

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

CATEDRA DE OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

CEMORTAN Maria, STAVINSKAIA Liudmila,
SAGAIAC Irina, CERNEȚCHI Olga

PATOLOGIA HEPATICĂ GESTAȚIONALĂ

Recomandare metodică

Chișinău, 2026

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

CATEDRA DE OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

CEMORTAN Maria, STAVINSKAIA Liudmila,
SAGAI DAC Irina, CERNEȚCHI Olga

PATOLOGIA HEPATICĂ GESTAȚIONALĂ

Recomandare metodică

**Chișinău
Centrul Editorial-Poligrafic Medicina
2026**

CZU: 616.36-002:618.3(076.5)

P 43

Etapele de aprobare:

Examinat și avizat în cadrul ședinței Catedrei de obstetrică și ginecologie

Proces-verbal nr. 6 din 20.02.26.

Avizat de Comisie științifico-metodică de profil Obstetrică și ginecologie

Proces-verbal nr. 4 din data de 26.05.26.

Aprobat de Consiliul de Management al Calității al USMF „Nicolae Testemițanu”

Proces-verbal nr. 12 din data de 19.06.26.

Autori:

Maria Cemortan – dr. șt. med., asistent universitar, Catedra de obstetrică și ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Liudmila Stavinskaia – dr. șt. med., asistent universitar, Catedra de obstetrică și ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Irina Sagaidac – dr. șt. med., conferențiar universitar, Catedra de obstetrică și ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Olga Cernețchi – dr. hab. șt. med., profesor universitar, Catedra de obstetrică și ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți:

Adela Țurcanu – dr. hab. șt. med., conf. univ., Disciplina de Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Victor Petrov – dr. șt. med., conferențiar cercetător, Laboratorul științific *Obstetrică*, Institutul Mamei și Copilului

Uliana Tabuica – dr. șt. med., conferențiar universitar, Catedra de obstetrică și ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Redactor: Larisa Erșov

Se recomandă spre publicare în calitate de material didactic universitar, destinat procesului de instruire la disciplina *Obstetrică și ginecologie*.

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Patologia hepatică gestațională: Recomandare metodică / Cemortan Maria, Stavinskaia Liudmila, Sagaidac Irina, Cernețchi Olga; Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Obstetrică și Ginecologie. – Chișinău: CEP *Medicina*, 2026. – 53 p.: tab.

Ref. bibliogr.: p. 50-53 (59 tit.). – [50] ex.

ISBN 978-9975-82-510-8.

Text: nemediat.

616.36-002:618.3(076.5)

P 43

ISBN 978-9975-82-510-8

© CEP *Medicina*, 2026

© M.Cemortan, L. Stavinskaia, ș.a., 2026

CUPRINS

Lista abrevierilor.....	4
INTRODUCERE.....	5
Capitolul 1. MODIFICĂRILE ADAPTATIVE ALE SISTEMULUI HEPATOBILIAR ÎN TIMPUL SARCINII.....	8
1.1. Particularitățile fiziologice ale funcției hepatobiliare în sarcină.....	8
1.2. Definirea sindroamelor hepatice utilizate în evaluarea patologiei hepatice în sarcină.....	13
Capitolul 2. PATOLOGIA HEPATICĂ GESTAȚIONALĂ...	16
2.1. Hiperemeza de sarcină (hiperemesis gravidarum).....	17
2.2. Colestaza intrahepatică de sarcină.....	21
2.3. Steatoza acută de sarcină.....	28
2.4. Sindromul HELLP.....	33
Capitolul 3. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL PATOLOGILOR HEPATICE ASOCIATE SARCINII.....	40
Capitolul 4. TESTE PENTRU EVALUAREA CUNOȘTINȚELOR.....	44
Capitolul 5. PROBLEME DE SITUAȚIE/STUDII DE CAZ..	47
ANEXĂ.....	49
Referințe bibliografice.....	50

LISTA ABREVIERILOR

AASLD	– Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Hepatice (American Association for the Study of Liver Diseases)
AcB	– acizi biliari
ALT	– Alaninaminotransferază
AST	– Aspartataminotransferază
ATI	– anestezie și terapie intensivă
BSEP	– pompă de export al sărurilor biliare (Bile Salt Export Pump)
CID	– coagulare intravasculară diseminată
CIS	– colestază intrahepatică de sarcină
CTG	– Cardiotocografie
CYP	– Citocrom
DPPNI	– decolare prematură a placentei normal inserată
DZ	– diabet zaharat
FA	– fosfatază alcalină
GGT	– gama-glutamyltransferază
hCG	– gonadotropină corionică umană (human Corionic Gonadotropin)
HELLP	– hemoliză, enzime hepatice crescute și număr scăzut de trombocite (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets)
HG	– hiperemeză de sarcină (hiperemesis gravidarum)
i/m	– Intramuscular
i/v	– Intravenos
INR	– raport internațional normalizat (International Normalized Ratio)
LCHAD	– 3-hidroxiacil-CoA dehidrogenază cu lanț lung (Long-chain 3-hydroxy-acyl-coenzyme A dehydrogenase)
LDH	– lactat-dehidrogenază
p/r	– per rectum
RCOG	– Colegiul Regal al Obstetricienilor și Ginecologilor (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)
RMN	– rezonanță magnetică nucleară
s/c	– Subcutanat
SAS	– steatoza acută de sarcină
TBG	– globulină de legare a tiroxinei (thyroxine-binding globulin)
TC	– tomografie computerizată
TFH	– teste funcționale hepatice
TP	– timp de protrombină
TPT	– timp parțial de tromboplastină
TSH	– hormon de stimulare tiroidiană (thyroid-stimulating hormone)
UDCA	– acid ursodeoxicolic (Ursodeoxycholic acid)
USG	– Ultrasonografie

INTRODUCERE

Patologia hepatică asociată sarcinii reprezintă un domeniu complex al medicinei materno-fetale, aflat la intersecția dintre obstetrică, hepatologie și terapia intensivă. Afecțiunile hepatice în sarcină se caracterizează prin anumite particularități fiziopatologice și printr-un impact semnificativ asupra sănătății materne și fetale, constituind o cauză importantă de morbiditate și mortalitate perinatală.

Pe parcursul sarcinii, ficatul și sistemul biliar al femeii suferă o serie de modificări fiziologice adaptative, determinate de creșterea concentrațiilor de estrogen și progesteron, de modificările hemodinamice, metabolice și imunologice. Aceste transformări influențează funcțiile hepatice de sinteză, metabolism, excreție și coagulare, fără a genera în mod normal afectare clinică. Totuși, în anumite condiții, aceste adaptări pot exacerba bolile hepatice preexistente sau pot genera afecțiuni hepatice specifice sarcinii, cu potențial evolutiv sever.

Incidența patologiei hepatice gestaționale este estimată la cifra de 3-5% din sarcini [8], însă unele forme, precum steatoza acută de sarcină și sindromul HELLP, pot evolua rapid spre insuficiență hepatică acută și decompensare multiorganică, necesitând intervenție medicală urgentă. Alte forme, cum sunt colestaza intrahepatică de sarcină și hiperemeza de sarcină (hiperemesis gravidarum), au o evoluție mai favorabilă, dar pot determina suferință fetală intrauterină, naștere prematură și recidivă în sarcinile ulterioare.

Clasificarea bolilor hepatice din timpul sarcinii se bazează pe criterii etiologice și clinice, acestea fiind grupate în trei categorii principale [17]:

- *Afecțiuni hepatice specifice sarcinii*, care apar exclusiv în contextul gestațional (hiperemesis gravidarum, colestază intrahepatică de sarcină, steatoza acută de sarcină, sindromul HELLP).
- *Afecțiuni hepatice preexistente sarcinii*: hepatite virale cronice, boli hepatice autoimune, ciroză hepatică, boli hepatice colestatice, tumori hepatice, boala ficatului indusă de consumul de alcool, hepatopatii medicamentoase.

În ultimii ani, creșterea vârstei materne, prevalența obezității, a diabetului și a sindromului metabolic, precum și utilizarea tot mai frecventă a tehnicilor de reproducere asistată, au contribuit la o creștere a incidenței bolilor hepatice în sarcină, impunând o abordare interdisciplinară.

Scopul recomandării metodice

Scopul prezentei recomandări metodice este de a sprijini procesul de predare – învățare – evaluare prin oferirea unui suport metodic pentru lucrările practice și seminarele dedicate patologiei hepatice în sarcină, în vederea optimizării îngrijirii materno-fetale și reducerii morbidității și mortalității asociate acestor patologii.

Recomandarea metodică urmărește să sprijine cadrele medicale din domeniul obstetricii și ginecologiei, hepatologiei, medicinei interne și terapiei intensive în recunoașterea timpurie a semnelor de afectare hepatică și în stabilirea conduitei optime de management în funcție de severitatea afecțiunii și stadiul gestațional al femeii.

Obiectivele recomandării metodice

1. Să ofere informații actualizate privind modificările fiziologice hepatice în sarcina normală și modul în care acestea pot influența interpretarea testelor de laborator.

2. Să descrie criteriile de diagnostic clinic și biochimic pentru principalele afecțiuni hepatice specifice sarcinii (hiperemeza gravidei, colestaza intrahepatică, steatoza acută de sarcină, sindromul HELLP).

3. Să standardizeze abordarea diagnosticului și a terapiei în conformitate cu recomandările internaționale.

4. Să promoveze managementul multidisciplinar al gravidelor cu afectare hepatică, implicând obstetricianul, hepatologul, specialistul ATI etc.

5. Să contribuie la educația medicală continuă a specialiștilor, a medicilor-rezidenți și a personalului medical mediu din domeniu.

6. Să asigure integrarea datelor epidemiologice naționale și a celor internaționale, cu potențial de aplicare în cercetare și sănătatea publică, privind prevenția și monitorizarea patologiei hepatice gestaționale.

Prezenta recomandare metodică este destinată medicilor-rezidenți în obstetrică și ginecologie, precum și medicilor implicați în îngrijirea gravidelor. Recomandarea a fost elaborată în concordanță cu curriculumul

disciplinei *Obstetrică și ginecologie*, având scopul formării și consolidării competențelor profesionale ale medicilor-rezidenți în cadrul programului de studii postuniversitare prin rezidențiat, precum și scopul utilizării în activitatea de perfecționare profesională a medicilor implicați în îngrijirea gravidelor. Materialul a fost structurat în compartimente tematice, care includ elemente de teorie selectivă relevante pentru practica clinică, algoritmi de abordare a diagnosticului și a terapiei, probleme de situație și studii de caz, precum și teste pentru evaluarea și autocontrolul cunoștințelor, fiind conceput ca suport metodic pentru activitățile didactice practice și seminare.

MODIFICĂRILE ADAPTATIVE ALE SISTEMULUI HEPATOBIILIAR ÎN TIMPUL SARCINII

1.1. Particularitățile fiziologice ale funcției hepatobiliare în sarcină

În cursul sarcinii, ficatul și sistemul biliar suferă modificări adaptative semnificative, menite să răspundă cerințelor crescute ale acestei stări biologice. Aceste adaptări, în consecință, pot modifica cursul bolilor hepatice preexistente, unele fiind jugulate, altele exacerbate, în timp ce numeroase afecțiuni nu prezintă schimbări clinice. În plus, există patologii hepatobiliare ce apar doar în contextul sarcinii. Datorită îmbunătățirii managementului patologiilor cronice, utilizării metodelor de reproducere asistată și creșterii vârstei materne, tot mai frecvent întâlnim sarcini la femei cu comorbidități, ceea ce impune o înțelegere aprofundată a modificărilor fiziologice hepatice în sarcină și subliniază necesitatea unei abordări multidisciplinare pentru reducerea riscului materno-fetal [1].

Femeia însărcinată trece printr-o serie de modificări fiziologice complexe, destinate să asigure creșterea și dezvoltarea optimă a fătului. Înțelegerea acestor transformări este esențială pentru a distinge modificările normale de cele patologice, care pot apărea pe parcursul sarcinii.

Sarcina determină o multitudine de adaptări sistemice care vizează optimizarea circulației utero-placentare și a schimburilor gazoase materno-fetale. În anumite cazuri, aceste procese pot depăși rezervele fiziologice ale organismului, ducând la deteriorarea stării de sănătate a gravidei sau la manifestarea unor boli preexistente latente [1]. Când mecanismele de adaptare sunt insuficiente, pot surveni complicații materno-fetale. De aceea, înțelegerea modificărilor hormonale, circulatorii și imunologice care apar în sarcina normală este fundamentală pentru interpretarea corectă a fiziopatologiei afecțiunilor hepatice asociate gestației [1, 2].

Pe parcursul gestației, nivelurile estrogenilor (în special ale estradiolului) și ale progesteronului cresc constant, exercitând efecte directe asupra funcțiilor hepatice – metabolice, de sinteză și de excreție [3]. Sub

influența acestor hormoni, excreția biliară a bromosulfaleinei se reduce în ultimele luni de sarcină, iar clearance-ul anumitor substanțe eliminate prin bilă poate fi parțial diminuat [3]. Starea hiperestrogenică caracteristică sarcinii modifică metabolismul, sinteza și funcțiile excretorii hepatice, determinând apariția telangiectaziilor și a eritemului palmar. Hormonii asociați sarcinii induc activitatea enzimelor hepatice, cum ar fi citocromul P450 (CYP) și izoenzimele CYP2D6 și CYP3A4, prin modificări ale expresiei și ale funcției acestora [1]. Aceste modificări pot influența metabolizarea medicamentelor la gravide. Estrogenul și progesteronul afectează funcția pompelor de export al sărurilor biliare (BSEP), determinând ușoare creșteri ale concentrațiilor serice de acizi biliari (AcB) în timpul sarcinii [1]. Așadar, hormonii sexuali induc relaxarea musculaturii netede a arborelui biliar, ceea ce duce la mărirea volumului vezicii biliare, la scăderea contractilității și predispoziție la formarea nămolului biliar sau la litiază biliară [1].

