K as a diet supplement with impact in human health: current evidence in age-related diseases. In: *Nutrients*. 2020; 12(1): 138.
200. Simonazzi G, Herrine S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Maternal-Fetal Evidence Based Guidelines*. 2017: 127-133. CRC Press.
201. Smith D, Rood K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2020; 63(1): 134-151.
202. Spencer P, Larson, Oormila Kovilam, Devendra K, Agrawal. Immunological basis in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Expert Review of Clinical Immunology*. 2015. Disponibil: DOI: 10.1586/1744666X.2016.1101344
203. Stättermayer AF, Halilbasic E, Wrba F, Ferenci P, Trauner M. Variants in ABCB4 (MDR3) across the spectrum of cholestatic liver diseases in adults. In: *Journal of Hepatology*. 2020. Disponibil: doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.036>
204. Staudinger J. Clinical applications of small molecule inhibitors of Pregnane X receptor. In: *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2019. Disponibil: doi:10.1016/j.mce.2019.02.002
205. Stephen J, Bacak, Lorelei L, Thornburg. Liver Failure in Pregnancy. In: *Critical Care Clinics*. 2016; 32(1): 61–72.

206. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. In: *Hepatology*. 2006; 43: 1317-1325.
207. Sticova E, Jirsa M. ABCB4 disease: Many faces of one gene deficiency. In: *Annals of Hepatology*. 2020; 19(2): 126-133.
208. Stojkovic Lalosevic M, Pavlovic Markovic A, Stankovic S, Stojkovic M, Dimitrijevic I, Radoman Vujacic I, et al. Combined diagnostic efficacy of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and mean platelet volume (MPV) as biomarkers of systemic inflammation in the diagnosis of colorectal cancer. In: *Disease Markers*. 2019.
209. Stulic M, Culafic D, Boricic I, Stojkovic Lalosevic M, Pejic N, Jankovic G, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case study of the rare onset in the first trimester. In: *Medicina*. 2019; 55(8): 454.
210. Suhara Y, Kamao M, Tsugawa N, Okano T. Method for the Determination of Vitamin K Homologues in Human Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. In: *Analytical Chemistry*. 2005; 77(3): 757-763. Disponibil: doi:10.1021/ac0489667
211. Suresh I, Tr V, Hp N. Predictors of Fetal and Maternal Outcome in the Crucible of Hepatic Dysfunction During Pregnancy. In: *Gastroenterology Res*. 2017; 10(1): 21-27. Disponibil: doi:10.14740/gr787w
212. Szczech J, Wiatrowski A, Hirnle L, Reich A. Prevalence and relevance of pruritus in pregnancy. In: *Biomed. Res. Int*. 2017; 2017: 4238139
213. Şahin B, Çelik S, Soyer C, Hatirnaz Ş, Çelik H. The severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy can shorten the first stage of labor in multiparous women induced by prostaglandin E2. In: *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2020; 12(2): 251-257.
214. Şahin Uysal N, Atasoy Karakaş L, Gülümser Esin S, Yanik F. Are Complete Blood Count Indices Different in Twins with the Diagnosis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy? In: *J. Clin. Obstet. Gynecol*. 2020; 30(3): 85-91.
215. Takada T, Yamanashi Y, Konishi K, Yamamoto T, Toyoda Y, Masuo Y, et al. NPC1L1 is a key regulator of intestinal vitamin K absorption and a modulator of warfarin therapy. In: *Sci. Transl. Med*. 2015; 7(275): 275ra23.
216. Tayyar AT, Kozalı S, Yetkin Yildirim G, Karakus R, Yuksel IT, Erel O, et al. Role of ischemia-modified albumin in the evaluation of oxidative stress in intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019; 32(22): 3836-3840.
217. Tolunay HE, Kahraman NÇ, Varlı EN, Ergani SY, Obut M, Çelen Ş, et al. First-trimester aspartate aminotransferase to platelet ratio index in predicting intrahepatic cholestasis in pregnancy and its relationship with bile acids: A pilot study. In: *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021; 256: 114-117. Disponibil: doi:10.1016/j.ejogrb.2020.11.014
218. Tran T, Ahn J, Reau N. ACG clinical guideline: liver disease and pregnancy. In: *Am. J. Gastroenterol*. 2016; 111(2): 176-194.
219. Tsikouras P, Deftereou T, Anthoulaki X, Bothou A, Chalkidou A, Christoforidou A, et al. Thrombophilia and Pregnancy: Diagnosis and Management. In: *Embollic Diseases – Evolving Diagnostic and Management Approaches*. 2020. Disponibil: doi:10.5772/intechopen.85005

220. Tsuchie H, Miyakoshi N, Hongo M, Kasukawa Y, Ishikawa Y, Shimada Y. Amelioration of pregnancy-associated osteoporosis after treatment with vitamin K (2): a report of four patients. In: *Ups. J. Med. Sci.* 2012; 117: 336–341.
221. U.S. Department of Health & Human Services, National Institutes of Health. *Fact Sheet for Health Professionals: Vitamin K*. Updated: June 3, 2020. Disponibil: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminK-HealthProfessional/>
222. Ul Hassan G, Inam I, Sajjad S. Pregnancy Outcomes with Intrahepatic Cholestasis. In: *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 2022; 16(05): 216-216.
223. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical prediction rules and blood-based biomarkers. In: *J. Hepatol.* 2018; 68: 305-315
224. Walker I, Chappell L, Williamson C. Abnormal liver function tests in pregnancy. In: *BMJ*. 2013; 347: f6055–f6055. Disponibil: doi:10.1136/bmj.f6055
225. Walker KF, Chappell LC, Hague WM, Middleton P, Thornton JG. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020; 7: CD000493. Disponibil: DOI: 10.1002/14651858.CD000493.pub3
226. Wang L, Lu Z, Zhou X, Ding Y, Guan L. Effects of intrahepatic cholestasis of pregnancy on hepatic function, changes of inflammatory cytokines and fetal outcomes. In: *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019; 17(4): 2979-2984.
227. Westbrook R, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. In: *Journal of Hepatology*. 2016; 64(4): 933-945.
228. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Obstetrics & Gynecology*. 2014; 124(1): 120-133. PMID: 24901263. Disponibil: DOI:10.1097/AOG.0000000000000346
229. Wood A, Livingston E, Hughes B, Kuller J. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. In: *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2018; 73(2): 103–109. Disponibil: doi:10.1097/ogx.0000000000000524
230. Wu Z, Zhang S, Zhang L, Li M. Novel ABCB4 mutation in a Chinese female patient with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3: a case report. In: *Diagnostic Pathology*. 2020; 15(1): 1-5.
231. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. In: *Hepatology*. 2017; 66: 1486-1501.
232. Yang J, Chen C, Liu M, Zhang S. Women successfully treated for severe intrahepatic cholestasis of pregnancy do not have increased risks for adverse perinatal outcomes. In: *Medicine*. 2019; 98(27).
233. Yayla Abide Ç, Vural F, Kılıççı Ç, Bostancı Ergen E, Yenidede İ, Eser A, et al. Can we predict severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy using inflammatory markers? In: *Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology*. 2017; 14(3): 160–165. Disponibil: doi:10.4274/tjod.67674
234. Yeap SP, Harley H, Thompson R, Williamson KD, Bate J, Sethna F, et al. Biliary transporter gene mutations in severe intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnostic and management implications. In: *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019; 34(2): 425-435.
235. Yi P, Yin N, Zheng Y, Jiang H, Yu X, Yan Y, et al. Elevated plasma levels of hypermethylated RASSF1A gene sequences in pregnant women with intrahepatic cholestasis. In:

Cell Biochemistry and Biophysics. 2013; 67(3): 977-981. PMID: 23579583. Disponibil: DOI:10.1007/s12013-013-9592-x

236. Yule C, Holcomb D, Kraus A, Brown C, McIntire D, Nelson D. 502: Time to symptom improvement with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2020; 222(1): S327.

237. Zalkhani R, Moazedi A. Basic and clinical role of vitamins in epilepsy. In: *Journal of Research in Applied and Basic Medical Sciences*. 2020; 6(2): 104-114.

238. Zecca E, De Luca D, Baroni S, Vento G, Tiberi E, Romagnoli C. Bile acid-induced lung injury in newborn infants: a bronchoalveolar lavage fluid study. In: *Pediatrics*. 2008; 121(1): e146-149. PMID: 18166532. Disponibil: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1220>

239. Zecca E, De Luca D, Marras M, Caruso A, Bernardini T, Romagnoli C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. In: *Pediatrics*. 2006; 117(5): 1669-1672. Disponibil: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1801> PMID: 16651322

240. Zhang Y, Li F, Wang Y, Pitre A, Fang ZZ, Frank MW, et al. Maternal bile acid transporter deficiency promotes neonatal demise. In: *Nature Communications*. 2015; 6(1): 1-10.

241. Zhang Y, Lu L, Victor DW, Xin Y, Xuan S. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. In: *Hepatitis Monthly*. 2016; 16(8).

242. Zhang Y, Shi D, Abagyan R, Dai W, Dong M. Population scale retrospective analysis reveals potential risk of cholestasis in pregnant women taking omeprazole, lansoprazole, and amoxicillin. In: *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences*. 2019; 11(2): 273-281.

243. Бурдина Е, Сергеева Е, Юринова С, Вахлаков А, Грибунов Ю, Полубояринова Л, и др. Дифференциальная диагностика синдрома холестаза в амбулаторно-поликлинической практике. В: *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2012; 1: 42-48.

244. Вороник Ю, Мацюк Я. Холестаз беременных: этиопатогенез, лечение и прогноз (обзор). В: *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2018; 17(3): 75-82.

245. Дорофейков В, Борисова И, Тарасова М, Жесткова Н, Вавилова Т. Лабораторная диагностика лекарственно-индуцированных поражений печени при беременности. В: *Трансляционная медицина*. 2017; 4(3): 35-44.

246. Еремина Е, Машарова А. Внутривнутрипеченочный холестаз у беременных. В: *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2011; 6: 87-91.

247. Жесткова Н, Радченко В, Тумасова Ж. Клинико-диагностические критерии оценки степени тяжести холестатического гепатоза беременных. В: *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015; 64(2): 25-32.

248. Зайцев А. Изменение функциональных печеночных тестов при беременности. В: *Актуальная инфектология*. 2017; 5(4): 160-165.

249. Клинические рекомендации утвержденные минздравом Российской Федерации. *Внутрипеченочный холестаз при беременности*. ID: 289. «Российское общество акушер-гинекологов» (РОАГ). 2020. [Accesat 26.11.2020]. Disponibil: [https://www.medkirov.ru/docs/id/2B1B32-2020/\\$File/%D0%92%D0%BD%D1%83%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D1%87%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%B7%20%D0%BF%D1%80%D0](https://www.medkirov.ru/docs/id/2B1B32-2020/$File/%D0%92%D0%BD%D1%83%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D1%87%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%B7%20%D0%BF%D1%80%D0)

%B8%20%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8.pdf

250. Кошелева О. *Комплексная оценка распространенности, факторов риска и развития осложнений у беременных женщин с холестатическим поражением печени в терапевтической практике*. Дисс. канд. мед. наук. 2022. 142 с. [Accesat 20.03.23]. Disponibil: https://www.volgmed.ru/uploads/dsovet/thesis/9-995-kosheleva_olga_vladimirovna_.pdf

251. Маев И, Андреев Д, Дичева Д, Казначеева Т. Внутрпеченочный холестаза беременных: современное состояние проблемы. В: *Клиническая медицина*. 2015; 93(6): 25-30.

252. Пальгова Л, Борисова И, Жесткова Н, Тарасова М. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении лекарственных поражений печени при беременности. В: *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017; 66(2): 14-23.

253. Сайтова Л, Калимуллина Д, Идиятуллина Э, Бакиров А. Внутрпеченочный холестаза беременных. В: *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015; 6: 80-83.

254. Силивончик Н, Котова Г. Заболевания печени у беременных. В: *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. 2013; 4: 31-38.

255. Силивончик Н, Адаменко Е, Богущ Л. Адеметионин: физиологические эффекты и применение в лечении заболеваний печени. В: *Медицинские новости*. 2017; 2: 32-38.