Creșterea progresivă a concentrațiilor de estrogen și progesteron favorizează vasodilatația periferică și scăderea rezistenței vasculare sistemice [1]. Astfel, expansiunea volumului plasmatic determină un fenomen de hemodiluție, care provoacă scăderea concentrațiilor serice ale proteinelor. În consecință, se pot observa variații fiziologice ale valorilor testelor funcționale hepatice, fără semnificație patologică [3]. Reducerea rezistenței vasculare periferice determină creșterea frecvenței cardiace și a volumului bătaie, ceea ce duce la o majorare cu aproximativ 40% a debitului cardiac și la o creștere cu circa 50% a volumului plasmatic până în trimestrul al treilea de sarcină [1]. Fluxul venos portal hepatic se mărește, de asemenea, în timpul sarcinii [1].

În timpul gestației are loc o modificare globală a răspunsului imun – de la un profil Th1 proinflamator la un profil Th2 antiinflamator [1]. Totuși, sistemul imun este dinamic, adaptându-se în funcție de stadiul de dezvoltare fetală. Estrogenul stimulează expansiunea sistemică a celulelor T reglatoare materno, care inhibă reacțiile imunologice distructive împotriva fătului alogen [1].

În sarcină cresc fibrinogenul și factorii de coagulare I, II, V, VII, VIII, IX și XII, fiind sintetizați în ficat, concomitent cu o scădere a proteinelor S, C, a antitrombinei III și cu o reducere a fibrinolizei [1]. Aceste modificări determină starea fiziologică de hipercoagulabilitate specifică sarcinii.

În acest capitol sunt prezentate modificările clinice și biochimice hepatice, caracteristice sarcinii normale, cu accent pe particularitățile testelor de funcție hepatică și pe importanța lor în diagnosticul diferențial și în managementul bolilor hepatice asociate sarcinii.

Aceste modificări pot fi clasificate, în linii mari, într-o serie de categorii descrise în continuare.

- **Constatări fizice**

În timpul sarcinii, examinarea clinică macroscopică a ficatului rămâne, în general, nemodificată. Totuși, pot fi observate modificări cutanate precum angiomatozele stelate (spider angiomata) și eritemul palmar. Aceste semne fizice sunt mai evidente în a doua jumătate a sarcinii, în special la femeile de rasă caucaziană. Trebuie de menționat că aprecierea acestor manifestări poate fi dificilă din cauza mărimii crescute a uterului, care limitează examinarea clinică. Studiile de rezonanță magnetică (RMN) au arătat că ficatul femeilor își mărește volumul în timpul sarcinii și al lactației, revenind la dimensiunea normală după această perioadă [1, 2, 4].

- **Constatări imagistice**

Ecografia, rezonanța magnetică și elastografia hepatică (FibroScan) sunt considerate investigații sigure în timpul sarcinii [1]. Examinarea prin ecografie abdominală a femeilor gravide evidențiază, de regulă, un arbore biliar normal [2]. Singurele modificări ecografice notabile sunt creșterea volumului vezicular biliar în repaus alimentar și persistența unui volum rezidual majorat după contracție, fenomene considerate fiziologice în sarcina normală [2].

Conform ghidurilor Asociației Americane pentru Studiul Bolilor Hepatice (AASLD), utilizarea substanțelor de contrast pe bază de gadoliniu sau iod nu este recomandată în sarcină, cu excepția situațiilor în care beneficiul de diagnostic este semnificativ și informațiile suplimentare obținute pot influența conduita medicală în timpul sarcinii [1, 5]. Expunerea la radiații în cazul tomografiei computerizate (TC) (10-50 mGy) este mult sub pragul considerat teratogen (>200 mGy) [1, 6]. Prin urmare, dacă valoarea de diagnostic a TC este superioară altor metode, examinarea nu trebuie contraindicată în sarcină [1].

• Constatări de laborator

Majoritatea testelor biochimice hepatice rămân în limite normale în timpul sarcinii, cu câteva excepții importante [2]:

- Fosfataza alcalină (FA) crește semnificativ (până la patru ori peste valoarea normală) în trimestrul al treilea, ca urmare a producerii majorate a izoenzimei placentare.

- O creștere concomitentă a gama-glutamyltransferazei (GGT) împreună cu FA indică, de regulă, un proces patologic, deoarece valorile GGT tind să fie ușor scăzute în sarcina normală.

- Alaninaminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST) și bilirubina totală și liberă rămân, de regulă, în limite normale specifice sarcinii (*tabelul 1*), iar orice creștere a acestora necesită investigații suplimentare. Valorile de referință existente, ajustate pentru populații eterogene, nu sunt încă suficient de precise și necesită evaluări suplimentare și validare [1].

- Fenomenul de hemodiluție, bine cunoscut în sarcină, determină scăderea concentrației serice a albuminei, care devine mai accentuată odată cu progresarea sarcinii.

- Alte modificări de laborator observate frecvent sunt creșterea colesterolului total, a trigliceridelor, a fibrinogenului și a ceruloplasminei, care reflectă adaptările metabolice fiziologice ale sarcinii.

Tabelul 1

Modificări ale markerelor biochimici de laborator în timpul sarcinii fiziologice [1, 7]

Parametru	Femeie care nu e gravidă	Trimestrul I	Trimestrul II	Trimestrul III
Hemoglobină (g/L)	120-150	110-140; reducere*	105-140; reducere*	105-140; reducere*
Leucocite ($\times 10^9/L$)	4-11	6-16; creștere	6-16; creștere	6-16; creștere
Trombocite ($\times 10^9/L$)	150-400	150-400; stabile	150-400; stabile	150-400; stabile
Albumină (g/L)	35-46	28-37; reducere*	28-37; reducere*	28-37; reducere*
Bilirubină ($\mu\text{mol/L}$)	0-17	4-16; stabilă sau redusă	3-16; stabilă sau redusă	3-16; stabilă sau redusă

Aspartataminotransferază (IU/L)	7-40	10-28; stabilă (limita superioară redusă cu 25%)	11-29; stabilă (limita superioară redusă cu ~25%)	11-30; stabilă (limita superioară redusă cu ~25%)
Alaninaminotransferază (IU/L)	0-40	6-32; stabilă (limita superioară redusă cu ~25%)	6-32; stabilă (limita superioară redusă cu ~25%)	6-32; stabilă (limita superioară redusă cu ~25%)
Fosfatază alcalină (IU/L)	30-130	32-100; creștere (de 2-4 ori din trimestrul II) [†]	43-135; creștere (de 2-4 ori din trimestrul II) [†]	133-418; creștere (de 2-4 ori din trimestrul II) [†]
gama-glutamyltransferază (IU/L)	11-50	5-37; stabilă sau redusă [‡]	5-43; stabilă sau redusă [‡]	3-41; stabilă sau redusă [‡]
Acizi biliari (μmol/L)	0-10 (determinare efectuată fără post alimentar)	0-19 (determinare efectuată fără post alimentar); stabili sau ușor crescuți (odată cu avansarea sarcinii)	0-19 (determinare efectuată fără post alimentar); stabili sau ușor crescuți (odată cu avansarea sarcinii)	0-19 (determinare efectuată fără post alimentar); stabili sau ușor crescuți (odată cu avansarea sarcinii)
INR	0,8-1,1	0,8-1,1; stabil	0,8-1,1; stabil	0,8-1,1; stabil
Timp de protrombină (s)	10-12	10-12; stabil	10-2; stabil	10-12; stabil
Alfa-fetoproteină (μg/L)	0-44	Creștere [§]	Creștere [§]	Creștere [§]
Colesterol (mmol/L)	3,5-5	Creștere	Creștere	Creștere
Acid uric (μmol/L)	160-395	Reducere	Reducere	Reducere

Notă. * Reducere datorată efectului de hemodiluție, prin creșterea volumului sanguin matern. [†] Creștere determinată de producția crescută a izoenzimelor placentare sau osoase. [‡] Hormonii sexuali inhibă sinteza hepatică. [§] Creștere produsă de sacul vitelin și de ficatul fetal.

Este important de subliniat că, în prezent, nu există intervale de referință universal standardizate pentru testele funcționale hepatice la gravide. Majoritatea valorilor de referință utilizate în practica clinică provin din populația femeilor care nu sunt gravide sau din studii observaționale limitate, realizate pe cohorte eterogene, cu diferențe semnificative legate de vârstă gestațională, etnie, statusul nutrițional și metodele analitice utilizate. În consecință, se constată o variabilitate interlaborator și inter-populațională considerabilă a limitelor de normalitate raportate pentru parametrii biochimici hepatici. Aceste discrepanțe pot duce atât la subestimarea unor modificări patologice incipiente, cât și la

suprainterpretarea unor variații fiziologice ale sarcinii. Prin urmare, interpretarea testelor hepatice la gravide trebuie realizată în mod contextual, ținând cont de trimestrul de sarcină, dinamica valorilor în timp, tabloul clinic asociat și pragurile de risc validate în ghidurile internaționale, mai degrabă decât de raportarea rigidă la valori absolute de referință.

Înțelegerea modificărilor fiziologice hepatice și biliare din sarcina normală are o importanță clinică majoră pentru interpretarea corectă a analizelor de laborator și pentru diagnosticul diferențial între adaptările fiziologice și patologia hepatică gestațională. Valorile testelor funcționale hepatice pot suferi variații moderate, fără semnificație patologică, iar interpretarea acestora trebuie efectuată în contextul fiziologic al sarcinii.

1.2. Definirea sindroamelor hepatice utilizate în evaluarea patologiei hepatice în sarcină.

În practica medicală, interpretarea modificărilor testelor funcționale hepatice se realizează pe baza unor **patternuri sindromice consacrate**, ce reflectă mecanisme fiziopatologice distincte.

Sindromul citolitic este definit prin afectarea directă a hepatocitelor, cu eliberarea enzimelor intracelulare în circulație, fiind caracterizat biochimic prin creșterea predominantă a transaminazelor (ALT și AST), de regulă de 2–10 ori peste limita superioară a normalului, în timp ce markerii de colestază și de sinteză pot rămâne inițial normali. Acest sindrom este tipic hepatitelor virale, ischemice sau toxice și este frecvent întâlnit și în sarcină în contexte nongestaționale sau asociate preeclampsiei severe [8].

Sindromul colestatic reflectă alterarea formării sau a excreției bilei la nivel hepatocelular sau canalicular și se caracterizează prin creșterea disproporționată a acizilor biliari serici, fosfatazei alcaline și gama-glutamyltransferazei, cu majorări doar moderate ale transaminazelor. În sarcină, acest pattern este esențial pentru diagnosticul colestazei intrahepatice de sarcină, unde acizii biliari reprezintă markerul cel mai sensibil și relevant de prognostic pentru riscul fetal, în timp ce bilirubina poate rămâne normală sau doar ușor crescută [48].

Sindromul hepatopriv (sau **de insuficiență hepatică**) exprimă pierderea capacității ficatului de a-și îndeplini funcțiile de sinteză și homeostazie și este definit prin alterarea markerilor de sinteză hepatică, în special prelungirea timpului de protrombină și creșterea INR, scăderea fibrinogenului și hipoalbuminemia severă, independent de fenomenul de hemodiluție. Spre deosebire de sindromul citolitic, nivelul transaminazelor nu se corelează cu severitatea disfuncției hepatice. În sarcină, acest sindrom este caracteristic afecțiunilor cu potențial vital major, precum steatoza acută de sarcină și formele severe de sindrom HELLP, fiind asociat cu un risc înalt de coagulopatie, encefalopatie hepatică și insuficiență multiorganică [48, 58].

Aceste sindroame reprezintă instrumente conceptuale esențiale pentru interpretarea corectă a modificărilor biochimice hepatice în sarcină, permițând diferențierea adaptărilor fiziologice de patologia hepatică gestațională și orientând rapid conduita de diagnostic și cea terapeutică (*tabelul 2*).

În practică, interpretarea incorectă a testelor hepatice poate conduce fie la subdiagnosticarea bolilor hepatice specifice sarcinii, fie la suprainvestigarea inutilă a pacientelor cu modificări biochimice minore, dar fiziologice. Aceste principii constituie fundamentul pentru recunoașterea timpurie a patologiei hepatice gestaționale și pentru elaborarea unei conduite terapeutice sigure, echilibrate și multidisciplinare, menite să reducă riscurile materno-fetale asociate bolilor hepatice din timpul sarcinii.

Este esențial de subliniat că aceste modificări fiziologice diferă fundamental de cele întâlnite în patologii hepatice specifice sarcinii, precum colestaza intrahepatică de sarcină, preeclampsia cu afectare hepatică sau sindromul HELLP, care vor fi detaliate în capitolele următoare.

Tabelul 2

Patternurile sindromice hepatice și modificările testelor funcționale hepatice în sarcină

Caracteristică	Sarcină fiziologică	Sindrom citolitic	Sindrom colestatic	Sindrom hepatopriv
Mecanism dominant	Adaptare hormonală, hemodiluție, hipercoagulabilitate fiziologică	Leziune hepatocelulară	Afectarea formării sau a excreției bilei	Insuficiență de sinteză hepatică
ALT/AST	Normale sau ușor reduse (limita superioară ↓)	Crescute semnificativ ($\geq 2-10 \times$ de valoarea normală)	Ușor moderate ↑	Variabile, pot fi normale sau ↑
Fosfatază alcalină	↑ fiziologic (izoenzimă placentară)	Normală sau ↑ discret	↑↑ (origine hepatică)	Variabilă
GGT	Normală sau ușor ↓	↑	↑↑	Normală sau ↑
Bilirubină totală	Normală sau ușor ↓	↑ (predominant indirectă sau mixtă)	↑ (predominant directă)	↑
Acizi biliari	Normali sau ușor ↑	Normali	↑↑ semnificativ	↑
Albumină	↓ fiziologic (hemodiluție)	Normală	Normală sau ↓	↓↓ marcat
INR/TP	Normale	Normale	Normale	↑ (coagulopatie)
Fibrinogen	↑	Normal sau ↑	Normal	↓
Manifestări clinice	Asimptomatică	Astenie, durere în hipocondrul drept, greață	Prurit, icter	Encefalopatie, hemoragii
Exemple în sarcină	Sarcină normală	Hepatite virale, ischemice	Colestază intrahepatică de sarcină	Steatoza acută de sarcină, HELLP sever

PATOLOGIA HEPATICĂ GESTAȚIONALĂ

Patologiile hepatice asociate sarcinii reprezintă o grupă heterogenă de afecțiuni cu etiologie, mecanisme patogenice și manifestări clinice diverse, însă având o caracteristică comună: apariția exclusivă în contextul gestațional. Aceste afecțiuni pot afecta semnificativ starea de sănătate a mamei și a fătului, determinând o parte importantă a morbidității și a mortalității materno-fetale la nivel global.

În contextul modificărilor fiziologice hepatice din sarcina normală, recunoașterea timpurie a semnelor de afectare hepatică este esențială pentru stabilirea unui diagnostic corect și instituirea tratamentului adecvat. Evoluția acestor patologii este, de regulă, acută, cu potențial de deteriorare rapidă, necesitând o abordare multidisciplinară.

Patologia hepatică gestațională cuprinde patru entități clinice principale:

1) *hiperemeza de sarcină* (hiperemesis gravidarum), forma severă a grețurilor și a vărsăturilor din primul trimestru, ce poate fi asociat cu citoliză hepatică moderată;

2) *colestaza intrahepatică de sarcină*, caracterizată prin prurit și creșterea acizilor biliari serici, cu risc de suferință fetală;

3) *steatoza acută de sarcină*, o urgență medicală severă cu insuficiență hepatică acută;

4) *sindromul HELLP*, formă particulară de preeclampsie severă complicată cu hemoliză, creșterea transaminazelor și trombocitopenie.

Înțelegerea acestor entități, a mecanismelor lor patogenice și a implicațiilor clinice este indispensabilă pentru diagnosticul corect și oportun, contribuind la optimizarea prognosticului materno-fetal. În acest capitol, pentru lucrările practice și seminare, accentul se va pune pe recunoașterea clinică timpurie, pe criteriile de diagnostic și pe principiile de management.

2.1. Hiperemeza de sarcină (hiperemesis gravidarum)

Hiperemeza de sarcină (în latină – hiperemesis gravidarum) reprezintă o formă severă de greață și vărsături incoercibile ale sarcinii, care determină deshidratare, dezechilibre electrolitice, cetoză și pierdere ponderală de peste 5% din greutatea corporală pregestațională [2, 8]. Aceasta afectează între 0,3% și 3,6% din sarcini și constituie una dintre cele mai frecvente cauze de spitalizare în primul trimestru de gestație [1, 7, 8].

Conform definiției lui Windsor [7], hiperemeza de sarcină este caracterizată prin debut timpuriu al simptomelor (înainte de 16 săptămâni de gestație), greață și/sau vărsături severe, incapacitate de a consuma alimente sau lichide și limitare semnificativă a activităților zilnice. Diagnosticul este clinic și de excludere, fiind necesară eliminarea altor cauze posibile de vărsături persistente, cum ar fi infecțiile gastrointestinale, pancreatita, ulcerul gastric, hepatitele virale sau sarcina molară [2, 8].

Simptomele debutează, de regulă, înainte de săptămâna a 9-a de gestație și dispar spre săptămâna a 20-a, însă la aproximativ 20% din femei pot persista pe toată durata sarcinii [9].

Etiopatogeneză

Etiologia exactă a HG este multifactorială, implicând factori genetici, endocrini, gastrointestinali și metabolici [1, 7].

Rolul gonadotropinei corionice umane (hCG) este central, aceasta fiind un hormon cu structură asemănătoare hormonului de stimulare tiroidiană (TSH), capabil să activeze receptorii tiroidieni și să inducă tireotoxicoză tranzitorie gestațională, prezentă la circa 60% din paciente [1, 10]. Totodată, nivelurile crescute de estrogen stimulează producția hepatică de globulină de legare a tiroxinei (TBG) și reduc tiroxina liberă, provocând greață și vărsături [8].

Studiile recente au identificat implicarea factorului de diferențiere GDF15, o proteină produsă de trofoblast cu acțiune asupra centrului vomei din area postrema, considerată un mediator-cheie în patogeneza bolii [1, 7]. Alte teorii vizează modificările motilității gastrointestinale, infecția cu *Helicobacter pylori*, disfuncția metabolică hepatică și posibila eliberare placentară de citokine proinflamatorii [2, 7].

Printre factorii de risc se numără: vârsta maternă sub 20 de ani, nuliparitatea, obezitatea, diabetul zaharat preexistent, afecțiunile tiroidiene, astmul, tulburările psihice și antecedentele de hiperemeză în sarcinile anterioare [2, 8].

Manifestări clinice

Tabloul clinic este dominat de vărsături repetate și incoercibile, asociate cu scădere ponderală, deshidratare, astenie, hipotonie, tahicardie, hipotensiune și semne cutaneu-mucoase de deshidratare. În formele severe apar alcaloza metabolică hipocloremică, cetoză și tulburări electrolitice (hiponatremie, hipokaliemie, hipomagnezemie), precum și creșterea valorilor ureei și ale creatininei serice [1, 8].

Hiperemeza de sarcină nu este o boală hepatică propriu-zisă, însă schimbări în testele funcționale hepatice (TFH) se observă la aproximativ 40-50% din pacientele spitalizate [11]. Cel mai frecvent se constată creșteri ușoare ale transaminazelor (ALT și AST), de regulă sub 200 UI/L, dar uneori pot atinge valori de până la 250-1.000 UI/L, fără a se asocia cu insuficiența hepatică [1, 2, 7, 8]. În cazuri izolate au fost raportate valori >1.600 UI/L, însă fără evoluție spre insuficiență hepatică acută [7].

Pot apărea creșteri moderate ale amilazei, lipazei și fosfatazei alcaline, hiperbilirubinemie ușoară, precum și icter tranzitoriu în cazuri rare [7]. Aceste anomalii reflectă afectarea hepatocitelor prin înfometare și încetinirea fluxului biliar, mecanisme reversibile după rehidratare [1, 7].

Histologic, biopsiile hepatice efectuate în cazuri selectate au arătat steatoză microveziculară, necroză focală și prezența dopurilor biliare, fără leziuni permanente [7].

Diagnostic

Diagnosticul este clinico-biologic, bazat pe anamneză și excluderea altor cauze de vărsături. Se recomandă următoarele explorări:

- teste hepatice (ALT, AST, bilirubină, fosfatază alcalină);
- ionogramă (Na, K, Cl, Mg);
- uree, creatinină, glucoză, corpi cetonici urinari;
- teste ale funcției tiroidiene (TSH, T4 total, indice T4 liber și T3 liber) și determinarea anticorpilor receptorului TSH (TRAb) trebuie

efectuate la pacientele cu hiperemeză de sarcină care prezintă semne clinice de hipertiroidism [12].

Ecografia abdominală trebuie să arate un ficat cu structură normală, fără dilatații biliare, iar ecografia obstetricală este esențială pentru excluderea sarcinii molare sau multiple [7, 8]. Imagistica prin RMN sau TC nu este indicată, întrucât modificările hepatice sunt tranzitorii [7].

Tratament și conduită clinică

Tratamentul hiperemezei la gravide este suportiv și are drept scop corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice, prevenirea complicațiilor neurologice și reducerea simptomelor digestive [1, 7, 8].

Managementul se poate realiza în regim ambulatoriu, spitalicesc sau de terapie intensivă, în funcție de severitatea simptomelor. Principiile terapeutice sunt următoarele:

1. Rehidratarea intravenoasă cu soluții izotonice și corectarea dezechilibrelor electrolitice (Na, K, Cl, Mg), dacă acestea există.
2. Administrarea profilactică de tiamină (vitamina B₁) tuturor pacientelor cu vărsături prelungite, pentru prevenirea encefalopatiei Wernicke [7].
3. Terapie antiemetică, recomandată în hiperemeza de sarcină [7]:

Linia I

- **Doxilamină + piridoxină (vit. B₆):** 20/20 mg oral seara; doza poate fi crescută prin adăugarea a 10/10 mg dimineața și încă 10/10 mg la prânz, dacă este necesar.
- **Ciclozină:** 50 mg oral, intramuscular sau intravenos la fiecare 8 ore.
- **Proclorperazină:** 5-10 mg oral la fiecare 6-8 ore (sau 3 mg bucal); 12,5 mg i/m sau i/v la 8 ore; 25 mg per rectum o dată pe zi.
- **Prometazină:** 12,5-25 mg oral, i/m, i/v sau p/r la fiecare 4-8 ore.
- **Clorpromazină:** 10-25 mg oral, i/m sau i/v la fiecare 4-6 ore sau 50-100 mg p/r la 6-8 ore.

Linia a II-a

- **Metoclopramid:** 5-10 mg oral, i/v, i/m sau subcutanat la fiecare 8 ore.

- **Domperidonă:** 10 mg oral la fiecare 8 ore sau 30-60 mg p/r la fiecare 8 ore.
- **Ondansetron:** 4-8 mg oral la fiecare 6-8 ore sau 8 mg i/v perfuzat lent (timp de 15 minute) la fiecare 12 ore.

NB! Femeile care utilizează ondansetron pot necesita administrarea de laxative dacă apare constipația.

Linia a III-a

• **Prednisolon:** 40-50 mg oral zilnic, cu reducerea treptată a dozei până la atingerea celei mai mici doze de întreținere care controlează simptomele.

NB! Corticosteroizii trebuie rezervați cazurilor în care tratamentele standard au eșuat; la inițiere, se administrează în asociere cu antiemeticele deja prescrise. Femeile aflate la tratament corticosteroid trebuie monitorizate pentru tensiune arterială și screening pentru diabetul zaharat (DZ).

4. Suport nutrițional – alimentație fracționată, bogată în carbohidrați; în cazurile severe, este posibilă nutriția enterală (prin sondă nazojejunală) sau, în cazuri rare, nutriția parenterală totală [1, 8].
5. Profilaxia trombozei venoase cu heparine cu greutate moleculară mică se va iniția și va continua pe toată durata hiperemezei, conform Protocolului Clinic Național 447 *Tromboprofilaxia în timpul sarcinii, nașterii și post-partum* [7, 13].

Complicații [2, 14]

Complicațiile severe sunt rare, însă HG netratată poate genera consecințe majore:

- aritmii cardiace datorate tulburărilor electrolitice,
- tromboză venoasă profundă secundară deshidratării,
- encefalopatie Wernicke prin deficit de tiamină,
- mielinoliză centrală pontină în context de hiponatremie,
- deficit de vitamina K cu risc de coagulopatie.

De asemenea, pot apărea: ruptură esofagiană (sindromul Boerhaave), hemoragii retiniene și pneumomediastin spontan în formele extreme [2].

Prognostic și implicații obstetrice

Prognosticul este în general favorabil, dacă diagnosticul și tratamentul sunt instituite devreme [1, 2, 8]. Funcțiile hepatice revin la normal odată cu rehidratarea și reducerea vărsăturilor [7, 8].

Complicațiile fetale posibile includ prematuritatea, greutatea mică la naștere și restricția de creștere intrauterină [7]. Studii recente au arătat o posibilă asociere între HG severă și un risc crescut de tulburări de neurodezvoltare (inclusiv tulburări din spectrul autist) la descendenți [7].

Hiperemeza de sarcină nu lasă, de regulă, sechele hepatice materne, însă prezintă un risc semnificativ de recurență în sarcinile ulterioare [2].

2.2. Colestaza intrahepatică de sarcină

Colestaza intrahepatică de sarcină (CIS) este o afecțiune hepatică specifică gestației, caracterizată prin prurit intens (în special palmaro-planar) și creșterea concentrațiilor serice de acizi biliari, apărută de regulă în trimestrul al III-lea [7, 15, 16, 17]. **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Epidemiologie

Incidența variază semnificativ: 0,1-0,3% în America de Nord, 1-3% în Europa de Nord și până la 6% în America Latină, cu valori extreme ($\approx 27\%$) la populațiile mapuche din Chile [17]. În populația globală, incidența raportată constituie aproximativ 0,5-1,0% din totalul sarcinilor [19].

Etiopatogeneză

Patogeneza este multifactorială, implicând interacțiunea dintre factorii genetici, hormonal și de mediu:

- mutații heterozigote în ABCB4 (MDR3), ABCB11 (BSEP), ATP8B1 sau NR1H4 (FXR), ce reduc excreția acizilor biliari [7, 15, 16];
- estrogenii și metabolizii sulfatați ai progesteronului inhibă pompa BSEP și receptorul FXR [20];
- factori de mediu: deficit de seleniu și de vitamină D, sarcina în sezonul rece [21].