ANEXE

Anexa 1. Formular de chestionar pentru analiza fișelor obstetricale ale pacientelor din loturile de studiu

Chestionar № _____

Formular № 096-1/e; foaia de observație № _____

Spitalul _____

Secția _____

Data internării _____

Ora internării _____

Data completării chestionarului _____

DATE GENERALE DESPRE PACIENTĂ

1.	Vârstă		ani
2.	Mediu de trai	urban	1
		rural	2
3.	Stare civilă	căsătorie înregistrată	1
		concubinaj	2
		necăsătorită	3
		datele lipsesc	4
4.	Studii	superioare	1
		medii	2
		lipsesc	3
5.	Locul de muncă	funcționară	1
		muncitoare	2
		casnică	3
6.	Caracterul muncii (factorii nocivi)	lipsesc	1
		factori nocivi chimici	2
		alți factori nocivi	3
7.	Modul adresării	asistența medicală de urgență (AMU)	1
		îndreptare de la sectorul primar	2
		act de autoadresare	3
8.	Îndreptată spre spitalizare	serviciul AMU	1
		medic de familie	2
		medic-specialist de profil	3
		transfer intraspitalicesc	4

		fără îndreptare	5
		alte (<i>de specificat</i>)	6
9.	Tipul internării	programat	1
		urgent	2
10.	Reacții alergice	nu	1
		da (<i>de specificat</i>)	2
11.	Fumătoare	nu	1
		da	2
12.	Cantitate țigări/zi		
13.	Consumatoare de alcool	nu	1
		da	2
14.	Consumatoare de droguri	nu	1
		da	2
15.	Evidența la medicul de familie	nu	1
		da	2
16.	Evidența la medicul de familie vârsta de gestație		săpt.
17.	Talia gravidei		cm
18.	Masa gravidei		kg
19.	Considerați alimentația Dvs. echilibrată?	nu	1
		da	2

ANAMNEZA GINECOLOGICĂ ȘI OBSTETRICĂ

20.	Grupa sanguină	O(I)	1
		A(II)	2
		B(III)	3
		AB(IV)	4
21.	Rh	Rh-	1
		Rh+	2
22.	Menarha		ani
23.	Ciclu menstrual	neregulat	1
		regulat	2
24.	Paritate		nr.
25.	Avort medical		nr.
26.	Avort spontan		nr.
27.	Sarcină stagnată		nr.
28.	Sarcină extrauterină		nr.
29.	Operație cezariană în anamneză		nr.
30.	Moarte antenatală a fătului în anamneză	nu	1
		da	2
31.	Moarte intranatală a fătului în anamneză	nu	1
		da	2

32.	Moarte neonatală în anamneză	nu	1
		da	2
33.	Naștere prematură în anamneză	nu	1
		da	2
34.	Intervenții ginecologice în anamneză	nu	1
		da	2
35.	Patologie inflamatorie acută a organelor genitale interne în anamneza	nu	1
		salpingite	2
		ooforite	3
		anexite	4
		pelviperitonită	5
		peritonită generalizată	6
36.	Sterilitate	nu	1
		primară (durată?)	2
		secundară (durată?)	3
37.	HTA în anamneză	nu	1
		esențială	2
		indusă de sarcină	3
		preeclampsie	4
		eclampsie	5
		HELLP	6
38.	CIS în sarcinile precedente	nu	1
		da (de specificat)	2
39.	Metoda de contracepție utilizată înainte de sarcina curentă	Nu a fost utilizată nicio metodă.	1
		contraceptive combinate hormonale	2
		contraceptive hormonale numai cu progesteron	3
		altele	4
40.	Cât timp a fost utilizată contracepția înainte de sarcina curentă?		
41.	Metode de contracepție utilizate pe parcursul vieții	Nu a fost utilizată nicio metodă.	1
		contraceptive combinate hormonale	2
		contraceptive hormonale numai cu progesteron	3
		altele	4
42.	Cât timp a fost utilizată contracepția pe parcursul vieții?		

PATOLOGIA GINECOLOGICĂ PREZENTĂ

43.	Miom uterin	nu	1
		da	2
44.	Endometrioză	nu	1

		da	2
45.	Chist ovarian	nu	1
		da	2
46.	Alte patologii ginecologice (de specificat)		

PATOLOGIA EXTRAGENITALĂ ASOCIATĂ

47.	Hepatitisă virală cronică	nu	1
		A	2
		B	3
		B+D	4
		C	5
		E	6
48.	Colecistită în anamneză	nu	1
		calculoasă	2
		acalculoasă	3
49.	Afecțiuni gastrointestinale	nu	1
		da (<i>de specificat</i>)	2
50.	Afecțiuni nefrourinare	nu	1
		da (<i>de specificat</i>)	2
51.	Afecțiuni cardiovasculare	nu	1
		da (<i>de specificat</i>)	2
52.	Afecțiuni respiratorii	nu	1
		da (<i>de specificat</i>)	2
53.	Afecțiuni endocrine	nu	1
		da (<i>de specificat</i>)	2
54.	Afecțiuni ale SNC	nu	1
		da (<i>de specificat</i>)	2
55.	Afecțiuni oculare	nu	1
		da (<i>de specificat</i>)	2
56.	Afecțiuni osteoarticulare	nu	1
		da (<i>de specificat</i>)	2
57.	Afecțiuni ale sistemului de coagulare (coagulopatii diagnosticate, tromboze)	nu	1
		da (<i>de specificat</i>)	2

EVOLUȚIA SARCINII PREZENTE

58.	Prima zi a ultimei menstruații		data
59.	Termenul sarcinii în momentul completării chestionarului		săpt.
60.	Modul survenirii sarcinii	natural	1
		stimulare	2
		fertilizare in vitro (FIV)	3
61.	Sarcină monofetală	nu	1

		da	2
62.	Au fost utilizate preparate de progesteron în sarcina curentă?	nu	1
		da (<i>de specificat doza, termenul</i>)	2
63.	Hemoragii pe parcursul sarcinii	nu	1
		da	2
64.	Iminență de avort spontan	nu	1
		da	2
65.	Iminență de naștere prematură	nu	1
		da	2
66.	Adaos ponderal		kg
67.	Prezența HTA	nu	1
		da, esențială	2
		da, IS	3
68.	RCF pe parcursul sarcinii	nu	1
		da	2
69.	Oligoamnios	nu	1
		da	2
70.	Polihidramnios	nu	1
		da	2
71.	Infecții intrauterine (corioamnionită)	nu	1
		da	2
72.	S-a stabilit diagnosticul de sindrom antifosfolipidic?	nu	1
		da	2
73.	Anemie feriprivă	nu	1
		da (<i>de specificat</i>)	2
74.	Hiperemeză gravidarum în sarcina curentă	nu	1
		da	2
75.	Diabet zaharat	nu	1
		gestațional	2
		tip I	3
		tip II	4

SEMNELE SUBIECTIVE

76.	Acuzele pacientei la debutul CIS	absente	1
		prurit cutanat la nivelul palmelor	2
		prurit cutanat la nivelul tălpilor	3
		prurit cutanat la nivelul abdomenului	4
		prurit cutanat generalizat	5
		icterul tegumentelor și/sau sclerelor	6
		colorație icterică a urinei	7
		prezența scaunului alb	8
		dureri sub rebordul costal drept	9
		oboseală sau epuizare	10

		lipsa apetitului	11
		grețuri, vome	12
		insomnie	13
77.	Acuzele pacientei în momentul completării chestionarului	absente	1
		prurit cutanat la nivelul palmelor	2
		prurit cutanat la nivelul tălpilor	3
		prurit cutanat la nivelul abdomenului	4
		prurit cutanat generalizat	5
		icterul tegumentelor și/sau sclerelor	6
		colorație icterică a urinei	7
		prezența scaunului alb	8
		dureri sub rebordul costal drept	9
		oboseală sau epuizare	10
		lipsa apetitului	11
		grețuri, vome	12
		insomnie	13
78.	Termenul sarcinii la care au apărut semnele subiective		săpt
79.	Când pruritul cutanat este (a fost) mai pronunțat?	pruritul cutanat absent	1
		noaptea	2
		ziua	3
		Intensitatea pruritului nu depinde de timpul zilei.	4
80.	Utilizând scala privind pruritul, apreciați intensitatea pruritului cutanat la debutul CIS.	scala vizuală analogică	0-10 p
		scorul Ribalta	0-4 p
81.	Utilizând scala privind pruritul, apreciați intensitatea pruritului cutanat în momentul completării chestionarului.	scala vizuală analogică	0-10 p
		scorul Ribalta	0-4 p

DATELE EXAMENELOR PARACLINICE

Analiza generală a sângelui			
82.	Hb		
83.	Er		
84.	IC		
85.	Ht		
86.	Tb		
87.	Le		
88.	Neu		
89.	Eo		
90.	Ba		

91.	Li		
92.	Mo		
Markerii hematologici de inflamație			
93.	NLR		
94.	PLR		
95.	MPV		
96.	RDW		
97.	proteina C-reactivă		
Teste funcționale hepatice			
98.	AcB		
99.	ALAT		
100.	ASAT		
101.	coeficientul de Ritis		
102.	APRI		
103.	FIB-4		
104.	bilirubina totală		
105.	γGTP		
106.	FA		
Sistemul de coagulare			
107.	protrombină		
108.	fibrinogen		
109.	INR		
110.	vitamina K1		
111.	vitamina K2 MK 4		
112.	vitamina K2 MK 7		

Aprecierea intensității pruritului cutanat în dinamică

Data	Puncte	Comentarii

TRATAMENTUL APLICAT

113	UDCA	<hr/> <hr/> <hr/>
114	Sol. dexametazonă	<hr/> <hr/> <hr/>
115	Enterosorbenți	<hr/> <hr/> <hr/>

116	Tratament infuzional	
117	Vitamina K	
118	Alte tratamente aplicate	

EVOLUȚIA NAȘTERII (sau a operației cezariene)

119.	Termenul de sarcină la care a survenit nașterea		săpt.
120.	Prezența	craniană	1
		pelviană	2
		partea prezentată nu se atestă	3
		altele (<i>de specificat</i>)	4
121.	Situs	longitudinal	1
		transvers	2
		oblic	3
122.	Tactica de conduită	naștere per vias naturales (PVN)	1
		operație cezariană (OC)	2
123.	Modalitatea de declanșare a travaliului	Nu s-a declanșat.	1
		spontană	2
		amniotomie	3
		administrarea pg	4
124.	Cauza inducerii travaliului	Travaliul nu a fost indus.	1
		termenul sarcinii	2
		simptomele materne severe	3
		starea alarmantă a fătului	4
		creșterea valorilor LFTs și/sau AcB	5
		alte cauze (<i>de specificat</i>)	6
125.	Durata nașterii PVN / a OC		ore
126.	Durata perioadei alichidiene		ore
127.	Culoarea lichidului amniotic	curat	1
		cu meconiu fluid	2
		cu meconiu dens	3
		hemoragic	4
128.	Analgezia travaliului	Nu a fost efectuată sau a fost efectuată OC.	1