În CIS, mutațiile și reglarea transportorilor biliari (în special BSEP/ABCB11 și MDR3/ABCB4) duc la colestază canaliculară, cu acumularea acizilor biliari în hepatocite și în circulația maternă. Biopsiile hepatice descriu tipic dopuri de bilă în canaliculi și colestază centrilobulară, fără fibroză, ceea ce confirmă retenția intrahepatică a acizilor biliari (AcB) [20, 22]. Concentrațiile materne crescute de AcB se reflectă în mod direct în compartimentul fetal: mai multe studii au demonstrat o corelație semnificativă între acizii biliari materni și cei din sângele de cordon, respectiv din lichidul amniotic, ceea ce confirmă transferul lor transplacentar [23, 24, 25]. În modele murine cu deficit de transportor biliar matern, acumularea excesivă a AcB în spațiul fetoplacentar a fost asociată cu moarte neonatală prematură, fiind o dovadă experimentală suplimentară că modificarea fluxului biliar matern modifică direct expunerea fetală la acizi biliari [26].

La nivelul cordului fetal, acizii biliari exercită efecte cardiotoxice directe: studii pe cardiomiocite neonatale au arătat că taurocolatul și alți AcB, în concentrații similare cu cele observate în CIS severă, modifică frecvența și forța contracțiilor, induc tulburări de ritm și alterează homeostazia calciului prin activarea receptorilor muscarinici și a TGR5, ceea ce susține ipoteza aritmogenă a acizilor biliari [27]. În paralel, experimente pe vase placentare umane au arătat că AcB determină vasoconstricție a venelor plăcii coriale și reduc vasodilatația NO-dependentă, ceea ce se traduce printr-un efect vasospastic asupra circulației uteroplacentare [20]. În ansamblu, aceste date susțin conceptul că retenția intrahepatică de acizi biliari la mamă, cu trecerea lor transplacentară, generează un mediu fetoplacentar toxic, cu efect cardiotoxic și vasospastic, ce contribuie la riscul de hipoxie acută și moarte fetală intrauterină în colestaza severă de sarcină [23, 25].

Manifestările clinice

Pruritul cutanat este simptomul principal al CIS, debutând frecvent în trimestrul III și dispărând rapid după naștere [28]. În populația generală, pruritul în sarcină apare în 23-25% din cazuri, iar la femeile cu boli hepatice care nu sunt gravide, prevalența poate ajunge la 40% [29].

În CIS, pruritul apare tipic pe palme și tălpi, fără erupții cutanate specifice [30]. Majoritatea pacienților acuză agravarea nocturnă a simptomului, ceea ce duce frecvent la insomnie și afectarea calității vieții [28]. Pruritul poate preceda sau urma modificările testelor hepatice, sugerând eterogenitatea bolii [29].

Icterul este rar în CIS, fiind raportat la 1-25% dintre paciente, cu variații mari între studii [31]. Atunci când apare, nivelurile bilirubinei sunt, de regulă, moderate și rareori depășesc 100 $\mu\text{mol/L}$ [32]. Spre deosebire de prurit, icterul nu se agravează odată cu evoluția sarcinii și debutează cu 1-4 săptămâni mai târziu [33]. Simptome precum anorexia, slăbiciunea, durerea abdominală sau modificările tranzitului (steatoree, scaune decolorate, urină brună) pot apărea, dar sunt rare [31]. Steatoreea este considerată un posibil factor de risc pentru hemoragie post-partum prin deficit de vitamină K, însă datele actuale sunt limitate [34, 35].

Diagnostic

Diagnosticul colestazei intrahepatice de sarcină este unul de finețe, deoarece sarcina fiziologică este însoțită de modificări anatomice și metabolice hepatice, iar o parte din TFH pot fi ușor modificate fără patologie hepatică propriu-zisă.

Actualmente, acizii biliari serici constituie markerul biochimic principal pentru diagnosticul și monitorizarea CIS. În practica curentă se utilizează, în general, o limită superioară a normalului de 10 $\mu\text{mol/l}$, unele surse sugerând pragul de 19 $\mu\text{mol/l}$, ceea ce reflectă variabilitatea valorilor de referință raportate în studii [36, 37]. De regulă, CIS este clasificată în forme ușoare (10-39 $\mu\text{mol/l}$) și forme severe (≥ 40 $\mu\text{mol/l}$), iar o clasificare de alternativă distinge formele ușoare (19-39 $\mu\text{mol/l}$), moderate (40-99 $\mu\text{mol/l}$) și severe (≥ 100 $\mu\text{mol/l}$), praguri importante pentru aprecierea riscului obstetrical și decizia privind momentul nașterii [20, 36, 38].

Bilirubina totală este mai scăzută la gravidele sănătoase, iar valori crescute se descriu doar la aproximativ 10-25% din pacientele cu CIS, uneori fiind unicul marker de laborator modificat [20]. GGT scade fiziologic, iar FA crește datorită izoenzimei placentare; creșterea concomitentă a FA și GGT sugerează afectarea canaliculelor biliare, însă

în CIS valorile GGT și FA se pot modifica doar moderat [39]. Transaminazele (ALT, AST) sunt frecvent crescute în CIS, putând preceda cu 1-2 săptămâni creșterea acizilor biliari, majorându-se până la 25 de ori peste valorile de referință în circa 85% din cazuri [20]. Raportul AST/ALT (coeficientul de Ritis) poate reflecta severitatea leziunii hepatice, dar în CIS asocierea acestuia cu prognosticul este insuficient studiată și trebuie interpretat numai în contextul altor TFH [42]. În ceea ce privește alți markeri biochimici, APRI (AST to Platelet Ratio Index) și scorul FIB-4 au fost propuse ca instrumente neinvazive pentru aprecierea afectării hepatice și a riscului de complicații, însă cu valoare discutabilă pentru aplicarea în aprecierea severității patologiei cercetate [22].

Diagnosticul de CIS rămâne unul de excludere, fiind stabilit în prezența pruritului, a modificărilor TFH și/sau a acizilor biliari crescuți, după excluderea altor cauze probabile [36]. Ghidul Colegiului Regal al Obstetricienilor și Ginecologilor (RCOG) și alte recomandări internaționale indică evaluarea repetată săptămânală a TFH și a acizilor biliari la pacientele cu CIS, dat fiind riscul de creștere rapidă a acestora în trimestrul III, precum și reevaluarea la 1-2 săptămâni în cazul pruritului cu TFH inițial normale [36].

Alți parametri de laborator (markerii de coagulare și statutul vitaminei K) și markerii hematologici de inflamație pot furniza informații suplimentare, dar nu sunt esențiali pentru diagnosticul de rutină al CIS. Prelungirea timpului de protrombină și creșterea INR pot reflecta atât afectarea sintezei hepatice, cât și un eventual deficit de vitamină K, provocat de malabsorbția lipidelor în formele cu steatoză, situație în care se poate impune suplimentarea vitaminei K pentru prevenirea hemoragiilor [34, 35]. Markerii hematologici de inflamație (CRP, NLR, PLR, MPV, RDW) au prezentat valori contradictorii în CIS și, deocamdată, nu pot fi recomandați ca instrumente standard de evaluare a severității afecțiunii [40].

Investigațiile imagistice (ecografia hepatică și a căilor biliare, eventual elastografia) sunt utile pentru excluderea litiazei și a altor afecțiuni hepatobiliare, însă modificările sunt, de regulă, minime în CIS

[20]. Biopsia hepatică este rezervată cazurilor cu diagnostic incert (debut timpuriu, icter fără prurit, persistența TFH anormale peste opt săptămâni post-partum), confirmând colestaza canaliculară prin evidențierea dopurilor biliare și a dilatării ductelor, dar nu este necesară în practica de rutină [41]. În ansamblu, combinarea evaluării clinice cu aprecierea acizilor biliari și a TFH, în cadrul unui diagnostic de excludere și cu monitorizare dinamică, rămâne esențială pentru identificarea corectă și managementul adecvat al colestazei intrahepatice de sarcină.

Tratament și conduită clinică

Managementul colestazei intrahepatice de sarcină se bazează pe două principii fundamentale: reducerea simptomelor materne, în special a pruritului chinuitor, și a riscului obstetrical asociat nivelurilor crescute ale acizilor biliari. Tratamentul trebuie inițiat imediat după confirmarea diagnosticului, având în vedere caracterul evolutiv și posibilitatea creșterii accelerate a acizilor biliari în trimestrul al treilea de sarcină [17, 36].

Acidul ursodeoxicolic (UDCA) este considerat de unele ghiduri internaționale o terapie de primă linie în CIS, astfel poate fi recomandat în aceste cazuri, având un profil de siguranță în sarcină [17, 36, 43]. Administrarea UDCA determină reducerea colestazei hepatice, îmbunătățirea fluxului biliar și înlocuirea acizilor biliari toxici cu fracțiuni hidrofobe mai puțin dăunătoare. Acest medicament reduce pruritul, de regulă în primele una-două săptămâni de tratament, poate scădea valorile ALT și AST și contribuie la scăderea acizilor biliari serici materni, deși dovezile arată că nu elimină riscul de moarte fetală intrauterină, în special în formele severe ale bolii [17, 25]. Doza recomandată este de 10-15 mg/kg/zi în 2-3 prize, cu posibilitatea creșterii până la 20-25 mg/kg/zi în cazurile refractare [43]. În situațiile în care răspunsul la UDCA este insuficient, poate fi utilizată rifampicina, administrată în doze de 150-300 mg/zi, care necesită monitorizarea atentă a transaminazelor și este rezervată cazurilor severe sau refractare [43]. Pentru ameliorarea somnului și reducerea pruritului sever, se pot utiliza medicamente antihistaminice care posedă efect sedativ, precum chlorphenaminele, fără eficacitate asupra parametrilor biochimici, dar utile pentru confortul pacientei [36]. Se pot folosi emoliente topice, precum crema apoasă (cu sau fără mentol), pentru

reducerea simptomelor cutanate. Deși dovezile de înaltă calitate privind eficacitatea lor în CIS sunt limitate și aceste produse nu influențează evoluția bolii, există un consens că pot reduce parțial disconfortul cauzat de prurit și sunt considerate sigure, fără efecte adverse cunoscute [36].

Un element important în managementul CIS îl constituie evaluarea și corectarea deficitului de vitamină K. Deoarece absorbția acestei vitamine depinde de prezența miceliilor biliare, colestaza duce la malabsorbție și la risc de hipoprotrombinemie, cu posibile complicații hemoragice materne și neonatale [34, 44]. Ghidurile internaționale sugerează administrarea vit. K în prezența modificărilor în coagulogramă (timpul protrombinic prelungit), în special atunci când e prezentă steatoreea. Vitamina K poate fi prescrisă sub formă solubilă în apă, precum menadiol fosfat de sodiu, în doză de 10 mg/zi per os [34, 35, 36]. Datele din studiile recente au arătat o corelație semnificativă între nivelurile crescute ale AcB și tulburările metabolismului vit. K, ceea ce subliniază necesitatea monitorizării atente a coagulării în formele severe [34, 44].

Monitorizarea biochimică este esențială în toate cazurile de CIS. Acizii biliari serici și transaminazele trebuie evaluate săptămânal în sarcinile confirmate cu CIS, atât pentru a observa dinamica bolii, cât și pentru a determina momentul oportun al nașterii [36]. În situațiile de prurit cu valori inițial normale ale TFH, este indicată repetarea analizelor la interval de 1-2 săptămâni, ținând cont de faptul că AcB pot rămâne în limite fiziologice în primele săptămâni de la apariția simptomelor, crescând ulterior cu întârziere [43].

Supravegherea fetală în CIS trebuie să urmeze recomandările de rutină ale ghidurilor obstetricale, însă este important de menționat că, în pofida utilizării CTG sau a profilului biofizic fetal, nu s-a demonstrat o reducere a riscului de moarte fetală intrauterină prin monitorizare intensivă [17, 36]. Evaluarea mișcărilor active fetale și ecografiile periodice pentru aprecierea creșterii fetale rămân standardul de îngrijire, dar nu pot preveni evenimentele acute asociate nivelurilor mari de acizi biliari.

Prognostic și implicații obstetricale

Momentul nașterii reprezintă un element critic în managementul colestazei intrahepatice de sarcină și este determinat în principal de

nivelul acizilor biliari serici, care constituie markerul biochimic cu cea mai bună valoare predictivă pentru riscul fetal. Dovezile actuale arată că valori ale acizilor biliari $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ sunt asociate cu o creștere semnificativă a riscului de deces fetal intrauterin, motiv pentru care ghidurile internaționale recomandă finalizarea sarcinii la 35-36 de săptămâni de gestație în formele severe [36, 38]. Pentru niveluri moderate ale AcB ($40-99 \mu\text{mol/L}$), nașterea este indicată, de regulă, la 38-39 de săptămâni, iar pentru valori sub $40 \mu\text{mol/L}$, majoritatea ghidurilor recomandă finalizarea sarcinii în jurul vârstei gestaționale de 40 de săptămâni, în absența altor factori de risc materno-fetali [36].

Trebuie de subliniat că decizia privind momentul nașterii nu se bazează exclusiv pe supravegherea fetală, ci și pe o evaluare integrată, care include nivelul acizilor biliari, vârsta gestațională, dinamica parametrilor biochimici și contextul clinic matern. Deși monitorizarea fetală prin cardiocografie sau prin profilul biofizic fetal este utilizată în practica curentă, datele din literatura de specialitate arată că aceste metode nu previn moartea fetală intrauterină în CIS [36]. Acest fapt este explicat prin natura acută și imprevizibilă a evenimentului fetal, determinat probabil de mecanisme aritmogene și vasospastice induse de acizii biliari, care pot surveni brusc, fără modificări premonitorii detectabile prin metodele standard de monitorizare fetală [36, 38]. În consecință, cardiocografia sau profilul biofizic fetal normal nu exclude riscul unui eveniment fetal acut, ceea ce justifică abordarea preventivă bazată pe praguri biochimice validate, mai degrabă decât pe supravegherea fetală exclusivă [36, 38].

Alegerea metodei de naștere trebuie să fie strict obstetricală, colestaza intrahepatică de sarcină neconstituind o indicație în sine pentru operația cezariană [36].

În perioada post-partum, pruritul dispare, de regulă, în decurs de 24-72 de ore, iar valorile acizilor biliari și ale enzimelor hepatice se normalizează, în majoritatea cazurilor, într-un interval de la două până la șase săptămâni. Se recomandă reevaluarea funcției hepatice la 4-6 săptămâni după naștere, iar persistența anomaliilor biochimice peste acest interval impune explorări suplimentare pentru excluderea altor

afecțiuni hepatice subiacente, precum hepatitele virale cronice, colangita sclerozantă primitivă sau colangita biliară primitivă [36].

Datele epidemiologice sugerează că femeile cu antecedente de CIS prezintă un risc crescut ulterior de patologie hepatobiliară, în special litiază biliară, precum și un risc înalt de diagnosticare ulterioară a unor boli colestactice cronice sau a unor hepatite virale preexistente nediagnosticate, descoperite în contextul monitorizării post-partum [36, 43].

Recidiva CIS este frecventă, fiind estimată între 45% și 90% în sarcinile ulterioare, aspect care trebuie discutat în cadrul consilierii preconcepționale și al planificării unei viitoare sarcini [43].

În ceea ce privește contracepția, utilizarea preparatelor hormonale combinate cu estrogeni nu este formal contraindicată la femeile cu antecedente de CIS. Totuși, având în vedere rolul estrogenilor în inhibarea transportorilor biliari (în special BSEP) și în inducerea colestazei, reapariția pruritului sau a modificărilor testelor funcționale hepatice sub contracepție hormonală impune investigații suplimentare și reconsiderarea metodei contraceptive. În cazul persistenței anomaliilor hepatice sau a simptomelor colestactice, contracepția nonhormonală trebuie luată în considerare ca alternativă sigură [36, 43].

2.3. Steatoza acută de sarcină

Steatoza acută de sarcină (SAS) este o afecțiune hepatică gestațională rară, dar cu potențial evolutiv critic, ce apare de regulă în trimestrul al treilea, în special între 30 și 38 de săptămâni de gestație, însă poate debuta și în perioada post-partum timpurie [8, 48]. Studiile recente estimează o incidență cuprinsă între 1 la 7.000 și 1 la 20.000 de sarcini [49]. SAS se caracterizează prin steatoză microveziculară a hepatocitelor din zona 3 (centrolobulară), instalarea rapidă a insuficienței hepatice, apariția icterului și a coagulopatiei, care impun inițierea promptă a suportului intensiv matern [8]. Nașterea reprezintă intervenția esențială pentru supraviețuirea mamei [45].

Factori de risc și mecanisme patogenice

Printre factorii de risc descriși pentru SAS se numără nuliparitatea, sarcina cu făt de sex masculin și sarcinile gemelare [48]. Deși etiologia

nu este complet elucidată, există o asociere fermă cu disfuncția enzimelor mitocondriale implicate în β -oxidarea acizilor grași. SAS este determinată de infiltrarea grasă microvasculară a hepatocitelor și este specifică sarcinii. Patogeneza SAS este strâns legată de deficitul de 3-hidroxiacil-CoA dehidrogenază cu lanț lung (long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehidrogenase – LCHAD) la făt, în contextul unei mame heterozigote pentru aceeași mutație. Rezultatul este perturbarea β -oxidării acizilor grași în mitocondriile fetale. Mecanismele prin care deficitul fetal de LCHAD determină dezvoltarea SAS la o mamă heterozigotă nu sunt însă pe deplin clarificate [8].

SAS este raportat cu frecvență crescută în sarcinile în care fătul are deficit de LCHAD, fiind descrise rate de afectare de până la 79% [8]. Deficitul fetal de LCHAD determină acumularea în placentă a acizilor grași, deoarece componenta fetală a placentei are aceeași structură genetică cu fătul. Acumularea acizilor grași liberi la nivel placentar induce stres oxidativ, disfuncție mitocondrială și lipotoxicitate placentară. Creșterea lipolizei, caracteristică trimestrului al treilea, favorizează suplimentar acumularea intermediarilor de acizi grași. În final, acești metaboliți sunt transferați din placentă în circulația maternă, unde provoacă stres oxidativ și nitrozativ, ducând la o agresiune hepatică acută severă, cu steatoză microveziculară, disfuncție mitocondrială hepatică și lipoapoptoză hepatocitară. La pacienții cu deficit de LCHAD se constată, de asemenea, acumularea acizilor grași 3-hidroxilați, asociată cu retard mintal, tulburări de dezvoltare, anomalii oculare și risc crescut de moarte subită infantilă [8].

Diagnosticul clinic și cel paraclinic

Diagnosticul timpuriu este esențial pentru reducerea mortalității materne și fetale. Tabloul clinic este dominat de simptome nespecifice de boală hepatică – durere abdominală, icter, greață, vărsături – și impune un diagnostic diferențial atent [2]. Vomele, astenia marcată, lactacidoza, hipoglicemia și acidoza metabolică reflectă alterarea fosforilării oxidative și deficitul de producție energetică în context de citopatie mitocondrială. Creșterea acidului uric seric este consecința distrugerii tisulare și a lactacidozei. GGT este, în mod tipic, normală; valorile crescute susțin mai

degrabă diagnosticul de hepatită virală. Alte modificări de laborator includ leucocitoza, modificări ale numărului de trombocite (trombocitoză sau trombocitopenie), prelungirea timpului protrombinic (TP) și a timpului parțial de tromboplastină (TPT). Fibrinogenul este adesea scăzut, hemoragiile severe sunt frecvente, însă coagulare intravasculară diseminată (CID) se întâlnește doar în aproximativ 10% din cazuri [2].

În practică, diagnosticul se bazează pe criteriile Swansea, iar îndeplinirea a cel puțin șase dintre acestea (*tabelul 3*) este considerată suficientă pentru a susține diagnosticul [8].

Criteriile includ simptome nespecifice instalate în trimestrul al treilea – greață, vărsături, icter, stare generală alterată, anorexie –, asociate cu creșteri rapide ale transaminazelor și ale bilirubinei. Coagulopatia este frecventă și poate îmbrăca forma de CID, însoțită sau nu de hemoliză, cu majorarea lactatdehidrogenazei (LDH). Hipoglicemia este un element de laborator des întâlnit [48]. Momentul apariției simptomelor are valoare orientativă importantă, deoarece alte hepatopatii din sarcină pot prezenta manifestări similare, însă la alte vârste gestaționale. Diagnosticul diferențial impune excluderea preeclampsiei și a sindromului HELLP și confirmarea a minimum șase criterii Swansea din cele 14 [8].

Tabelul 3

Criteriile Swansea pentru diagnosticul SAS [8]

Clinice	Paraclinice	Imagistice/histologice
Grețuri și vome	Creșterea nivelului de bilirubină >14 $\mu\text{mol/l}$	Ascită sau aspect de ficat hiperecogen la ecografie
Durere abdominală	Hipoglicemie <4 mmol/l (72 mg/dL)	Steatoză microveziculară la biopsia hepatică
Polidipsie/poliurie	Majorarea nivelului de acid uric seric >340 $\mu\text{mol/l}$	
Encefalopatie	Creșterea nivelului de amoniac >47 $\mu\text{mol/l}$	
	Leucocitoză >11 $\times 10^9/\text{L}$	
	Creșterea nivelului AST/ALT >42 U/L	
	Coagulopatie (PT >14 s sau aPTT >34 s)	
	Afectare renală: creatinina >150 $\mu\text{mol/l}$	

Deși nu este obligatorie pentru diagnostic, imagistica poate evidenția steatoza hepatică, însă absența acesteia nu exclude SAS [8]. Biopsia hepatică poate confirma SAS, dar, în contextul riscului hemoragic și al coagulopatiei, este rareori indicată [2]. Această metodă, atunci când este realizată, evidențiază steatoză microveziculară și macroveziculară. Se pot asocia leziuni inflamatorii sau necrotice, colestază, iar hepatocitele pot avea aspect balonat cu nucleu centrali [8].

Managementul ficatului gras acut de sarcină

Managementul ficatului gras acut de sarcină reprezintă o componentă esențială a conduitei obstetricale de urgență, deoarece această afecțiune se poate solda cu evoluție rapid fatală atât pentru mamă, cât și pentru făt. SAS este considerată o urgență medico-obstetricală majoră, iar supraviețuirea depinde strict de recunoașterea promptă, stabilizarea adecvată și întreruperea imediată a sarcinii [45].

Deoarece SAS este o boală hepatică acută caracterizată prin steatoză microveziculară, insuficiență hepatică progresivă, coagulopatie, hipoglicemie și afectare renală, tratamentul trebuie instituit într-un centru cu capacitate de terapie intensivă obstetricală, unde pot fi gestionate complicațiile multiorganice.

Pacienta trebuie internată de urgență în secția de terapie intensivă, având în vedere riscul major de insuficiență hepatică, renală și coagulopatie severă [45].

Supportul hemodinamic intensiv este obligatoriu, întrucât pacienta poate prezenta hipotensiune, sepsis sau sindrom de disfuncție multiorganică [46].

Odată stabilit diagnosticul de SAS, nașterea de urgență trebuie realizată indiferent de vârsta gestațională, întrucât continuarea sarcinii perpetuează încărcarea metabolică și agravează insuficiența hepatică [46].

Momentul nașterii este cel mai important factor care determină prognosticul matern și fetal. Deși nu există un consens ferm privind cea mai potrivită cale de naștere, odată stabilit diagnosticul de steatoza acută de sarcină, ghidurile clinice internaționale recomandă rezolvarea sarcinii într-un mod prompt și sigur. Inducerea rapidă a travaliului și nașterea

după un diagnostic ce suspectează SAS sunt asociate cu reducerea riscului de mortalitate maternă și fetală. Astfel, dacă nașterea spontană nu este iminentă, inducerea nașterii vaginale trebuie realizată în funcție de situația clinică, iar dacă aceasta nu are succes, se va recurge la operația cezariană [46].

Înainte de naștere este obligatorie corectarea, pe cât e posibil, a hipoglicemiei și a coagulopatiei, pentru reducerea riscului de complicații materne intra-partum [45].

După naștere, evoluția este în general favorabilă, cu ameliorarea progresivă a funcției hepatice în câteva zile și normalizare completă în decurs de 1-3 săptămâni. Totuși, complicațiile majore, cum ar fi insuficiența renală, encefalopatia hepatică, pancreatita sau hemoragia post-partum, pot persista și necesită monitorizare continuă [47].

Coagulopatia poate continua să se agraveze în primele 24-48 de ore post-partum, motiv pentru care administrarea de produse sanguine trebuie ajustată în funcție de valorile de laborator [45].

La unele paciente, insuficiența hepatică severă, persistentă, însoțită de hipotensiune și acidoză, nu se ameliorează, deci în astfel de situații transplantul hepatic poate fi luat în considerare. În majoritatea cazurilor, necesitatea transplantului apare mai târziu, în perioada de recuperare, la un interval considerabil după naștere [47].

Prognostic, mortalitate și recomandări

Mortalitatea maternă și cea fetală în SAS este estimată la aproximativ 10% și, respectiv, 45%. La majoritatea pacientelor, funcția hepatică se ameliorează rapid după întreruperea sarcinii, însă tratamentul coagulopatiei și al complicațiilor asociate poate fi necesar pentru o perioadă de la câteva zile până la câteva săptămâni post-partum [8].

Este indicată monitorizarea atentă a sarcinilor ulterioare, deoarece există un risc de recurență, în special la pacientele cu tulburări ale β -oxidării acizilor grași [8]. Aceste patologii au moștenire autosomal recesivă, cu un risc de recurență de 25%. Nou-născuții femeilor cu antecedente de SAS trebuie supravegheați pentru semne de deficit de LCHAD, cum ar fi hipoglicemia cetonică și steatoza hepatică.

Nou-născuții proveniți din sarcini complicate de SAS au risc crescut de hipoglicemie, cardiomiopatie, neuromiopatie progresivă și sindrom de moarte subită, mai ales dacă prezintă deficit de LCHAD [45]. Recomandările internaționale susțin testarea moleculară pentru mutațiile LCHAD/TFP la toate femeile cu antecedente de SAS și la copiii acestora. Mai rar, fetoși cu deficit de LCHAD au fost identificați și la mame cu alte complicații de sarcină, precum sindromul HELLP sau hiperemesis gravidarum [8].