	(la nașterea PVN)	epidurală	2
		i/v	3
129.	Analgezia/anestezia la operația cezariană	Operația cezariană nu a avut loc.	1
		spinală	2
		epidurală	3
		endotraheală	4
130.	Insuficiența forțelor de contracții	nu	1
		primară	2
		secundară	3
		insuficiența scremetelor	4
131.	Perfuzia cu sol. de oxitocină în cazul insuficienței forțelor de contracții	Pacienta nu a fost diagnosticată cu insuficiența forțelor de contracții.	1
		Nu a fost efectuată.	2
		da, eficient	3
		da, ineficient	4
132.	Operația cezariană	Nu a fost efectuată OC.	1
		planică	2
		urgentă	3
133.	Dereglări de ritm cardiac la făt	nu	1
		da, bradicardie	2
		da, tahicardie	3
134.	Aplicarea forcepsului obstetrical	nu	1
		da, cu efect	2
		da, cu eșec	3
135.	Aplicarea ventuzei obstetricale	nu	1
		da, cu efect	2
		da, cu eșec	3
136.	Distocia de umăr	nu	1
		da	2
137.	Conduita perioadei a III-a de naștere (la nașterea PVN)	A fost efectuată OC.	1
		activă	2
		pasivă	3
138.	Defect de țesut placentar și/sau membranal	A fost efectuată OC.	1
		nu	2
		da	3
139.	Chiuretajul cavității uterine (la nașterea PVN)	A fost efectuată OC.	1
		nu	2
		da	3
140.	Controlul manual al cavității uterine (la nașterea PVN)	A fost efectuată OC.	1
		nu	2
		da	3
141.	Lacerații ale căilor moi de naștere	A fost efectuată OC.	1
		nu	2
		colul	3

		vaginul superficial	4
		vaginul profund	5
		perineul gr. I	6
		perineul gr. II	7
		perineul gr. III	8
		perineul gr. IV	9
		asocierea lacerățiilor (de specificat)	
142.	Epizio-/perineotomie	A fost efectuată OC.	1
		nu	2
		da	3
143.	Hematom al vaginului	nu	1
		da	2
144.	Placenta	norma	1
		aderens	2
		acreta	3
		incretă	4
		percretă	5
145.	Ruptură uterină	nu	1
		da	2
146.	Hipotonie, atonie a uterului	nu	1
		da	2
147.	Șoc hemoragic	nu	1
		da (<i>de specificat</i>)	2
148.	Dezvoltarea sindromului CID	nu	1
		da (<i>de specificat</i>)	2
149.	Tactica de conduită în caz de hemoragie	Nu a avut loc hemoragia.	1
		conservativă	2
		operatorie	3
150.	Administrarea sol. de oxitocină în perfuzie	nu	1
		da	2
151.	Administrarea sol. de metilergometrină	nu	1
		da	2
152.	Administrarea tab. Mirolut (pg)	nu	1
		da, 200 mcg	2
		da, 400 mcg	3
		da, 600 mcg	4
		da, 800 mcg	5
153.	Terapie infuzională/transfuzională	nu	1
		da (<i>de specificat</i>)	2
154.	Administrarea sol. de acid tranexamic	nu	1
		da (<i>de specificat</i>)	2
155.	Masaj uterin extern	nu	1
		da	2
156.		Nu a avut loc hemoragia.	1

	Eficiența metodelor conservative de stopare a hemoragiei	Neeficiente; s-a recurs la operație.	2
		eficiente	3
157.	Histerectomie cu scop de hemostază finală	Nu a avut loc hemoragia.	1
		Metodele conservative au fost suficiente.	2
		histerectomie totală cu anexe	3
		histerectomie totală fără anexe	4
		histerectomie subtotală cu anexe	5
		histerectomie subtotală fără anexe	6
158.	Hemoragie totală		ml
159.	Pacienta externată peste		zile

DATE DESPRE COPIL

160.	Nou-născut	viu	1
		mort	2
161.	Sex	masculin	1
		feminin	2
162.	Masa		gr
163.	Talia		cm
164.	Moarte antenatală	nu	1
		da	2
165.	Moarte intranatală	nu	1
		da	2
166.	Moarte neonatală	nu	1
		da, timpurie	2
		da, târzie	3
167.	Circulară de cordon ombilical	nu	1
		da	2
168.	Scorul Apgar (1 min.)		0-10 p.
169.	Scorul Apgar (5 min.)		0-10 p.
170.	Morbiditate prezentă	nu	1
		da	2
171.	Detresă respiratorie la copil	nu	1
		da, ușoară	2
		da, medie	3
		da, severă	4
172.	Pneumonie congenitală	nu	1
		da	2
173.	Infecții intrauterine	nu	1
		da	2
174.	Prematuritate	nu	1
		da	2
175.	Transfer la etapa a II-a	nu	1
		da	2

176.	Externat		(zi/pat)
177.	Decedat	nu	1
		da	2

Diagnosticul clinic al nou-născutului: _____

Anexa 2. Curbe ROC pentru indicatorii biochimici studiați

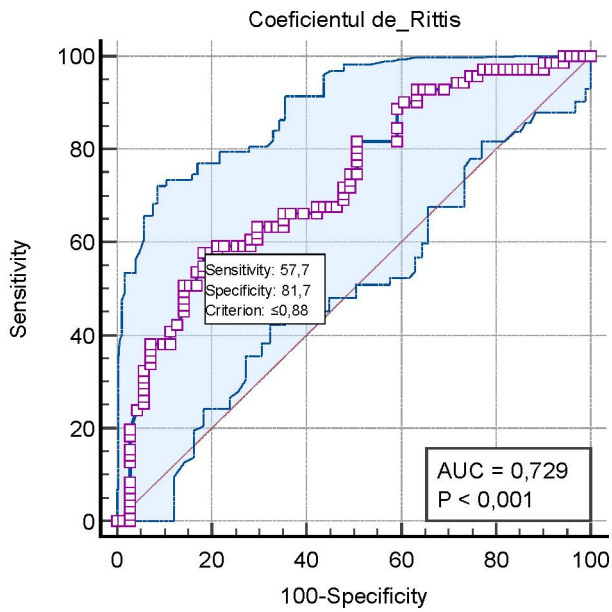


Figura A2.1. Curba ROC pentru coeficientul de Rittis

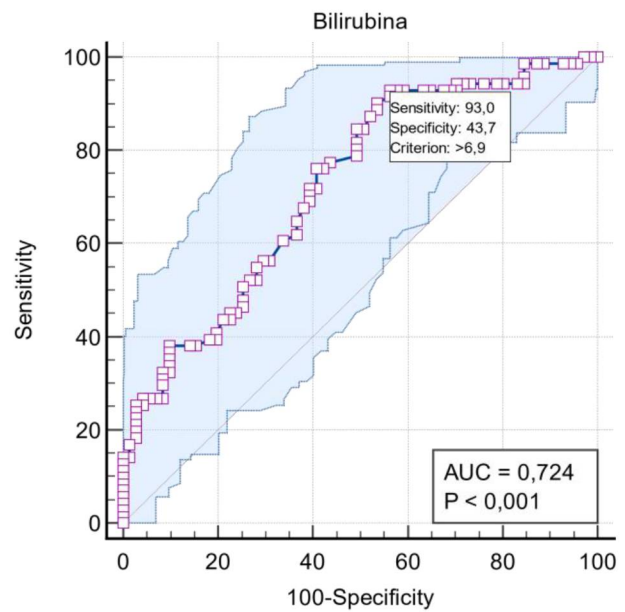


Figura A2.2. Curba ROC pentru bilirubina

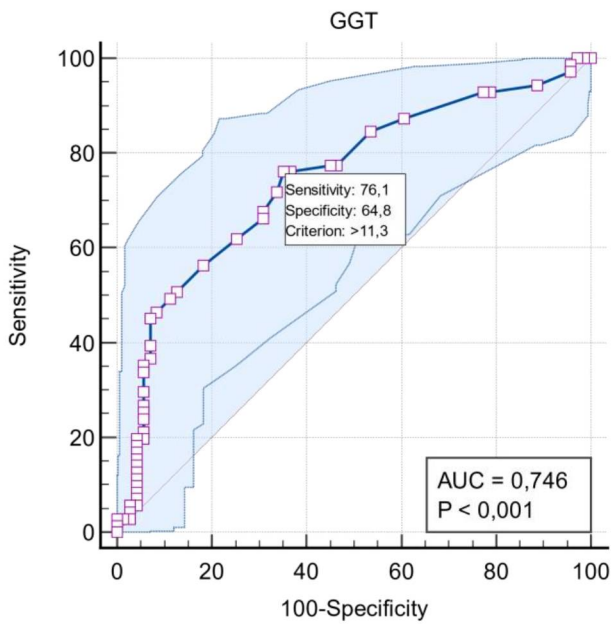


Figura A2.3. Curba ROC pentru GGT

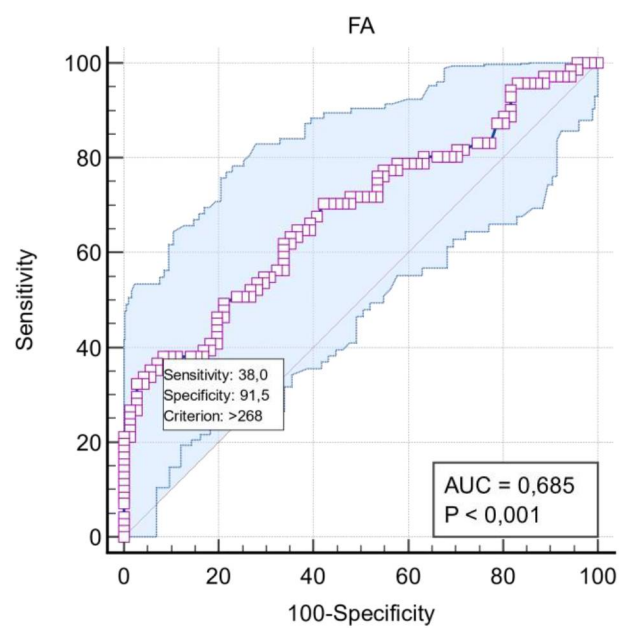


Figura A2.4. Curba ROC pentru FA

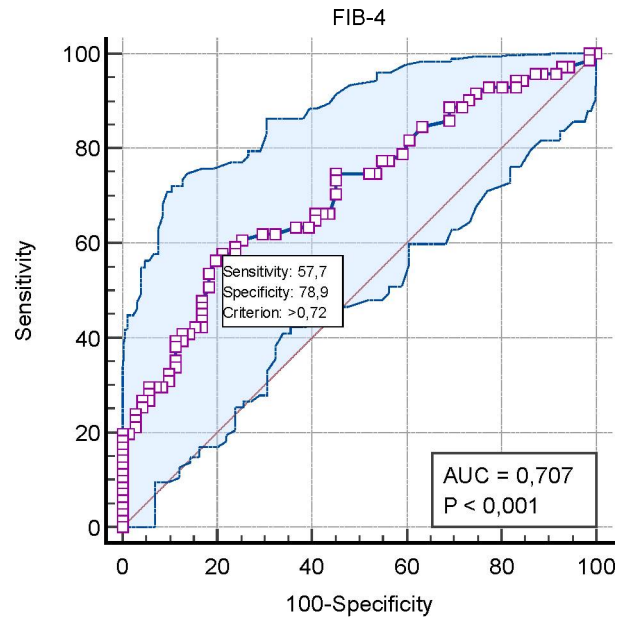


Figura A2.5. Curba ROC pentru FIB-4

Anexa 3. Sensibilitatea și specificitatea testelor biochimice aplicate la femeile cu coleastăz intrahepatică de sarcină

Indicatorul	AUC ROC	95% ÎĖ	p	Indicele Youden	Valorile cut off	Se (%)	Sp (%)
AcB	1,0	1,0-1,0	<0,0001	1,0	>7,8 $\mu\text{mol/l}$	100	100
ALT	0,85	0,79-0,92	<0,0001	0,6338	>18,8 U/l	81,7	81,7
AST	0,87	0,81-0,93	<0,0001	0,6197	>26,8 U/l	80,3	81,7
Coeficientul de Ritis	0,72	0,64-0,80	<0,0001	0,3944	$\leq 0,88$	57,7	81,7
APRI	0,86	0,79-0,91	<0,0001	0,5915	>0,55	66,2	92,9
FIB-4	0,70	0,62-0,78	<0,0001	0,3662	>0,72	57,7	78,8
Bilirubină	0,72	0,64-0,80	<0,0001	0,3662	>6,9 $\mu\text{mol/l}$	92,9	43,7
GGT	0,74	0,66-0,82	<0,0001	0,4085	>11,3 U/l	76,1	64,8
FA	0,68	0,60-0,76	<0,0001	0,2958	>268 U/l	38,0	91,5

Anexa 4. Curbe ROC pentru vit. K1, vit. K2 MK-4 și vit. K2 MK-7

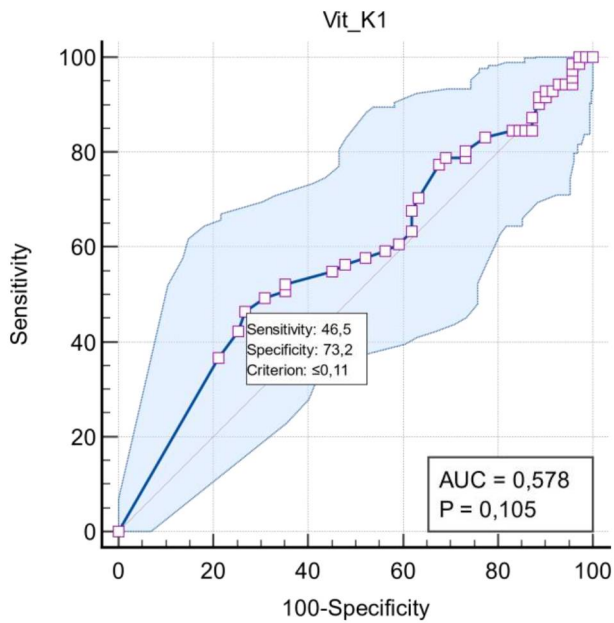


Figura A4.1. Curba ROC pentru vit. K1

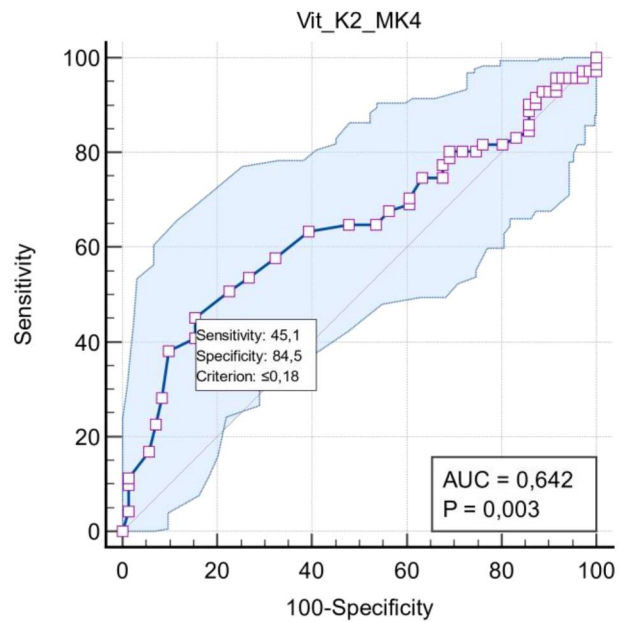


Figura A4.2. Curba ROC pentru vit. K2 MK4

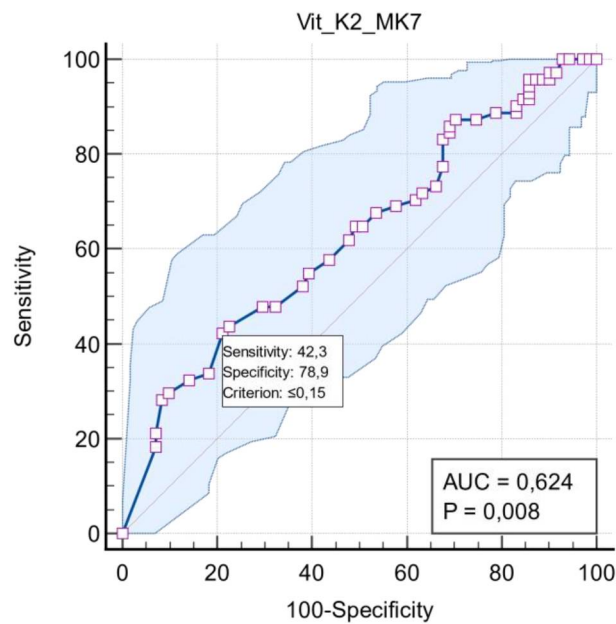


Figura A4.3. Curba ROC pentru vit. K2 MK7

Anexa 5. Curbe ROC pentru markerii hematologici de inflamație

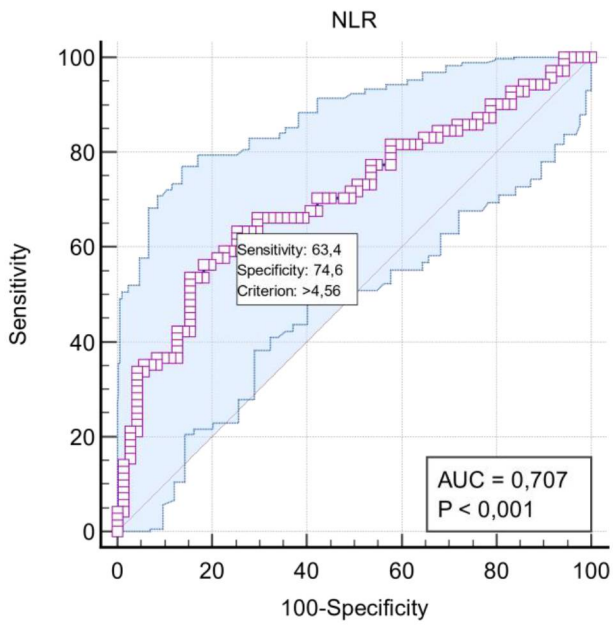


Figura A5.1. Curba ROC pentru NLR

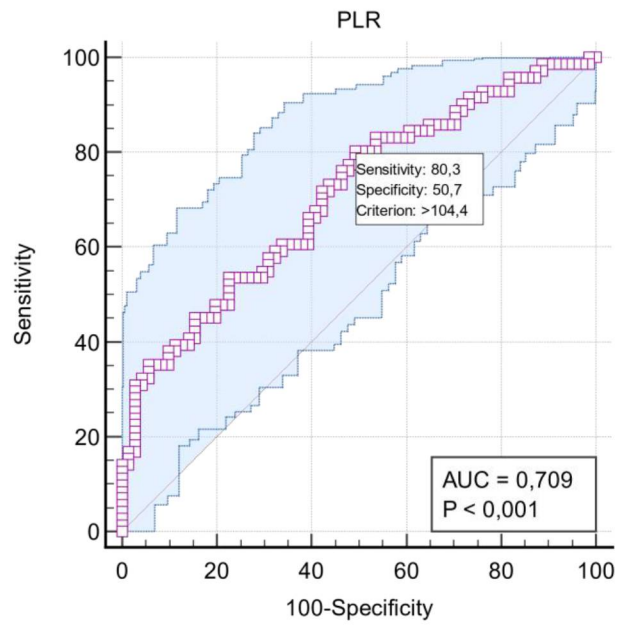


Figura A5.2. Curba ROC pentru PLR

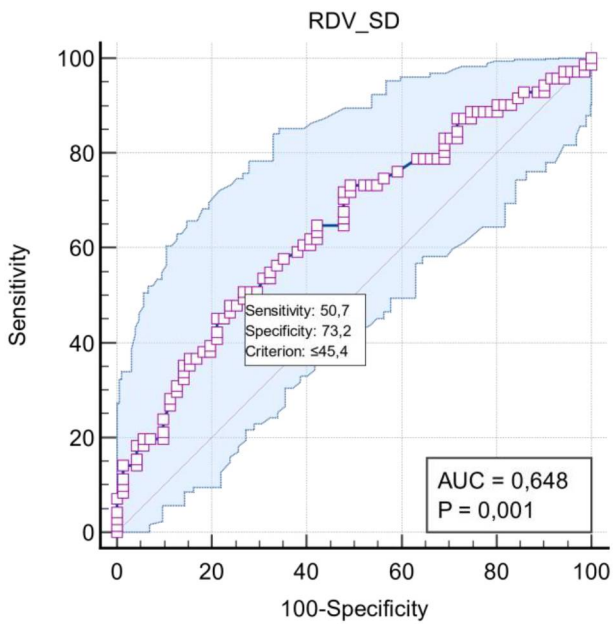


Figura A5.3. Curba ROC pentru RDV-SD

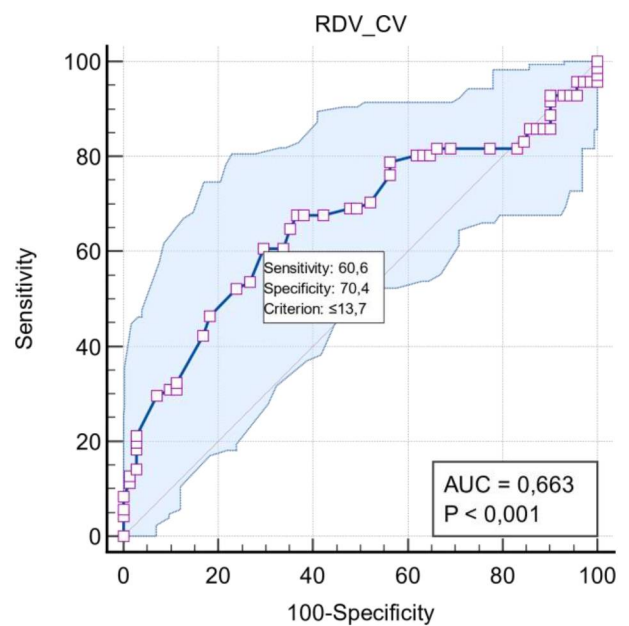


Figura A5.4. Curba ROC pentru RDV-CV

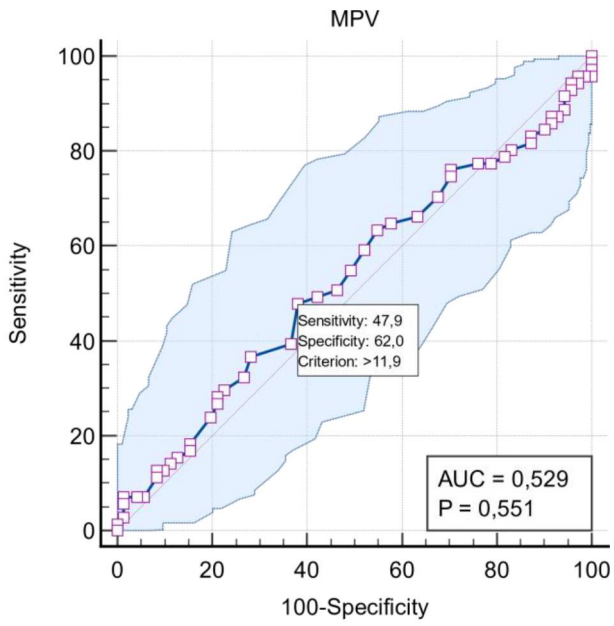


Figura A5.5. Curba ROC pentru MPV

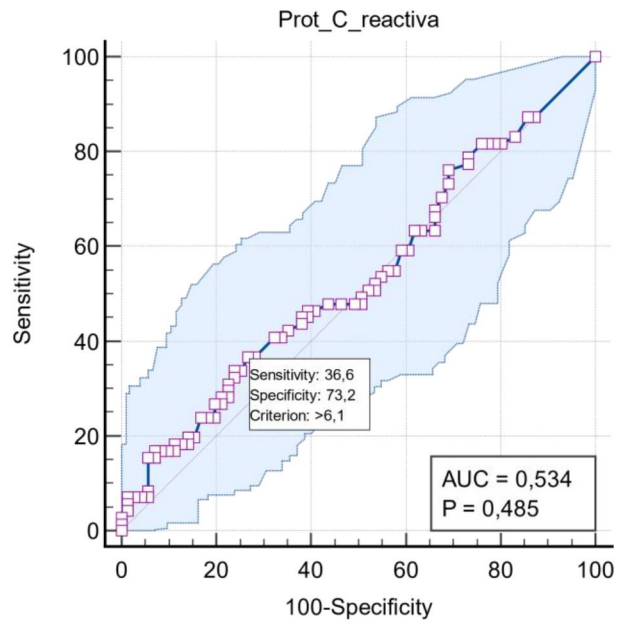


Figura A5.6. Curba ROC pentru PCr

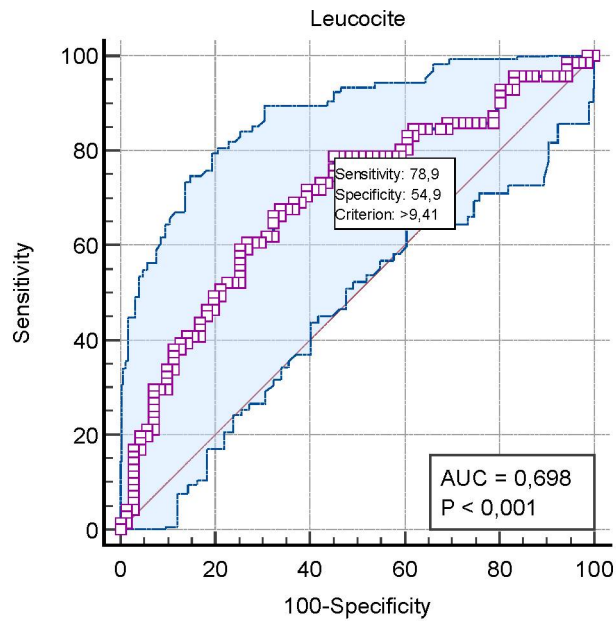


Figura A5.7. Curba ROC pentru leucocite

Anexa 6. Semnele de excoriații prezente la femeile cu CIS incluse în studiu



Anexa 7. Certificate de inovator





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 501

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

data **13 octombrie 2022**

Numele, Prenumele **Cemortan Maria**
(autorilor & coautorilor)

Pentru inovația „**APRECIEREA NIVELULUI INDICELUI RAPORTULUI
ASPARTAMINOTRANSFERAZEI LA TROMBOCITE (APRI)
LA GESTANTELE CU COLESTAZA INTRAHEPATICĂ DE SARCINĂ**”



Director general IMSP IMșiC
Dr. șt. med., conf. univer.
Sergiu GLADUN



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5895

Pentru inovația cu titlul

**Aprecierea nivelului seric al vitaminei K
(vitamina K1, vitamina K2 (MK-4), vitamina K2
(MK-7)) la gestantele cu colestaza intrahepatică
de sarcină**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**CEMORTAN Maria,
OSTROFET Constantin**



Data eliberării

23 Martie 2022

L.Ș.