2.4. Sindromul HELLP

Sindromul HELLP (hemoliză, enzime hepatice crescute și număr scăzut de trombocite) reprezintă una dintre cele mai severe complicații ale sarcinii, fiind considerat o formă particulară și potențial letală a preeclampsiei, caracterizată prin triada: hemoliză microangiopatică, citoliză hepatică și trombocitopenie. Sindromul poate evolua rapid, imprevizibil și poate duce la complicații materno-fetale severe, incluzând insuficiență hepatică, coagulare intravasculară diseminată (CID), hemoragii severe, hematoame hepatice și deces matern sau fetal [48].

Sindromul HELLP apare în aproximativ 0,5-0,9% din sarcini, dar este prezent la 10-20% din femeile cu preeclampsie severă, fiind mai frecvent diagnosticat în trimestrul III. Este de menționat că acest sindrom poate apărea și la femei cu valori tensionale normale, reflectând natura multisistemică a preeclampsiei și a tulburărilor înrudite [8, 48]. Totuși, un aspect important este faptul că până la 30% din cazuri se manifestă post-partum, în primele 48-72 de ore după naștere [48]. Debutul post-partum poate întârzia diagnosticul și crește riscul evoluției nefavorabile dacă nu este recunoscut cât mai devreme posibil.

Etiologie și mecanisme patogenice

Patogeneza sindromului HELLP este complexă și incomplet elucidată, însă există un consens asupra faptului că reprezintă consecința extremă a disfuncției endoteliale severe, a vasospasmului sistemic și a microangiopatiei trombotice caracteristice preeclampsiei [8]. În centrul mecanismului se află [15]:

- **Disfuncția endotelială placentară și sistemică.** Placentația anormală duce la: ischemie placentară, activarea sistemului imun, eliberarea de factori antiangiogenici, stres oxidativ și disfuncție endotelială sistemică [50, 51].

- **Microangiopatia trombotică.** Vasospasmul, activarea trombocitelor și depunerea de fibrină în microcirculație determină hemoliza mecanică și consumul trombocitar. La nivel hepatic se formează depozite de fibrină în sinusoidale, generând hipoxie locală, necroză periportală și creșteri marcate ale transaminazelor [52].

- **Afectarea hepatică.** Afectarea ficatului este consecința directă a obstrucției microvasculare sinusoidale, cu ischemie și hemoragii subcapsulare. În cazuri rare, presiunea crescută poate duce la hematom hepatic masiv sau chiar la ruptură hepatică – o complicație rară, dar cu mortalitate înaltă [53, 54].

Manifestări clinice

Tabloul clinic al sindromului HELLP este eterogen și adesea nespecific, variind de la forme complet asimptomatice până la prezentări severe, cu evoluție rapidă și potențial vital. Manifestările clinice pot apărea atât ante-partum, cât și post-partum, iar lipsa unor semne clasice de preeclampsie nu exclude diagnosticul. Unele paciente se prezintă doar cu simptome generale, ceea ce poate întârzia recunoașterea sindromului [2].

Cel mai frecvent simptom este durerea epigastrică sau în hipocondrul drept, raportată în aproximativ 50-90% din cazuri, fiind consecința distensiei capsulei Glisson secundare edemului și ischemiei hepatice. Alte manifestări frecvente includ greața, vărsăturile și alterarea stării generale, simptome care pot mima afecțiuni gastrointestinale banale. Cefaleea, tulburările vizuale și alte semne neurologice pot fi prezente, reflectând asocierea frecventă cu preeclampsia și severitatea afectării endoteliale sistemice [50].

La examenul clinic pot fi constatate edeme, hipertensiune arterială și proteinurie, însă este important de subliniat că aproximativ 15% din paciente pot prezenta sindrom HELLP în absența hipertensiunii arteriale severe, ceea ce evidențiază caracterul multisistemic și atipic al bolii [2].

Icterul este rar și apare, de regulă, în formele avansate, fiind determinat în principal de hemoliză.

Evoluția sindromului HELLP poate fi rapid progresivă, cu dezvoltarea unor complicații materno-fetale severe, dintre care cele mai importante sunt coagularea intravasculară diseminată (prezentă în circa 20% din cazuri), hematomul hepatic subcapsular și ruptura hepatică – complicații rare, dar cu mortalitate crescută; edemul pulmonar, insuficiența renală acută, dezlipirea prematură de placentă și moartea fetală intrauterină [15, 48]. Acest potențial evolutiv sever impune recunoașterea timpurie a simptomelor și instituirea rapidă a managementului adecvat.

Clasificare clinică și diagnostic

Diagnosticul sindromului HELLP se bazează pe integrarea datelor clinice cu modificările paraclinice caracteristice, fiind adesea dificil din cauza eterogenității manifestărilor și a suprapunerii cu alte patologii gestaționale. În practica clinică, utilizarea criteriilor standardizate de diagnostic și de clasificare este esențială, atât pentru confirmarea diagnosticului, cât și pentru evaluarea severității bolii și estimarea prognosticului materno-fetal. În acest sens, clasificările Tennessee și Mississippi sunt utilizate și recomandate cel mai frecvent, având valoare de diagnostic și de prognostic demonstrată [2].

Clasificarea Mississippi este cea mai utilizată pentru stadializarea sindromului HELLP și reflectă severitatea bolii în funcție de gradul trombocitopeniei, considerată un marker sigur al activității microangiopatiei trombotice. Astfel, se disting trei clase de severitate (*tabelul 4*).

Tabelul 4

Clase de severitate a sindromului HELLP [55]

Clasa I	Clasa II	Clasa III
Trombocite <50.000/mm ³ AST sau ALT ≥70 IU/L LDH ≥600 IU/L	Trombocite între 50.000 și 100.000/mm ³ AST sau ALT ≥70 IU/L LDH ≥600 IU/L	Trombocite între 100.000 și 150.000/mm ³ AST sau ALT ≥40 IU/L LDH ≥600 IU/L

Criteriile Tennessee sunt utilizate în principal pentru stabilirea diagnosticului de certitudine al sindromului HELLP [52]. Conform acestei clasificări, diagnosticul de HELLP complet este confirmat atunci când sunt îndeplinite toate cele trei criterii:

1. *Hemoliză*, confirmată prin prezența a cel puțin două dintre următoarele constatări:

- frotiu de sânge periferic cu schistocite și celule triangulare;
- bilirubină serică $>1,2$ mg/dl;
- haptoglobină serică scăzută (<25 mg/dl) sau LDH $>$ de două ori de limita superioară a normalului;
- anemie severă, cu hemoglobină $<8-10$ g/dl (în funcție de stadiul sarcinii), necorelată cu pierderi sangvine.

2. *Citoliză hepatică*, definită prin creșterea AST sau ALT $>$ de două ori de limita superioară a normalului.;

3. *Trombocitopenie*, cu număr de trombocite $<100.000/\text{mm}^3$.

Pe baza acestor criterii, sindromul HELLP poate fi încadrat în:

- HELLP *complet*, atunci când sunt prezente toate cele trei componente ale triadei;
- HELLP *parțial (incomplet)*, atunci când sunt îndeplinite doar două dintre cele trei criterii [8].

Este important de subliniat că formele incomplete nu sunt benigne, acestea putând progresa rapid către forma completă și necesitând monitorizare atentă și conduită similară formelor severe [52].

Explorările paraclinice joacă un rol central în diagnosticul și monitorizarea sindromului HELLP. Profilul biologic caracteristic include:

- trombocitopenie progresivă;
- creșterea transaminazelor hepatice (AST și ALT), frecvent peste 70-100 U/L;
- LDH semnificativ crescut (>600 U/L), ca expresie a hemolizei și a afectării tisulare;
- haptoglobină scăzută, reflectând consumul prin hemoliză;
- schistocite și celule fragmentate pe frotiul sanguin periferic;
- hiperbilirubinemie predominant neconjugată, secundară hemolizei;

- creșterea creatininei serice, în context de afectare renală asociată;
- prelungirea timpului de protrombină (PT) și a timpului parțial de tromboplastină (PTT) în cazurile complicate cu coagulare intra-vasculară diseminată;
- D-dimeri crescuți, ca marker al activării coagulării și fibrinolizei [52, 55].

Investigațiile imagistice sunt indicate selectiv, în funcție de tabloul clinic. Ecografia abdominală reprezintă prima metodă de evaluare și poate evidenția hepatomegalie, zone hiperecogene subcapsulare sau hematom hepatic. Tomografia computerizată sau rezonanța magnetică este rezervată cazurilor severe, în special atunci când există suspiciunea de hematom hepatic subcapsular sau de ruptură hepatică, având un rol decisiv în orientarea managementului chirurgical sau intervențional [53, 54].

Prin urmare, diagnosticul sindromului HELLP necesită o abordare sistematică, bazată pe criterii standardizate, evaluare biologică dinamică și utilizarea judicioasă a investigațiilor imagistice, în vederea identificării timpurii a formelor severe și prevenirii complicațiilor materno-fetale.

Managementul pacientelor cu sindrom HELLP

Managementul sindromului HELLP reprezintă o urgență medico-obstetricală majoră, care necesită recunoaștere timpurie, stabilizare maternă imediată și decizia oportună de finalizare a sarcinii, într-un cadru multidisciplinar, implicând obstetricianul, medicul ATI, neonatologul și, la necesitate, alți specialiști [7, 15, 56]. Se recomandă transferul/îngrijirea într-un centru cu ATI obstetricală și acces la produse sanguine, cu laborator 24/7 și imagistică de urgență, deoarece evoluția poate fi rapid progresivă [59].

Principiul fundamental în managementul sindromului HELLP este faptul că nașterea constituie singurul tratament definitiv, deoarece continuarea sarcinii menține agresiunea endotelială, microangiopatia trombotică și disfuncția hepatică progresivă [7, 15]. Orice conduită conservatoare este acceptabilă doar temporar, exclusiv pentru stabilizarea maternă sau pentru maturarea pulmonară fetală în cazuri atent selecționate [50, 57]. Managementul expectativ este rezervat pacientelor strict stabile

(maternal și fetal), cu monitorizare intensivă și posibilitate de intervenție imediată, fiind contraindicat dacă există semne de agravare [59].

Pacientele cu suspiciune sau cu diagnostic confirmat de HELLP trebuie internate de urgență într-o unitate cu capacitate de terapie intensivă obstetricală, indiferent de vârsta gestațională [15, 56]. În paralel, trebuie evaluat statusul fetal (CTG și ecografie), deoarece insuficiența utero-placentară și DPPNI pot complica tabloul [59].

Stabilizarea maternă precede decizia obstetricală și include evaluarea și menținerea funcțiilor vitale [7, 56, 57]:

- Monitorizarea continuă a tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace, a saturației în oxigen și a diurezei orare.
- Controlul hipertensiunii arteriale, utilizând antihipertensive cu profil de siguranță în sarcină.
- Profilaxia convulsiilor prin administrarea sulfatului de magneziu, conform protocoalelor de preeclampsie severă, recomandată tuturor pacientelor cu HELLP, indiferent de prezența convulsiilor.

Investigațiile inițiale obligatorii includ hemoleucograma cu trombocite, LDH, AST/ALT, bilirubina, creatinina/ureea, ionograma, coagulograma și fibrinogenul, care se repetă la 6-12 ore (sau mai des în formele severe) pentru a urmări trendul trombocitelor și al hemolizei [59].

În HELLP există un risc semnificativ de hemoragie perioperatorie și post-partum, astfel că strategia transfuzională trebuie ghidată clinic și de laborator.

Momentul nașterii este determinat de severitatea clinică maternă, vârsta gestațională și statusul fetal. La ≥ 34 săptămâni de gestație, este recomandată nașterea imediată, indiferent de severitatea biologică. La < 34 săptămâni, se poate lua în considerare amânarea nașterii timp de 24-48 de ore exclusiv în cazul pacientelor stabile hemodinamic, fără semne de agravare, pentru administrarea corticosteroizilor antenatali de maturare pulmonară fetală. În prezența instabilității materne (CID, insuficiență renală, edem pulmonar, hematom hepatic), nașterea nu trebuie amânată, indiferent de vârsta gestațională [56].

Calea de naștere se individualizează, dar principiul este finalizarea în cel mai sigur și rapid mod pentru mamă și făt. Nașterea vaginală este

posibilă dacă există condiții favorabile și status matern stabil, iar operația cezariană este indicată atunci când este necesară finalizarea urgentă sau există contraindicații pentru travaliu [59].

Post-partum, pacientele necesită monitorizare intensivă, deoarece HELLP poate debuta/se poate agrava postnatal; sulfatul de magneziu se continuă uzual 24 de ore după naștere, iar trendul trombocitelor/enzimelelor hepatice se urmărește până la ameliorare [1, 59].

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL PATOLOGILOR HEPATICE ASOCIATE SARCINII

Diagnosticul diferențial al patologiilor hepatice asociate sarcinii reprezintă una dintre cele mai dificile și critice etape ale managementului clinic în medicina materno-fetală. Particularitățile fiziologice ale sarcinii, suprapunerea manifestărilor clinice și biochimice ale diferitelor entități patologice, precum și evoluția rapidă a unor afecțiuni severe pot duce la întârzieri de diagnosticare, având un impact major asupra prognosticului matern și fetal.

Patologiile hepatice gestaționale majore – colestaza intrahepatică de sarcină, steatoza acută de sarcină și sindromul HELLP – prezintă zone semnificative de suprapunere clinică și paraclinică, dar diferă fundamental prin mecanismele patogenice, evoluție și conduita terapeutică (tabelul 5). Este de menționat că valorile TFH prezentate sunt orientative, depind de severitatea patologiei și de momentul recoltării probelor.