[Signature]
(Semnătura autorizată)



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 499

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

data 13 octombrie 2022

Numele, Prenumele **Cemortan Maria, Ostrofeț Constantin,**
(autorilor & coautorilor)

Pentru inovația „Aprecierea nivelului seric al vitaminei K (vitamina K1, vitamina K2 (MK-4), vitamina K2 (MK-7)) la gestantele cu colestaza intrahepatică de sarcină”



Director general IMSP IMșiC
Dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5896

Pentru inovația cu titlul
**Aprecierea nivelului markerilor hematologici
de inflamație (NLR, PLR, MPV, RDW-SD,
RDW-CV) la gestantele cu colestaza
intrahepatică de sarcină**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**CEMORTAN Maria,
OSTROFET Constantin**

Data eliberării **08 Aprilie 2022**

L.Ș.



[Signature]
(Semnătura autorizată)



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 500

data 13 octombrie 2022

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele **Cemortan Maria, Ostrofeț Constantin,**
(autorilor & coautorilor)

Pentru inovația „Aprecierea nivelului markerilor hematologici de inflamație
(NLR, PLR, MPV, RDW-SD, RDW-CV) la gestantele cu colestaza
intrahepatică de sarcină”



Director general IMSP IMșiC
Dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6063

Pentru inovația cu titlul
**Aprecierea intensității pruritului cutanat la
femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină
cu elaborarea unei scale vizuale analogice
(SVAIP)**

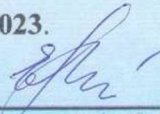
Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

CEMORTAN Maria



Data emiterii 26 Mai 2023.


(Semnătura autorizată)



MINISTERUL SĂNĂȚII,
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 521

data 26 Mai 2023

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele

CEMORTAN Maria

(autorilor & coautorilor)

Pentru inovația

**Aprecierea intensității pruritului cutanat la femeile cu colestaza
intrahepatică de sarcină cu elaborarea unei scale vizuale analogice (SVAIP)**



Director IMSP IMșiC
dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN

Anexa 8. Acte de implementare

	INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA	Pag. 5 / 6
<p style="text-align: right;">APROB Prorector pentru activitate de cercetare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM academician al ASM, prof. univ., dr. hab. șt. med. Stanislav GROPPA 2022</p> <p style="text-align: center;">ACTUL nr. 75 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-didactic)</p> <p>1. Denumirea ofertei pentru implementare: <i>Aprecierea nivelului indicelui raportului aspartataminotransferazei la trombocite (APRI) la gestantele cu colestaza intrahepatică de sarcină</i></p> <p>2. Autor: CEMORTAN Maria, studenta doctorandă</p> <p>3. Numărul inovației: <i>Nr. 5952 din 30 septembrie 2022</i></p> <p>4. Unde și când a fost implementată: Propunerea a fost utilizată în studiul „Diagnosticul și evoluția gravidității și nașterii la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină”, realizat la Disciplina de Obstetrică și ginecologie, Departamentul Obstetrică și ginecologie în secția ”Terapia sarcinii” IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada anilor 2020-2022.</p> <p>5. Rezultatul implementării: A fost obținut instrumentul pentru identificarea nivelului indicelui raportului aspartataminotransferazei la trombocite (APRI) la gestantele cu colestaza intrahepatică de sarcină.</p> <p>6. Eficacitatea implementării: Instrumentul elaborat poate fi utilizat de cercetătorii științifici și medici practicieni pentru aprecierea nivelului indicelui raportului aspartataminotransferazei la trombocite (APRI) la gestantele cu colestaza intrahepatică de sarcină, pentru a contribui la evidențierea gestantelor cu modificările în nivelul acestui marker. Metoda este utilă din motiv că actualmente lipsesc alte metodele de evaluare nivelului APRI din rândul femeilor cu colestaza gravidarum.</p> <p>7. Obiecții/propuneri: Impactul implementării se datorează evidențierii gestantelor, sarcina cărora s-a complicat cu colestaza intrahepatică de sarcină, care au modificările nivelului markerului APRI, care în rândul său pot corela cu severitatea patologiei cercetate, prezintă un risc sporit de complicațiile materno-fetale.</p> <p style="text-align: center;"><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i></p> <p>Director IMSP Institutul Mamei și Copilului dr. șt. med., conf. univ. Sergiu GLADUN</p> <p>Șef departament de cercetare, dr. hab. șt. med., conf. univ. Elena RAEVSCHI</p> <p><i>duroza.</i></p>		

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93
MD-2062, mun. Chișinău
Tel. +373 22 52-36-61; fax. 52-11-71
www.mama-copilul.md; e-mail: imcopil@ms.md



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ИМСУ ИмшР)

ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун. Кишинэу,
Тел. + 373 22 52-36-61; факс 52-11-71
www.mama-copilul.md; e-mail: imcopil@ms.md



Director IMSP IMȘIC
dr.șt.med., conf.univ

Sergiu GLADUN

ACTUL DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

- 1. Denumirea propunerii de implementare:** „Aprecierea nivelului indicelui raportului aspartataminotransferazei la trombocite (APRI) la gestantele cu colestaza intrahepatică de sarcină”
- 2. De cine a fost propusă:** CEMORTAN Maria, studenta doctorandă
- 3. Unde a fost implementată:** Centru Perinatalogic al IMSP Institutul Mamei și Copilului
- 4. Anul implementării:** 2020-2022.
- 5. Rezultatul implementării propuse:** A fost obținut instrumentul pentru identificarea nivelului indicelui raportului aspartataminotransferazei la trombocite (APRI) la gestantele cu colestaza intrahepatică de sarcină.
- 6. Eficacitatea implementării propuse:** Instrumentul elaborat poate fi utilizat de cercetătorii științifici și medici practicieni pentru aprecierea indicelui raportului aspartataminotransferazei la trombocite (APRI) la gestantele cu colestaza intrahepatică de sarcină, pentru a contribui la evidențierea gestantelor cu modificările în nivelul acestui marker. Metoda este utilă din motiv că actualmente lipsesc alte metodele de evaluare nivelului APRI din rândul femeilor cu colestaza gravidarum. Impactul implementării se datorează evidențierii gestantelor, sarcina cărora s-a complicat cu colestaza intrahepatică de sarcină, care au modificările nivelului APRI, care în rândul său pot corela cu severitatea patologiei cercetate, prezintă un risc sporit de complicațiile materno-fetale.

Persoana responsabilă de implementare,
IMSP Institutul Mamei și Copilului
Șefa secției Terapiei sarcinii, dr.șt.med

Irina CASTRAVEȚ



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
CONSILIUL MUNICIPAL CHIȘINĂU
DIRECȚIA GENERALĂ ASISTENȚĂ MEDICALĂ ȘI SOCIALĂ
IMSP SCM „GHEORGHE PALADI”

MD 2001, mun. Chișinău, str. Meleștiu, 20; Tel. (373-22) 80-95-00; Fax (373-22) 80-95-32;
Pagina web: www.scml.md, e-mail: scml@ms.md



APROB

Director IMSP SCM „Gheorghe Paladi”
Iu. CRASIUC

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „Aprecierea nivelului indicelui raportului aspartataminotransferazei la trombocite (APRI) la gestantele cu colestaza intrahepatică de sarcină”

2. **De cine a fost propusă:** CEMORTAN Maria, studenta doctorandă

3. **Unde a fost implementată:** Centru Perinatalogic al IMSP SCM ”Gh. Paladi”

4. **Anul implementării:** 2020-2022.

5. **Rezultatul implementării propuse:** A fost obținut instrumentul pentru identificarea nivelului indicelui raportului aspartataminotransferazei la trombocite (APRI) la gestantele cu colestaza intrahepatică de sarcină.

6. **Eficacitatea implementării propuse:** Instrumentul elaborat poate fi utilizat de cercetătorii științifici și medici practicieni pentru aprecierea indicelui raportului aspartataminotransferazei la trombocite (APRI) la gestantele cu colestaza intrahepatică de sarcină, pentru a contribui la evidențierea gestantelor cu modificările în nivelul acestui marker. Metoda este utilă din motiv că actualmente lipsesc alte metodele de evaluare nivelului APRI din rândul femeilor cu colestaza gravidarum. Impactul implementării se datorează evidențierii gestantelor, sarcina cărora s-a complicat cu colestaza intrahepatică de sarcină, care au modificările nivelului APRI, care în rândul său pot corela cu severitatea patologiei cercetate, prezentând un risc sporit de complicațiile materno-fetale.

Persoana responsabilă de implementare,
IMSP SCM „Gheorghe Paladi”

Șefa secției Patologia gravidității și urgențe obstetricale


Viorelia GROSU



APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA
2022

ACTUL nr. 17

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-didactic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: *Aprecierea nivelului seric al vitaminei K (vitamina K1, vitamina K2 (MK-4), vitamina K2 (MK-7)) la gestantele cu colestaza intrahepatică de sarcină.*

2. Autor: CEMORTAN Maria, studenta doctorandă, OSTROFET Constantin dr. șt. med., conf. univ.

3. Numărul inovației Nr. 5895 din 23 martie 2022

4. Unde și când a fost implementată: Propunerea a fost utilizată în studiul „Diagnosticul și evoluția gravidității și nașterii la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină”, realizat la Disciplina de Obstetrică și ginecologie, Departamentul Obstetrică și ginecologie.

5. Rezultatul implementării: A fost obținut instrumentul pentru identificarea existenței și nivelului de hipovitaminoza K printre gestantele cu colestaza intrahepatică de sarcină.

6. Eficacitatea implementării: Instrumentul elaborat poate fi utilizat de cercetătorii științifici și medici practicieni pentru aprecierea nivelului de vitamina K (vitamina K1, vitamina K2 (MK-4), vitamina K2 (MK-7)) la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină, în special cele cu modificările în rezultatele coagulogramei (timpul protrombinic prelungit, creșterea valorilor INR, scăderea nivelului protrombinei după Quick), pentru a contribui la evidențierea gestantelor cu hipovitaminoza K. Metoda este utilă din motiv că actualmente lipsesc alte metodele de evaluare directă a nivelului de vitamina K din rândul femeilor cu colestaza intrahepatică de sarcină. Impactul implementării se datorează evidențierii gestantelor cu nivel scăzut al vitaminei K, ceea ce în rândul său prezintă un risc sporit pentru hemoragiile coagulopatie printre aceste femei.

7. Obiecții/propuneri: Vitamina K este implicată în mecanismul de hemostaza, fiind un pro-factor de coagulare. Așadar, hipovitaminoza K poate induce hemoragii coagulopatie la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină. Astfel, aprecierea nivelului vitaminei K ar permite micșorarea complicațiilor hemoragice, ceea ce influențează semnificativ prognosticul materno-fetal în cazul colestazei intrahepatice de sarcină.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Director IMSP Institutul Mamei și Copilului
dr. șt. med., conf. univ.
Șef departament de cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ



Sergiu GLADUN

Elena RAEVSCHI

OSTROFET

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93
MD-2062, mun. Chișinău
Tel. +373 22 52-36-61; fax. 52-11-71
www.mama-copilul.md; e-mail: imcopil@ms.md



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИмшР)

ул. Бурбиста, 93
MD-2062, мун. Кишинэу,
Тел. + 373 22 52-36-61; факс 52-11-71
www.mama-copilul.md; e-mail: imcopil@ms.md


Director IMSP IMȘIC
dr.șt.med., conf.univ
Sergiu GLADUN

ACTUL DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

- 1. Denumirea propunerii de implementare:** „Aprecierea nivelului seric al vitaminei K (vitamina K1, vitamina K2 (MK-4), vitamina K2 (MK-7)) la gestantele cu colestaza intrahepatică de sarcină.”
- 2. De cine a fost propusă:** CEMORTAN Maria, studenta doctorandă, OSTROFET Constantin dr. șt. med., conf. univ.
- 3. Unde a fost implementată:** Centru Perinatalogic al IMSP Institutul Mamei și Copilului
- 4. Anul implementării:** 2020-2022.
- 5. Rezultatul implementării propuse:** A fost obținut instrumentul pentru identificarea existenței și nivelului de hipovitaminoza K printre gestantele cu colestaza intrahepatică de sarcină.
- 6. Eficacitatea implementării propuse:** Instrumentul elaborat poate fi utilizat de cercetătorii științifici și medici practicieni pentru aprecierea nivelului de vitamina K (vitamina K1, vitamina K2 (MK-4), vitamina K2 (MK-7)) la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină, în special cele cu modificările în rezultatele coagulogramei (timpul protrombincic prelungit, creșterea valorilor INR, scăderea nivelului protrombinei după Quick), pentru a contribui la evidențierea gestantelor cu hipovitaminoza K. Metoda este utilă din motiv că actualmente lipsesc alte metode de evaluare directă a nivelului de vitamina K din rândul femeilor cu colestaza intrahepatică de sarcină. Impactul implementării se datorează evidențierii gestantelor cu nivel scăzut al vitaminei K, ceea ce în rândul său prezintă un risc sporit pentru hemoragiile coagulopatie printre aceste femei.

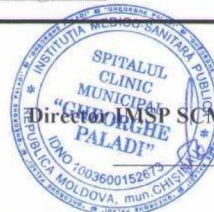
Persoana responsabilă de implementare,
IMSP Institutul Mamei și Copilului
Șefa secției Terapia sarcinii, dr.șt.med

Irina CASTRAVEȚ



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
CONSILIUL MUNICIPAL CHIȘINĂU
DIRECȚIA GENERALĂ ASISTENȚĂ MEDICALĂ ȘI SOCIALĂ
IMSP SCM „GHEORGHE PALADI”

MD 2001, mun. Chișinău, str. Meleștiu, 20; Tel. (373-22) 80-95-00; Fax (373-22) 80-95-32;
Pagina web: www.scm1.md, e-mail: scm1@ms.md



APROB

Director IMSP SCM „Gheorghe Paladi”
Iu. CRASIUC

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „Aprecierea nivelului seric al vitaminei K (vitamina K1, vitamina K2 (MK-4), vitamina K2 (MK-7)) la gestantele cu colestaza intrahepatică de sarcină.”
2. **De cine a fost propusă:** CEMORTAN Maria, studenta doctorandă, OSTROFET Constantin dr. șt. med., conf. univ.
3. **Unde a fost implementată:** Centru Perinatalogic al IMSP SCM ”Gh. Paladi”
4. **Anul implementării:** 2020-2022.
5. **Rezultatul implementării propuse:** A fost obținut instrumentul pentru identificarea existenței și nivelului de hipovitaminoza K printre gestantele cu colestaza intrahepatică de sarcină.
6. **Eficacitatea implementării propuse:** Instrumentul elaborat poate fi utilizat de cercetătorii științifici și medici practicieni pentru aprecierea nivelului de vitamina K (vitamina K1, vitamina K2 (MK-4), vitamina K2 (MK-7)) la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină, în special cele cu modificările în rezultatele coagulogramei (timpul protrombinic prelungit, creșterea valorilor INR, scăderea nivelului protrombinei după Quick), pentru a contribui la evidențierea gestantelor cu hipovitaminoza K. Metoda este utilă din motiv că actualmente lipsesc alte metodele de evaluare directă a nivelului de vitamina K din rândul femeilor cu colestaza intrahepatică de sarcină. Impactul implementării se datorează evidențierii gestantelor cu nivel scăzut al vitaminei K, ceea ce în rândul său prezintă un risc sporit pentru hemoragiile coagulopatie prin aceste femei.

Persoana responsabilă de implementare,
IMSP SCM „Gheorghe Paladi”

Șefa secției Patologia gravidității și urgențe obstetricale

Viorelia GROSU



APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Sșanișlav GROPPA

“16” Mai 2022

ACTUL nr. 18
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-didactic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: *Aprecierea nivelului markerilor hematologici de inflamație (NLR, PLR, MPV, RDW-SD, RDW-CV) la gestantele cu colestaza intrahepatică de sarcină.*

2. Autor: CEMORTAN Maria, studenta doctorandă, OSTROFET Constantin dr. șt. med., conf. univ.

3. Numărul inovației: Nr. 5896 din 08 aprilie 2022

4. Unde și când a fost implementată: Propunerea a fost utilizată în studiul „Diagnosticul și evoluția gravidității și nașterii la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină”, realizat la Disciplina de Obstetrică și ginecologie, Departamentul Obstetrică și ginecologie în secția ”Terapia sarcinii” IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada anilor 2020-2022.

5. Rezultatul implementării: A fost obținut instrumentul pentru identificarea nivelului markerilor hematologici de inflamație (NLR, PLR, MPV, RDW-SD, RDW-CV) la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină.

6. Eficacitatea implementării: Instrumentul elaborat poate fi utilizat de cercetătorii științifici și medici practicieni pentru aprecierea valorilor markerilor hematologici de inflamație (NLR, PLR, MPV, RDW-SD, RDW-CV) la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină, pentru a contribui la evidențierea gestantelor cu modificările în nivelul acestor markeri. Metoda este utilă din motiv că actualmente lipsesc alte metode de evaluare nivelului NLR, PLR, MPV, RDW-SD, RDW-CV din rândul femeilor cu colestaza gravidarum.

7. Obiecții/propuneri: Impactul implementării se datorează evidențierii gestantelor, sarcina cărora s-a complicat cu colestaza intrahepatică de sarcină, care au modificările nivelelor markerilor hematologici de inflamație, care în rândul său pot corela cu severitatea patologiei cercetate, prezintă un risc sporit de complicațiile materno-fetale.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Director IMSP Institutul Mamei și Copilului
dr. șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

Șef departament de cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ

Elena RAEVSCHI

E. Groppa

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93
MD-2062, mun. Chișinău
Tel. +373 22 52-36-61; fax. 52-11-71
www.mama-copilul.md; e-mail: jmccopil@ms.md



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ИМСУ ИмшР)

ул. Бурбиста, 93
MD-2062, мун. Кишинэу,
Тел. + 373 22 52-36-61; факс 52-11-71
www.mama-copilul.md; e-mail: jmccopil@ms.md



ACTUL DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

- 1. Denumirea propunerii de implementare:** „Aprecierea nivelului markerilor hematologici de inflamație (NLR, PLR, MPV, RDW-SD, RDW-CV) la gestantele cu colestaza intrahepatică de sarcină”
- 2. De cine a fost propusă:** CEMORTAN Maria, studenta doctorandă, OSTROFEȚ Constantin dr. șt. med., conf. univ.
- 3. Unde a fost implementată:** Centru Perinatalogic al IMSP Institutul Mamei și Copilului
- 4. Anul implementării:** 2020-2022.
- 5. Rezultatul implementării propuse:** A fost obținut instrumentul pentru identificarea nivelului markerilor hematologici de inflamație (NLR, PLR, MPV, RDW-SD, RDW-CV) la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină.
- 6. Eficacitatea implementării propuse:** Instrumentul elaborat poate fi utilizat de cercetătorii științifici și medici practicieni pentru aprecierea valorilor markerilor hematologici de inflamație (NLR, PLR, MPV, RDW-SD, RDW-CV) la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină, pentru a contribui la evidențierea gestantelor cu modificările în nivelul acestor markeri. Metoda este utilă din motiv că actualmente lipsesc alte metodele de evaluare nivelului NLR, PLR, MPV, RDW-SD, RDW-CV din rândul femeilor cu colestaza gravidarum. Impactul implementării se datorează evidențierii gestantelor, sarcina cărora s-a complicat cu colestaza intrahepatică de sarcină, care au modificările nivelelor markerilor hematologici de inflamație (NLR, PLR, MPV, RDW-SD, RDW-CV), care în rândul său pot corela cu severitatea patologiei cercetate, prezintând un risc sporit de complicațiile materno-fetale.

Persoana responsabilă de implementare,
IMSP Institutul Mamei și Copilului
Șefa secției Terapia sarcinii, dr.șt.med

Irina CASTRAVEȚ



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
CONSILIUL MUNICIPAL CHIȘINĂU
DIRECȚIA GENERALĂ ASISTENȚĂ MEDICALĂ ȘI SOCIALĂ
IMSP SCM „GHEORGHE PALADI”

MD 2001, mun. Chișinău, str. Meleștiu, 20; Tel. (373-22) 80-95-00; Fax (373-22) 80-95-32;
Pagina web: www.scm1.md, e-mail: scm1@ms.md



APROB

Director IMSP SCM „Gheorghe Paladi”
Tu. CRASIUC

ACT DE IMPLEMENTARE

- 1. Denumirea propunerii de implementare:** „Aprecierea nivelului markerilor hematologici de inflamație (NLR, PLR, MPV, RDW-SD, RDW-CV) la gestantele cu colestaza intrahepatică de sarcină”
- 2. De cine a fost propusă:** CEMORTAN Maria, studenta doctorandă, OSTROFET Constantin dr. șt. med., conf. univ.
- 3. Unde a fost implementată:** Centru Perinatalogic al IMSP SCM ”Gh. Paladi”
- 4. Anul implementării:** 2020-2022.
- 5. Rezultatul implementării propuse:** A fost obținut instrumentul pentru identificarea nivelului markerilor hematologici de inflamație (NLR, PLR, MPV, RDW-SD, RDW-CV) la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină.
- 6. Eficacitatea implementării propuse:** Instrumentul elaborat poate fi utilizat de cercetătorii științifici și medici practicieni pentru aprecierea valorilor markerilor hematologici de inflamație (NLR, PLR, MPV, RDW-SD, RDW-CV) la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină, pentru a contribui la evidențierea gestantelor cu modificările în nivelul acestor markeri. Metoda este utilă din motiv că actualmente lipsesc alte metodele de evaluare nivelului NLR, PLR, MPV, RDW-SD, RDW-CV din rândul femeilor cu colestaza gravidarum. Impactul implementării se datorează evidențierii gestantelor, sarcina cărora s-a complicat cu colestaza intrahepatică de sarcină, care au modificările nivelelor markerilor hematologici de inflamație (NLR, PLR, MPV, RDW-SD, RDW-CV), care în rândul său pot corela cu severitatea patologiei cercetate, prezintă un risc sporit de complicațiile materno-fetale.

Persoana responsabilă de implementare,
IMSP SCM „Gheorghe Paladi”

Șefa secției Patologia gravidității și urgențe obstetricale


Viorelia GROSU



APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF "Nicolae Testemițanu" din RM
academician al ASM,
prof. univ. dr. hab. st. med.

Stanislav GROPPA

2023



ACTUL nr. 93
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-didactic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: *Aprecierea intensității pruritului cutanat la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină cu elaborarea unei scale vizuale analogice (SVAIP).*

2. Autor: CEMORTAN Maria, studenta doctorandă.

3. Numărul inovației Nr. 6063 din 26 mai 2023

4. Unde și când a fost implementată: Propunerea a fost utilizată în studiul „Diagnosticul și evoluția gravidității și nașterii la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină”, realizat la Disciplina de Obstetrică și ginecologie, Departamentul Obstetrică și ginecologie.

5. Rezultatul implementării: A fost obținut instrumentul pentru aprecierea intensității pruritului cutanat la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină.

6. Eficacitatea implementării: Instrumentul elaborat poate fi utilizat de cercetătorii științifici și medici practicieni pentru aprecierea intensității pruritului cutanat la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină, pentru a contribui la evidențierea gestantelor cu pruritul cutanat intens. Metoda este utilă din motiv că actualmente lipsesc alte metodele de aprecierea intensității pruritului cutanat la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină.