Tabelul 5

Diagnosticul diferențial al principalelor patologii hepatice asociate sarcinii [8]

Afecțiune	HG	CIS	SAS	Sindromul HELLP
Trimestrul apariției	Primul	Al doilea – al treilea	Al treilea – post-partum	Al treilea – post-partum ($\approx 25\%$)
Frecvență	0,3-2%	0,1-5%	0,01%	0,2-0,6%
Manifestări clinice	Vărsături, deshidratare, scădere ponderală, cetoză	Prurit, icter ($\approx 25\%$)	Durere abdominală, vărsături, polidipsie/poliurie, encefalopatie	Durere abdominală, vărsături, proteinurie, cefalee, edeme periferice
Ascită	–	–	+/-	–
Trombocite	–	–	↓	↓
Hemoliză	–	–	–	+/- ↑
Bilirubină	<4 mg/dL	<5 mg/dL	<10 mg/dL	<5 mg/dL
Acizi biliari	–	19-100 $\mu\text{mol/l}$	–	–
Amino-transferaze	1-2 $\times$ ($\approx 50\%$)	1-5 $\times$	5-10 $\times$	1-100 $\times$
LDH	–	–	↑	≥ 600 UI/L

Fosfatază alcalină	–	↑	↑	↑
Hipoglicemie	–	–	+/-	–
Acid uric	–	–	↑ (≈80%)	↑
Creatinină	–	–	↑	–
Proteinurie	–	–	+/- ↑	+/- ↑
Imagistică hepatică (USG, TC)	Parenchim hepatic normal, fără obstrucție biliară	E necesară excluderea litiazei biliare.	Steatoză hepatică, ficat hiperecogen	Infarcte hepatice, hematoame, ruptură hepatică
Histopatologie hepatică	–	Dopuri biliare hepatocelulare și canaliculare, colestază fără inflamație parenchimatoasă	Steatoză microveziculară, hepatocite spumoase, necroză hepatică	Depuneri de fibrină, hemoragii, necroză hepatocelulară
Complicații	De regulă, se rezolvă până la 18 săptămâni, fără complicații.	Moarte intrauterină tardivă	Mortalitate maternă și fetală/perinatală; ≈50% prezintă dovezi de preeclampsie.	Mortalitate maternă și fetală/perinatală
Tratament	Suportiv: rehidratare, antiemetice, suplimentare vit. B ₁ , B ₆ , B ₁₂ , C	UDCA pentru controlul simptomelor; momentul nașterii se individualizează în funcție de nivelul acizilor biliari și de factorii de risc materno-fetali	Stabilizare maternă și finalizarea promptă a sarcinii.	Naștere la ≥34 săptăm. sau mai devreme; la 24–34 săptăm. – corticosteroizi pentru maturarea pulmonară fetală
Recidivă	+++	+++	Rară; risc ≈25% în defectele de β-oxidare a acizilor grași	++ (4–19%)

Notă. HG – hiperemesis gravidarum; CIS – colestază intrahepatică de sarcină; SAS – steatoza acută de sarcină; HELLP – hemoliză, creșterea enzimelor hepatice și trombocitopenie; LDH – lactatdehidrogenază; USG – ultrasonografie; TC – tomografie computerizată.

În evaluarea gravidei cu modificări în rezultatele testelor funcționale hepatice, interpretarea izolată a unui parametru biochimic este adesea insuficientă și poate duce la erori de diagnostic. Literatura contemporană recomandă utilizarea unei abordări bazate pe patternuri biochimice, care reflectă mecanismele fiziopatologice distincte și permit diferențierea între adaptările fiziologice ale sarcinii, patologia hepatică specifică sarcinii și afecțiunile hepatice nongestaționale coexistente.

Utilizarea patternurilor biochimice asigură o orientare rapidă și rațională a diagnosticului diferențial, facilitând recunoașterea timpurie a entităților cu potențial vital major și evitând suprainvestigarea modificărilor fiziologice ale sarcinii (Anexa). Ghidurile internaționale subliniază că această abordare este superioară interpretării bazate exclusiv pe valori absolute și reprezintă un instrument esențial în managementul multidisciplinar al patologiei hepatice gestaționale.

- **Patternul citolitic predominant**

În patologia gestațională, patternul citolitic este frecvent întâlnit în hiperemeza de sarcină, unde creșterile sunt, de regulă, ușoare până la moderate și reversibile după corectarea deshidratării și a dezechilibrelor metabolice. În sindromul HELLP, citoliza hepatică este consecința ischemiei hepatocitare induse de microangiopatia trombotică și poate atinge valori semnificative, de regulă proporționale cu severitatea trombocitopeniei și a hemolizei. În steatoza acută de sarcină, citoliza este, de obicei, moderată, iar valorile aminotransferazelor sunt mai reduse comparativ cu gradul sever de disfuncție hepatică, aspect ce poate reprezenta un element de diagnostic diferențial. În afara patologiilor exclusiv gestaționale, un pattern citolitic marcat trebuie să ridice suspiciunea de hepatită virală acută, toxicitate medicamentoasă sau ischemie hepatică, entități care pot coexista cu sarcina și trebuie excluse sistematic.

- **Patternul colestatic predominant**

Colestaza intrahepatică de sarcină reprezintă prototipul acestui pattern biochimic. Creșterea acizilor biliari poate preceda modificările altor parametri hepatici, iar severitatea colestazei se corelează cu riscul obstetrical. Bilirubina este, de regulă, normală sau ușor crescută, iar icterul este rar. GGT rămâne normală sau discret modificată, diferențiind CIS de alte colestaze cronice nongestaționale. În diagnosticul diferențial al unui pattern colestatic trebuie avute în vedere și colestazele extrahepatice, precum litiaza biliară sau colangita, care se pot manifesta cu durere abdominală, febră și creșteri concomitente ale GGT și ale bilirubinei conjugate.

- **Patternul microangiopatic trombotic**

Sindromul HELLP este expresia clasică a acestui pattern în sarcină, în care hemoliza microangiopatică se asociază cu citoliză hepatică și trombocitopenie. Severitatea trombocitopeniei reprezintă un indicator sigur al activității bolii și al riscului de complicații.

- **Patternul de insuficiență hepatică acută**

Steatoza acută de sarcină este principală patologie gestațională care se manifestă prin acest pattern. Un aspect caracteristic este disocierea între severitatea insuficienței hepatice și valorile relativ moderate ale transaminazelor, ceea ce poate întârzia diagnosticul dacă nu sunt evaluați sistematic parametrii de sinteză hepatică. Hipoglicemia și coagulopatia reprezintă semne de gravitate majoră și impun întreruperea imediată a sarcinii și suport intensiv. În diagnosticul diferențial trebuie incluse hepatita fulminantă virală sau toxică și ischemia hepatică severă, entități care, deși sunt rare, pot complica sarcina și necesită conduită similară de terapie intensivă.

Așadar, un element esențial în diagnosticul diferențial al patologiilor hepatice asociate sarcinii este evaluarea dinamică a patternurilor biochimice. Evoluția rapidă a parametrilor biologici, apariția unor noi anomalii sau lipsa ameliorării după naștere pot semnală o entitate diagnosticată diferită de cea inițial suspectată. Monitorizarea seriată a testelor hepatice, a coagulării și a markerilor de hemoliză este indispensabilă pentru adaptarea conduitei terapeutice și pentru prevenirea complicațiilor materno-fetale.

În concluzie, aplicarea unei abordări de diagnostic integrate, bazate pe evaluare clinică riguroasă, interpretarea dinamică a testelor de laborator și utilizarea rațională a investigațiilor imagistice reprezintă fundamentul pentru managementul corect al patologiilor hepatice asociate sarcinii. Această strategie determină reducerea semnificativă a riscului de complicații materno-fetale și creează baza pentru elaborarea unor intervenții terapeutice personalizate, multidisciplinare și orientate spre un prognostic favorabil.

TESTE PENTRU EVALUAREA CUNOȘTIȚELOR

1. CS. Care este markerul biochimic central pentru diagnosticul colestazei intrahepatice de sarcină?

- A. Alaninaminotransferaza
- B. Fosfataza alcalină
- C. Gama-glutamilttransferaza
- D. Acizii biliari serici
- E. Bilirubina totală

Răspuns corect: D

2. CS. Care dintre următoarele patologii hepatice asociate sarcinii apare cel mai frecvent în primul trimestru?

- A. Colestaza intrahepatică de sarcină
- B. Sindromul HELLP
- C. Steatoza acută de sarcină
- D. Hepatita virală acută
- E. Hiperemeza de sarcină

Răspuns corect: E

3. CS. Care este singurul tratament definitiv al ficatului gras acut de sarcină?

- A. Administrarea de acid ursodeoxicolic
- B. Corticoterapie sistemică
- C. Suport hepatic intensiv fără naștere
- D. Transplant hepatic imediat
- E. Nașterea de urgență

Răspuns corect: E

4. CS. Conform clasificării Mississippi, sindromul HELLP clasa I este definit prin:

- A. Trombocite $<150.000/\text{mm}^3$
- B. Trombocite $<100.000/\text{mm}^3$

- C. Trombocite $<50.000/\text{mm}^3$
- D. Trombocite $<75.000/\text{mm}^3$
- E. Trombocite $<120.000/\text{mm}^3$

Răspuns corect: C

5. CS. Care dintre următoarele modificări ale testelor hepatice este considerată fiziologică în sarcină?

- A. Creșterea GGT
- B. Creșterea bilirubinei conjugate
- C. Creșterea fosfatazei alcaline prin izoenzima placentară
- D. Majorarea persistentă a ALT peste $3\times$
- E. Creșterea INR

Răspuns corect: C

6. CM. Care dintre următoarele caracteristici sunt tipice pentru hiperemeza de sarcină?

- A. Debut înainte de 16 săptămâni de gestație
- B. Deshidratare și cetoză
- C. Creșteri ușoare ale transaminazelor
- D. Hipoglicemie severă persistentă
- E. Recidivă frecventă în sarcinile ulterioare

Răspunsuri corecte: A, B, C, E

7. CM. În colestaza intrahepatică de sarcină, sunt adevărate următoarele afirmații:

- A. Pruritul palmaro-plantar este simptomul dominant.
- B. Transaminazele pot fi mărite înaintea creșterii acizilor biliari.
- C. GGT este întotdeauna crescută.
- D. Riscul de moarte fetală crește semnificativ la $\text{AcB} \geq 100 \mu\text{mol/L}$.
- E. CIS este o indicație absolută pentru operația cezariană.

Răspunsuri corecte: A, B, D

8. CM. Care dintre următoarele modificări de laborator sunt frecvent întâlnite în steatoza acută de sarcină?

- A. Hipoglicemia
- B. Creșterea acidului uric

- C. Coagulopatia cu prelungirea TP/TPT
- D. Creșterea marcată a GGT
- E. Majorarea creatininei serice

Răspunsuri corecte: A, B, C, E

9. CM. Criteriile Tennessee pentru diagnosticul sindromului HELLP includ:

- A. Hemoliză documentată biologic
- B. Creșterea AST/ALT peste limita superioară a normalului
- C. Hipoglicemie severă
- D. Proteinurie obligatorie >300 mg/24 h
- E. Trombocite <100.000/mm³

Răspunsuri corecte: A, B, E

10. CM. Referitor la managementul colestazei intrahepatice de sarcină, care dintre următoarele afirmații sunt corecte?

- A. UDCA este tratamentul de primă linie pentru ameliorarea pruritului.
- B. Vitamina K este indicată în caz de prezență a coagulopatiei sau a steatoreei.
- C. Monitorizarea CTG previne moartea fetală intrauterină.
- D. Momentul nașterii depinde de nivelul acizilor biliari.
- E. Recidiva în sarcinile ulterioare este frecventă.

Răspunsuri corecte: A, B, D, E

PROBLEME DE SITUAȚIE/STUDII DE CAZ

CAZUL 1

Situație clinică. Gravidă, 28 de ani, G1P0, la 24 săptămâni de gestație, fără antecedente patologice cunoscute. Se prezintă pentru controlul de rutină. Nu prezintă acuze. Analizele de laborator evidențiază:

- ALT = 34 U/L;
- AST = 30 U/L;
- fosfataza alcalină = 420 u/l;
- albumina = 30 g/l;
- bilirubina totală = 9 μ mol/L.

Sarcini:

1. Interpretați modificările de laborator în contextul sarcinii.
2. Care dintre modificările constatate sunt fiziologice?
3. Sunt necesare investigații suplimentare? Argumentați răspunsul.
4. Care este conduita corectă?

Obiectiv didactic. Diferențierea modificărilor fiziologice hepatice de patologia hepatică.

CAZUL 2

Situație clinică. Gravidă, 30 de ani, G2P1, la 10 săptămâni de gestație. Acuză vărsături incoercibile, scădere ponderală de 6 kg, astenie marcată. Analizele de laborator evidențiază:

- ALT = 185 U/L;
- AST = 160 U/L;
- bilirubina totală = 18 μ mol/L;
- cetonurie pozitivă (++)

Sarcini:

1. Formulați diagnosticul prezumtiv.
2. Care este mecanismul afectării hepatice în acest caz?
3. Ce investigații sunt necesare pentru excluderea altor cauze?

4. Stabiliți conduita terapeutică etapizată.

Obiectiv didactic. Recunoașterea hiperemezei de sarcină ca patologie gestațională cu impact hepatic.

CAZUL 3

Situație clinică. Gravidă, 34 de ani, G3P1, la 31 săptămâni. Acuză prurit intens palmaro-plantar, fără erupții cutanate. Analize:

- acizii biliari = 48 $\mu\text{mol/L}$;
- ALT = 120 U/L;
- AST = 105 U/L;
- GGT – normală;
- bilirubina – normală.

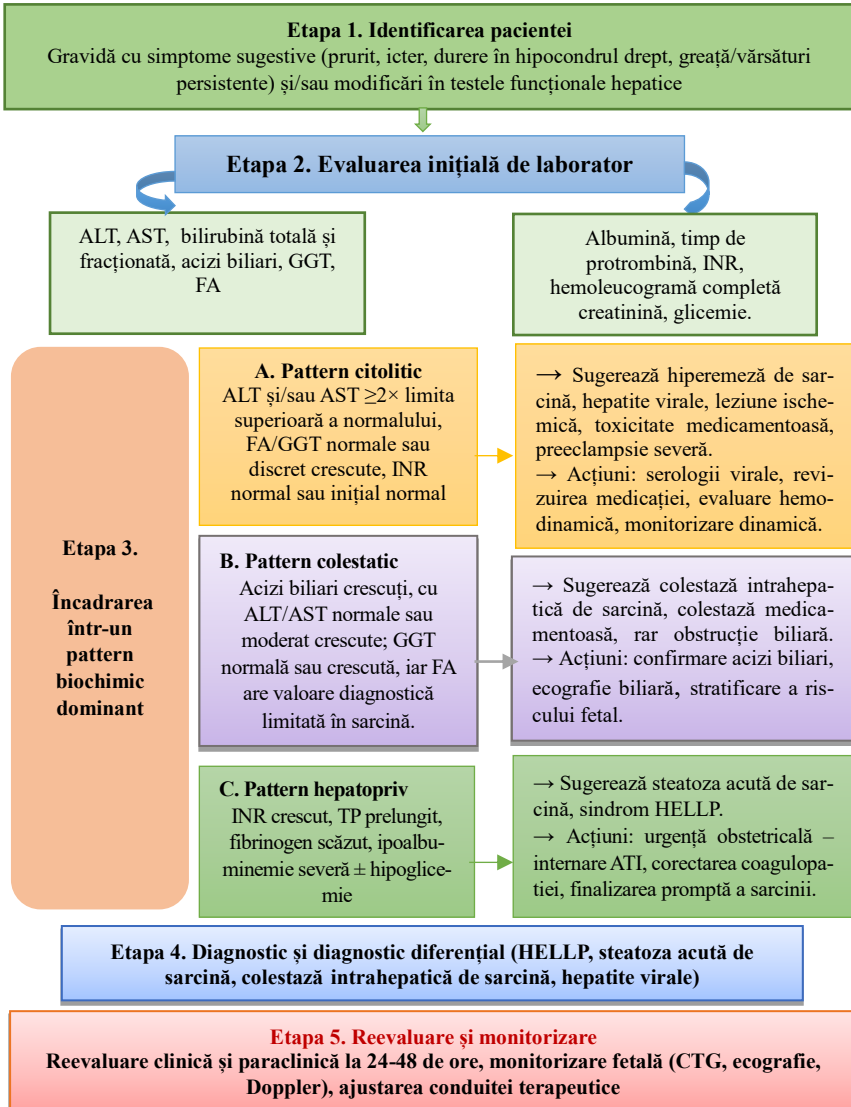
Sarcini:

1. Formulați diagnosticul.
2. Clasificați severitatea afecțiunii.
3. Care sunt riscurile materne și cele fetale?
4. Indicați tratamentul și planul de monitorizare.
5. Care este momentul optim al nașterii?

Obiectiv didactic. Aplicarea criteriilor de diagnostic și de conduită în CIS.

ANEXĂ

Algoritmul clinic de diagnostic diferențial al patologiilor hepatice asociate sarcinii



Referințe bibliografice

1. Mussarat N Rahim, Catherine Williamson, Nikos A Kametas, Michael A Heneghan. Pregnancy and the liver. In: *Lancet*, 2025; 405(10477): 498-513. ISSN: 0140-6736.
2. Sharma AV, John S. Liver Disease in Pregnancy. In: *StatPearls* (internet). StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2025. PMID: 29489187.
3. Bacq Y. The liver in normal pregnancy. In: *Madame Curie bioscience database* [internet]. 2013. Landes Bioscience.
4. Q Bartlett, A Vesco, KK Purnell, et al. Pregnancy and weaning regulate human maternal liver size and function. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2021; 118(48): e2107269118.
5. Sarkar M, Brady CW, Fleckenstein J, et al. Reproductive health and liver disease: practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. In: *Hepatology*, 2021; 73(1): 318-365.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion no. 723: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. In: *Obstet. Gynecol.*, 2017; 130(4): e210-e216.
7. Williamson C, Nana M, Poon L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. In: *J. Hepat.*, 2023; 79(3): 768-828.
8. García-Romero CS, Guzman C, Cervantes A, Cerbón M. Liver disease in pregnancy: Medical aspects and their implications for mother and child. In: *Ann. Hepat.*, 2019; 18(4): 553-562.
9. Jueckstock JK, Kaestner R, Mylonas I. Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. In: *BMC Med.* 2010; 8: 46. PMID: 20633258; PMCID: PMC 2913953.
10. Villavicencio CA, Franco-Akel A, Belokovskaya R. Gestational Transient Thyrotoxicosis Complicated by Thyroid Storm in a Patient with Hyperemesis Gravidarum. In: *JCEM Case Rep.*, 2023; 1(3): luad064. PMID: 37908576; PMCID: PMC 10580398.
11. Dajti E, Bruni A, Barbara G, Azzaroli F. Diagnostic Approach to Elevated Liver Function Tests during Pregnancy: A Pragmatic Narrative Review. In: *J. Pers. Med.*, 2023; 13(9): 1388. PMID: 37763154; PMCID: PMC 10532949.
12. Leslie De Groot, Marcos Abalovich, Erik K Alexander, et al. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. In: *J. Clin. Endocrin. Metabol.*, 2012; 97(8): 2543–2565.
13. Protocolul Clinic Național. PCN – 447 Tromboprofilaxia în timpul sarcinii, nașterii și post-partum. <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2025/10/PCN-447-Tromboprofilaxia-in-timpul-sarcinii-nasterii-si-post-partum-aprobat-prin-Ordinul-MS-nr.788-din-1.09.2025.pdf>
14. Vadakekut ES, Mahdy H. Hyperemesis Gravidarum. [Updated 2025 Jul 6]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

15. Rahim MN, Williamson C, Kametas NA, Heneghan MA. Pregnancy and the Liver. In: *Lancet*, 2025; 405(10477): 498-513.
16. Girling J, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Green-Top Guideline no. 43. In: *BJOG*, 2022; 129(13): 1887-1902. PMID: 35942656.
17. Nana, M., Medina, V., Maxwell, C., McCormick, C., Taliani, G., Beuers, U., ... & FIGO Committee on Impact of Pregnancy on Long-term Health, FIGO Committee on Infections during Pregnancy and the FIGO Division of Maternal and Newborn Health. (2025). FIGO guideline on liver disease and pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 170(1), 28-48.
18. Hobson SR, et al. SOGC Guideline no. 452: Diagnosis and Management of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. In: *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2024; 46(8): 102618.
19. Cemortan Maria, Sagaidac Irina, Iliadi-Tulbure Corina, Cernetchi Olga. Clinical aspects of pregnancy and childbirth in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *One Health Risk Manag.*, 2024; 5(2): 42-48. ISSN: 2587-3458.
20. Dixon PH, Williamson C. The Pathophysiology of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. In: *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, 2016; 40: 141-153.
21. Wikström Shemer E, Marschall HU. Decreased 1,25-Dihydroxy Vitamin D in ICP. In: *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2010; 89: 1420-1423.
22. Cemortan Maria, Iliadi-Tulbure Corina, Sagaidac Irina, Cernetchi Olga. Assessment of aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index and Fibrosis-4 Index score on women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *AJOG Global Reports*, 2024; 4(2): 100337. ISSN: 2666-5778.
23. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. In: *Hepatology*. 2004; 40(2): 467-474. PMID: 15368452.
24. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2015; 212(1): 100.e1-7.
25. Ovdia C, Seed PT, Sklavounos A, 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: *Lancet*. 2019; 393(10174): 899-909.
26. Zhang Y, Li F, Wang Y, et al. Maternal bile acid transporter deficiency promotes neonatal demise. In: *Nat. Commun.*, 2015; 6: 8186. PMID: 26416771; PMCID: PMC 4598356.
27. Sheikh Abdul Kadir SH, Miragoli M, Abu-Hayyeh S, et al. Bile acid-induced arrhythmia is mediated by muscarinic M2 receptors in neonatal rat cardiomyocytes. In: *PLoS One*. 2010; 5(3): e9689. PMID: 20300620; PMCID: PMC 2837738.
28. 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.
29. Radu-Ionita F, Pyrsopoulos N, Jinga M, et al. (eds.). *Liver Diseases: A*

Multidisciplinary Textbook. 2020.

30. 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.
31. Cemortan M, Sagaidac I, Cernetchi O, Ostrofet C. Assessment of clinical symptoms in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Arch. Balk. Med. Union*. 2022; 57(3): 238-243.
32. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Obstet. Gynecol*. 2014; 124(1): 120-133. PMID: 24901263.
33. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic cholestasis in pregnancy: review of the literature. In: *J. Clin. Med*. 2020; 9(5): 1361.
34. Cemortan M, Sagaidac I, Cernetchi O. Assessment of vitamin K levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *BMC Pregn. Child*. 2022; 22: 534.
35. Cemortan M, Cernetchi O. The role of vitamin K during pregnancy – a literature review. In: *Rom. Med. J.*, 2021; 68(4).
36. Girling J, Knight CL, Chappell L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Green-top Guideline No. 43 June 2022. In: *BJOG*, 2022; 129(13).
37. Smith D, Rood K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Clin. Obstet. Gynecol*. 2020; 63(1): 134-151.
38. Arthuis C, Diguisto C, Lorphelin H, et al. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis during pregnancy: An 8-year case-control study. In: *PLoS ONE*. 2020; 15(2): e0228213.
39. Guarino M, Cossiga V, Morisco F. The interpretation of liver function tests in pregnancy. In: *Best Prac. Res. Clin. Gastroenter*. 2020.
40. Cemortan Maria, Cernetchi Olga. 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.
41. 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.
42. Cemortan M. Particularitățile de diagnostic al colestazei intrahepatice de sarcină. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020; 66(2): 155-161.
43. Hague WM, Briley A, Callaway L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy – Diagnosis and management: A consensus statement of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (SOMANZ): Executive summary. In: *Austr. New Zeal. J. Obstet. Gynaecol.*, 2023; 63(5): 656-665.
44. Cemortan M, Sagaidac I, Cernetchi O. Comparative analysis of vitamin K levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *BMC Pregn. Child.*, 2025; 25(1): 405.
45. Goel A, Ch'ng CL, Eapen CE., Balasubramanian K.A, Elias E. Acute fatty liver of pregnancy: Better understanding of pathogenesis and earlier clinical recognition results in improved maternal outcomes. In: *HEPATOLOGY*. 2018.
46. Naoum EE, Leffert LR, Chitilian HV, Gray KJ, Bateman BT. Acute fatty liver

- of pregnancy: pathophysiology, anesthetic implications, and obstetrical management. In: *Obstet. Anesth. Digest*. 2019; 39(4): 179-180.
47. Nelson DB, Byrne JJ, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy. In: *Obstet. Gynecol.*, 2021; 137(3): 535-546.
 48. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. In: *J. Hepatol.*, 2016; 64(4): 933-945.
 49. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute fatty liver disease of pregnancy: updates in pathogenesis, diagnosis, and management. In: *Off. J. Am. Col. Gastroenter.* | *ACG*. 2017; 112(6): 838-846.
 50. Cojocaru V, Cernetchi O, Coşpormac V, Cojocaru D, Gaţcan Ş. *Sindromul HELLP*. Min. Sănătăţii al RM. Chişinău: Elena-V.I., 2014, 204 p.
 51. Petca A, Miron BC, Pacu I et al. HELLP Syndrome-Holistic Insight into Pathophysiology. In: *Medicina* (Kaunas). 2022; 58(2): 326. PMID: 35208649; PMCID: PMC 8875732.
 52. Khalid F, Mahendraker N, Tonismae T. HELLP Syndrome. [Updated 2023 Jul 29]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
 53. Villart Agnès, Burban Pauline, Mosnino Elie, Derouich Mohamed. Subcapsular liver hematoma complicating HELLP syndrome: A case report and review of management strategies. In: *Case Rep. Wom. Health*, 2023; 40: e00561. ISSN: 2214-9112.
 54. Kapan M, Evsen MS, Gumus M, Onder A, Tekbas G. Subcapsular Liver Hematoma in HELLP Syndrome: Case Report. In: *Gastroenter. Res*. 2010; 3(3): 144-146. PMID: 27942293; PMCID: PMC 5139769.
 55. Kota LN, Garikapati K, Kodey PD., et al. Study on HELLP syndrome – maternal and perinatal outcome. In: *Int. J. Reprod. Contracep. Obstet. Gynecol.*, 2017; 6(2): 714–719.
 56. Protocolul Clinic Naţional *Stările hipertenzive în timpul sarcinii*, ediţia II. Ministerul Sănătăţii Republica Moldova, 2024.
 57. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin no. 222: gestational hypertension and preeclampsia. In: *Obstet. Gynecol.*, 2020; 135(6): e237-e260.
 58. White A, Nelson DB, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy. In: *Reprod. Med.*, 2024; 5(4): 288-301.
 59. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. In: *BMJ*, 2023: 366.