7. Obiecții/proponeri: Impactul implementării se datorează evidențierii gestantelor, sarcina cărora s-a complicat cu colestaza intrahepatică de sarcină, care prezintă pruritul cutanat intens, care în rândul său pot corela cu severitatea patologiei cercetate, prezentând un risc sporit de complicațiile materno-fetale.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Șef departament de cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ

Elena RAEVSCHI

Director IMSP Institutul Mamei și Copilului
dr. șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93
MD-2062, mun. Chișinău
Tel. +373 22 52-36-61; fax. 52-11-71
www.mama-copilul.md; e-mail: imcopil@ms.md



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛDOVA

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИмИР)

ул. Бурбиста, 93
MD-2062, мун. Кишинэу,
Тел. + 373 22 52-36-61; факс 52-11-71
www.mama-copilul.md; e-mail: imcopil@ms.md



Director IMSP IMȘIC
dr.șt.med., conf.univ

Sergiu GLADUN

ACTUL DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

nr.521 din 26 mai 2023

(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „Aprecierea intensității pruritului cutanat la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină cu elaborarea unei scale vizuale analogice (SVAIP).”

2. **De cine a fost propusă:** CEMORTAN Maria, studenta doctorandă.

3. **Unde a fost implementată:** Centru Perinatalogic al IMSP SCM ”Gh. Paladi”

4. **Anul implementării:** 2020-2023.

5. **Rezultatul implementării propuse:** A fost obținut instrumentul pentru Aprecierea intensității pruritului cutanat la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină.

6. **Eficacitatea implementării propuse:** Instrumentul elaborat poate fi utilizat de cercetătorii științifici și medici practicieni pentru aprecierea intensității pruritului cutanat la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină, pentru a contribui la evidențierea gestantelor cu pruritul cutanat intens. Metoda este utilă din motiv că actualmente lipsesc alte metodele de aprecierea intensității pruritului cutanat din rândul femeilor cu colestaza gravidarum. Impactul implementării se datorează evidențierii gestantelor, sarcina cărora s-a complicat cu colestaza intrahepatică de sarcină, care prezintă pruritul cutanat intens, care în rândul său pot corela cu severitatea patologiei cercetate, prezintă un risc sporit de complicațiile materno-fetale.

Persoana responsabilă de implementare,
IMSP Institutul Mamei și Copilului
Șefa secției Terapia sarcinii, dr.șt.med

Irina CASTRAVET



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
CONSILIUL MUNICIPAL CHIȘINĂU
DIRECȚIA GENERALĂ ASISTENȚĂ MEDICALĂ ȘI SOCIALĂ
IMSP SCM „GHEORGHE PALADI”

MD 2001, mun. Chișinău, str. Meleștiu, 20; Tel. (373-22) 80-95-00; Fax (373-22) 80-95-32;
Pagina web: www.scm1.md, e-mail: scm1@ms.md



APROB

Director IMSP SCM „Gheorghe Paladi”

L. MIHALCEAN

ACT DE IMPLEMENTARE

- Denumirea propunerii de implementare:** „Aprecierea intensității pruritului cutanat la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină cu elaborarea unei scale vizuale analogice (SVAIP).”
- De cine a fost propusă:** CEMORTAN Maria, studenta doctorandă.
- Unde a fost implementată:** Centru Perinatalogic al IMSP SCM ”Gh. Paladi”
- Anul implementării:** 2020-2023.
- Rezultatul implementării propuse:** A fost obținut instrumentul pentru Aprecierea intensității pruritului cutanat la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină.
- Eficacitatea implementării propuse:** Instrumentul elaborat poate fi utilizat de cercetătorii științifici și medici practicieni pentru aprecierea intensității pruritului cutanat la femeile cu colestaza intrahepatică de sarcină, pentru a contribui la evidențierea gestantelor cu pruritul cutanat intens. Metoda este utilă din motiv că actualmente lipsesc alte metodele de aprecierea intensității pruritului cutanat din rândul femeilor cu colestaza gravidarum. Impactul implementării se datorează evidențierii gestantelor, sarcina cărora s-a complicat cu colestaza intrahepatică de sarcină, care prezintă pruritul cutanat intens, care în rândul său pot corela cu severitatea patologiei cercetate, prezentând un risc sporit de complicațiile materno-fetale.

Persoana responsabilă de implementare,

IMSP SCM „Gheorghe Paladi”
Șefa secției Patologia gravidității
și urgențe obstetricale

Violeta GROSU

Anexa 9. Adeverințe privind înscrierea obiectelor dreptului de autor și ale drepturilor conexe

REPUBLICA MOLDOVA
Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

ADEVERINȚĂ
privind înscrierea obiectelor
dreptului de autor și ale drepturilor conexe

SERIA OȘ NR. 7553
DIN 28.06.2023

eliberată în temeiul Legii nr. 230/2022 privind dreptul de autor
și drepturile conexe, prin care se confirmă înscrierea obiectului de pe verso
în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe

Director general

CHIȘINĂU





REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

ADEVERINȚĂ

privind înscrierea obiectelor
dreptului de autor și ale drepturilor conexe

SERIA OȘ NR. 7555

DIN 28.06.2023

eliberată în temeiul Legii nr. 230/2022 privind dreptul de autor
și drepturile conexe, prin care se confirmă înscrierea obiectului de pe verso
în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



Director general

CHIȘINĂU





ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

117997, г. Москва,
Ул. Академика Опарина, д.4

Тел.: (495) 438-7287
Тел/факс: (495) 438-9429

17 сентября 20 г. № 22-1/85

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

117997, г. Москва,
Ул. Академика Опарина, д.4

Тел/факс: (495) 438-9429

Государственный Университет
Медицины и Фармации
имени «Николае Тестемицану»
г. Кишинев, Республика Молдова



Настоящим письмом подтверждается участие **Чемортан Марии Ивановны**, докторант, Департамент Акушерства и гинекологии Государственный Университет Медицины и Фармации имени «Николае Тестемицану», г. Кишинев, Республика Молдова, в качестве докладчика в рамках XXI Всероссийского Научно-образовательного форума «Мать и Дитя - 2020», доклад «Функциональные пробы печени и перинатальные исходы у женщин с внутрпеченочным холестаазом беременных».



Президент РОАГ,
академик РАН



В.Н. Серов

В.Н. Серов



CERTIFICAT DE APRECIERE

Cemortan Maria

A participat în calitate de **lector** la
Conferința Națională Zilele Medicale „Vasile Dobrovici”

Președinte SOGR
 Prof. Dr. Radu Vlădăreanu



Președinte Conferință
 Prof. Dr. Demetra Socolov

Evenimentul a fost acreditat cu 12 puncte EMC de către Colegiul Medicilor din România prin adresa 8119 / 02.II.2020
 și 8 puncte EMC de către Ordinul Asistenților Medicali Generaliști, Moașelor și Asistenților Medicali din România prin adresa 304 / II.II.2020



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

CERTIFICAT

Se acordă

Maria Cemortan

pentru participare la

CONGRESUL
CONSACRAT ANIVERSĂRII A 75-A
DE LA FONDAREA USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU”



Chișinău, Republica Moldova

Rector

E. Ceban

Emil Ceban,

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
președinte al Comitetului
organizatoric al Congresului

Prorector pentru activitate
de cercetare

S. Groppa

Stanislav Groppa,

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al AȘM,
președinte al Biroului Comitetului
științific al Congresului

Seria MMX Cod XX Nr. 12586

Manifestarea a fost cuantificată cu 30 de credite de educație medicală continuă,
conform Dispoziției nr. 461d din 12.10.2020 a Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al RM.

17th International
and 59th Polish Conference

JUVENES PRO MEDICINA 2021

Lodz, Poland
14th-16th May 2021



Certificate

CERTIFICATE

for the oral presentation entitled
*ASSESSMENT OF VITAMIN K
LEVEL IN THE WOMEN WITH
INTRAHEPATIC CHOLESTASIS
OF PREGNACY*

prepared by

Cemortan Maria

and presented by

Cemortan Maria

during the *PhD Session* at the
**17th International and 59th
Polish Juvenes Pro Medicina
Conference**

Supervisor of the Students'
Scientific Association

Chairman of the Students'
Scientific Association




Congresul pentru Studenți și Tineri Medici

CERTIFICAT DE PARTICIPARE

SE ACORDĂ


Cemortan Maria

Pentru participarea în cadrul celei de-a III-a ediții a Congresului Național pentru Studenți și Tineri Medici KronMed, în perioada 25-28 Noiembrie 2021, în calitate de *Participant ACTIV*


Prof. Univ. Dr. Habil. Med.
Marius MOGA

DECANUL FACULTĂȚII DE MEDICINĂ
PREȘEDINTE ONORIFIC AL CONGRESULUI KRONMED




Aurelia-Alexandra COLCERIU

PREȘEDINTELE CONGRESULUI
KRONMED 2021



Twins 2021

The Joint 5th World Congress on
Twin Pregnancy
a Global Perspective

& The 17th Congress of the
International Society
Twin Studies (ISTS)

4th 6th
JUNE 2021

LIVE ONLINE CONGRESS

Certificate Poster Presentation

This is to certify that the abstract entitled

PERINATAL OUTCOMES IN TWIN VS. SINGLETON PREGNANCIES IN RELATION TO INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY



Authors

Maria Cemortan, Corina Iliadi-Tulbure

has been presented by

Maria Cemortan

Twins

The Joint 5th World Congress on Twin Pregnancy a Global Perspective
& The 17th Congress of the International Society Twin Studies (ISTS)

4th - 6th JUNE 2021

Prof. Gian Carlo Di Renzo

Prof. Jeffrey Craig

Prof. Asma Khalil

Dr. Ruben Quintero





EUROPEAN ASSOCIATION OF
PERINATAL MEDICINE

**XXVIII EUROPEAN CONGRESS
OF PERINATAL MEDICINE**
22 - 25 JUNE | 2022
UNIVERSITY OF LISBON



ecpmcongress.eu

Oral Presentation Certificate

This is to certify that the abstract entitled
PERINATAL OUTCOMES IN WOMEN WITH INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY

Authors

Maria Cemortan

has been presented by

Maria Cemortan

XXVIII EUROPEAN CONGRESS OF PERINATAL MEDICINE
22-25 JUNE | 2022 | LISBON PORTUGAL

Diogo Ayres-de-Campos
Congress President



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA



CERTIFICAT

Se acordă

Maria Cemortan

pentru participare la

CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ ANUALĂ
CERCETAREA ÎN BIOMEDICINĂ ȘI SĂNĂTATE:
CALITATE, EXCELENȚĂ ȘI PERFORMANȚĂ



HR EXCELLENCE IN RESEARCH



Rector

E. Ceban

Emil Ceban,

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
președinte al Comitetului
organizatoric al Conferinței

Prorector pentru activitate
de cercetare

S. Groppa

Stanislav Groppa,

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al AȘM,
președinte al Biroului Comitetului
științific al Conferinței



Poster Presentation Certificate

This is to certify that the abstract entitled

POST-PARTUM BLOOD LOSS IN WOMEN WITH INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY

Authors

CEMORTAN MARIA

has been presented as E-Poster

7TH EDITION BIRTH
Clinical Challenges in Labor and Delivery

7-10 December 2022 | Milan ITALY

Prof. Gian Carlo Di Renzo
Congress President

Prof. Roberto Romero
Congress President



MINISTERUL
EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII



Academia
de Științe
a Moldovei



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMITANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA



Diploma of SILVER MEDAL

INTERNATIONAL EXHIBITION OF INNOVATION AND TECHNOLOGY TRANSFER

EXCELLENT IDEA -2022, 1-st edition

Is awarded to **CEMORTAN Maria, OSTROFETŢ Constantin**

For inovation **Assessment of serum vitamin K levels (vitamin K1, vitamin K2 (MK-4), vitamin K2 (MK-7)) in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy**

President of Jury

Profesor doctor **ISTUDOR Nicolae**

President of Organization Commite

Correspondent Member of ASM, Habilitation in economics, Professor **STRATAN Alexandru**

CHISINAU – REPUBLIC OF MOLDOVA

23 SEPTEMBER 2022



EUROINVENT

EUROPEAN EXHIBITION OF CREATIVITY AND INNOVATION

IASI - ROMÂNIA



under the patronage of



MINISTERUL CERCETĂRII, INOVĂRII ȘI DIGITALIZĂRII

15^{EDITION}

DIPLOMA GOLD MEDAL 2023

is awarded to:

Assessment of serum vitamin K levels (vitamin K1, vitamin K2 (MK-4), vitamin K2 (MK-7)) in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy

Cemortan Maria, Ostrofet Constantin

President of International Jury
Prof.Dr.Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH

President of Scientific Committee
Prof. Dr. Ion SANDU

May 13, 2023



Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Cemortan Maria

Semnătura *Cemortan*

Data *02.10.2023*

Declaration on accountability

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Cemortan Maria

Signature *Cemortan*

Date *02.10.2023*

Déclaration sur la responsabilité

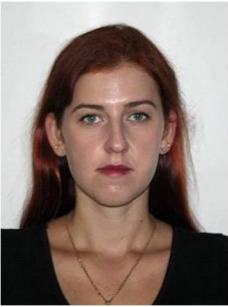
Je déclare la responsabilité personnelle que les informations présentées dans cette thèse sont le résultat de mes propres recherches et réalisations scientifiques. Je me rends compte que, sinon, en subiront les conséquences conformément à la loi.

Cemortan Maria

Signature *Cemortan*

Date *02.10.2023*

CV-ul AUTORULUI

Informații personale	<p>Cemortan Maria</p> <p>Data nașterii: 19.12.1990</p> <p>Tel. Mobil: +373 69 67 24 25</p> <p>E-mail: mariacemortan@yahoo.com</p> 
Educație și formare	<p><u>2019 – prezent</u> Studii doctorale: Departamentul <i>Obstetrică și Ginecologie</i>, USMF Nicolae Testemițanu, Chișinău (Republica Moldova)</p> <p><u>2015–2019</u> Rezidențiat în obstetrică și ginecologie: USMF Nicolae Testemițanu, Chișinău (Republica Moldova)</p> <p><u>2017–2019</u> Masterat în dreptul penal: Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău (Republica Moldova)</p> <p><u>2009–2015</u> Medicină generală: USMF Nicolae Testemițanu, Chișinău (Republica Moldova)</p>
Participare la conferințe naționale și internaționale	<p>✓ <u>internaționale</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cemortan M. Функциональные пробы печени и перинатальные исходы у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных. XXI Всероссийский образовательный форум "Мать и Дитя – 2020". Moscova, Federația Rusă, 28-30 septembrie 2020. • Cemortan M. Explorarea funcțională a ficatului și evoluția nașterii la femeile cu coleastă intrahepatică de sarcină. Conferința națională Zilele Medicale <i>Vasile Dobrovici</i>. Iași, România, 26-28 noiembrie 2020. • Cemortan M. Assessment of vitamin K level in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. 17th International and 59th Polish Conference Juvenes Pro Medicina 2021. Lodz, Polonia, 14-16 mai 2021. • Cemortan M. Aprecierea nivelului de vitamină K la femei cu coleastă întrehepatică de sarcină. Congresul Național pentru Studenți și Tineri Medici <i>KronMed</i>. Brașov, România, 25-28 noiembrie 2021. • Cemortan M. Assessment of itching intensity in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. International Congress For Students, Young Doctors And Pharmacists <i>MARISIENSIS</i>. Târgu Mureș, România, 4–8 mai 2022. • Cemortan M. Perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. XXVIII European Congress of Perinatal Medicine. Lisabona, Portugalia, 22-25 iunie 2022.

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>naționale</u> • Cemortan M. Aspectele clinice ale sarcinii și rezultatele perinatale la femeile cu coleastă intrahepatică de sarcină. Conferința Științifică Anuală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie <i>Nicolae Testemițanu</i>. Chișinău, Republica Moldova, 19-21 octombrie 2022. • Cemortan M. Colestaza intrahepatică de sarcină: aspectele clinice și de tratament. Consfăturile comune ale medicilor obstetricieni-ginecologi, neonatologi, pediatri. Chișinău, Republica Moldova, 28 octombrie 2022.
<p>Lucrări științifice și științifico-metodice publicate</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Articole în diferite reviste științifice peste hotare</u> ✓ articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale • Cemortan M.; Sagaidac I. Clinical course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: <i>Акушерство и гинекология</i>. 2021, nr. 5, pp. 94-99. ISSN 0300-9092. DOI: https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.94-99 • Cemortan M.; Sagaidac I; Cernetchi O. Assessment of vitamin K levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: <i>BMC Pregnancy and Childbirth</i>. 2022, nr. 1(22), pp. 1-6. ISSN 1471-2393. DOI: https://doi.org/10.1186/s12884-022-04875-w (IF 3.8) • Cemortan M.; Stavinskaia L.; Sagaidac I.; Cernetchi O. Early onset of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case report. In: <i>Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases</i>. 2022, nr. 1(31), pp. 145-146. ISSN 1841-8724. DOI: https://doi.org/10.15403/jgld-4178 (IF 2.25) • Iliadi-Tulbure C.; Cemortan M.; Bubulici C.; Botnari-Gutu M.; Cernetchi O. Congenital thrombophilia associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. A case report. In: <i>Folia Medica</i>. 2022, nr. 4(64), pp. 688-692. ISSN 0204-8043. DOI: https://doi.org/10.3897/folmed.64.e65939 (IF 0.54) • Cemortan M., Sagaidac I., Cernetchi O., Ostrofet C. Assessment of clinical symptoms in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: <i>Arch. Balk. Med. Union</i>. 2022, nr. 57(3), pp. 238-243. DOI: https://doi.org/10.31688/ABMU.2022.57.3.03 (IF 0.3) ✓ articole în reviste din străinătate recenzate • Cemortan M.; Cernetchi O. The role of vitamin K during pregnancy – a literature review. In: <i>Romanian Medical Journal</i>. 2021, nr. 68(4), pp. 454-460. DOI: https://doi.org/10.37897/RMJ.2021.4.7 ○ <u>Articole în diferite reviste științifice naționale acreditate</u> ✓ articole în reviste de categoria B • Cernetchi O.; Cemortan M.; Sagaidac I. Etiopatogenia complicațiilor materno-fetale ale colestezei intrahepatice de sarcină. In: <i>Buletin de perinatologie</i>. 2019, nr. 4(85), pp. 39-44. ISSN 1810-5289. • Cernetchi O.; Cemortan M.; Sagaidac I. Managementul terapeutic al colestezei intrahepatice de sarcină. In: <i>Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”</i>. 2019, nr. 3(54), pp. 40-44. ISSN 1857-0461. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.3525086

	<ul style="list-style-type: none"> • Cemortan M. Particularitățile de diagnostic ale colestazei intrahepatice de sarcină. In: <i>Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale</i>. 2020, nr. 2(66), pp. 155-161. ISSN 1857-0011. • Cemortan M.; Cernetchi O. Assessment of the role of hematological inflammatory markers in the severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: <i>Revista de Științe ale Sănătății din Moldova</i>. 2022, nr. 2(28), pp. 19-24. ISSN 2345-1467. DOI: https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.2.03 ○ Articole în lucrările conferințelor științifice ✓ naționale: • Cemortan M., Sagaidac I., Cernetchi O., Ostrofeț C. Aspectele clinice ale sarcinii, nașterii și rezultatele perinatale la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină. In: <i>Materiale științifice ale Conferinței științifice jubiliare cu participare internațională, dedicate împlinirii a 40 de ani de la fondarea instituției IMSP Institutul Mamei și copilului</i>. 2022, pp. 75-79.
Rezumate/ teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale	<ul style="list-style-type: none"> • Cemortan M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. In: <i>MedEspera International Medical Congress for Students and Young Doctors</i>. Chisinau, Republic of Moldova. 2020, pp. 173-174. ISBN 978-9975-151-11-5. • Чемортан М. Функциональные пробы печени и перинатальные исходы у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных. В: <i>Материалы XXI Всероссийского научно-образовательного форума "Мать и Дитя – 2020"</i>. Москва, Российская Федерация, 2020, сс. 49-50. • Cemortan M. Explorarea funcțională a ficatului și evoluția nașterii la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină. In: <i>Materialele Conferinței naționale Zilele Medicale „Vasile Dobrovici”</i>. România, Iași. 2020, p. 11. • Cemortan M. Rezultatele perinatale la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină. In: <i>Congresul consacrat aniversării a 75 de ani de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”</i>. Chișinău, Republica Moldova. 2020, p. 593. • Cemortan M. Aprecierea nivelului de vitamină K la femei cu colestază întrehepatică de sarcină. In: <i>Materialele Congresului Național pentru Studenți și Tineri Medici KronMed</i>. Brașov, România. 2021, p. 25. • Cemortan M. The role of vitamin K in the pathogenesis of complications of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: <i>XV International Congress on Reproductive Medicine</i>. Moscow, Russian Federation. 2021, pp. 179-180. • Cemortan M. Assessment of vitamin K level in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: <i>The Book of Abstracts of 17th International and 59th Polish Conference Juvenes Pro Medicina 2021</i>. Lodz, Poland. 2021, p. 418. • Cemortan M. Aprecierea rolului markerilor hematologici de inflamație în colestaza intrahepatică de sarcină. In: <i>Materialele Conferinței naționale Zilele Medicale „Vasile Dobrovici”</i>. Iași, România, 2022, p. 14.

	<ul style="list-style-type: none"> • Cemortan M. Assessment of itching intensity in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: <i>Acta Marisiensis Seria Medica. International Congress for Students, Young Doctors and Pharmacists Marisiensis</i>. Târgu Mureș, România. 2022, p. 33. • Чемортан М. Оценка частоты появления редких симптомов у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных. В: <i>Материалы XXIII Всероссийского образовательного форума "Мать и Дитя – 2022"</i>. Москва, Российская Федерация. 2022, сс. 110-111. • Cemortan M. Aspectele clinice ale sarcinii și rezultatele perinatale la femeile cu coleastă intrahepatică de sarcină. In: <i>Culegere de rezumate ale Conferinței Științifice Anuale, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”</i>. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2022, nr. 3(29), p. 10. ISSN 2345-1467.
Participări cu postere la foruri științifice	<ul style="list-style-type: none"> ✓ internaționale: • Cemortan M.; Iliadi-Tulbure C. Perinatal outcomes in twin vs. singleton pregnancies in relation to intrahepatic cholestasis of pregnancy. <i>Twins Congress – the Joint 5th World Congress on Twin Pregnancy – a Global Perspective and the 17th Congress of the International Society on Twins Studies (ISTS)</i>. Beijing, China, 4-6 June 2021. • Cemortan M. Aprecierea rolului markerilor hematologici de inflamație în colestaza intrahepatică de sarcină. <i>Zilele Medicale „Vasile Dobrovici”</i>. Iași, România, 5-7 mai 2022. • Cemortan M. Post-partum blood loss in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. <i>BIRTH Congress, 7-th Edition</i>. Milan, Italy, 7-10 december 2022. ✓ naționale • Cemortan M. Rezultatele perinatale la femeile cu coleastă intrahepatică de sarcină. Congresul consacrat aniversării a 75 de ani de la fondarea USMF <i>Nicolae Testemițanu</i>. Chișinău, Republica Moldova, 20-23 octombrie 2020.
Participare la expoziții naționale și internaționale	<ul style="list-style-type: none"> • Diploma of SILVER MEDAL International Exhibition of Innovation and Technology Transfer <i>EXCELLENT IDEA – 2022</i>, 1-st edition. Cemortan Maria, Ostrofeț Constantin. For inovation <i>Assessment of serum vitamin K levels (vitamin K1, vitamin K2 (MK-4), vitamin K2 (MK-7)) in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy</i>. 2022. • Diploma of GOLD MEDAL European Exhibition of Creativity and Innovation <i>EUROINVENT – 2023</i>, 15-th edition. Cemortan Maria, Ostrofeț Constantin. For inovation <i>Assessment of serum vitamin K levels (vitamin K1, vitamin K2 (MK-4), vitamin K2 (MK-7)) in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy</i>. 2023.
Burse	Bursă de excelență a Guvernului Republicii Moldova pentru anul 2022

Cunoașterea limbilor	Rusă, română, engleză (B2)
Date de contact	Tel. mobil: +373 69 67 24 25 E-mail: mariacemortan@yahoo.com, maria.cemortan@usmf.md Adresa: Chișinău, bul. Dacia 49/2, ap. 38