

APRECIEREA VALORILOR
TESTELOR FUNCȚIONALE
HEPATICE LA FEMEILE CU COLESTAZĂ
INTRAHEPATICĂ DE SARCINĂ

Maria CEMORTAN¹, Irina SAGAIAC¹,
Olga CERNEȚCHI¹

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

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).21](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).21)

Rezumat

Introducere. Colestaza intrahepatică de sarcină este o patologie hepatică, diagnosticul căreia se bazează pe aprecierea nivelului seric al acizilor biliari și a testelor funcționale hepatice. Studiul a avut drept scop evaluarea valorilor testelor funcționale hepatice la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină. **Materiale și metode de cercetare.** La baza acestei lucrări a stat un studiu prospectiv de cohortă, care a inclus 142 de cazuri clinice, divizate în două loturi, în funcție de complicația sarcinii cu colestaza gravidarum. Cercetarea a fost realizată prin evaluarea nivelului testelor funcționale hepatice, precum și prin studierea documentației medicale. Datele statistice au fost prelucrate prin intermediul programelor IBM Statistics SPSS 21, MedCalc și GraphPad. Pentru aprecierea sensibilității și specificității în examinarea eficienței modelului, a fost utilizată curba ROC. **Rezultate obținute.** S-a constatat creșterea valorilor ALT și AST la femeile sarcina cărora s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcină. Valorile fosfatazei alcaline și γ -glutamilttransferazei au fost crescute la un număr nesemnificativ de gestante cu colestaza gravidarum. În baza curbelor ROC, s-a determinat că sensibilitatea indicatorului ALT în diagnosticul colestazei intrahepatice de sarcină a fost de 81,7%, iar specificitatea – 81,7%. În cazul AST, sensibilitatea indicatorului a constituit 80,3%, iar specificitatea a fost de 81,7%. **Concluzii.** În urma acestui studiu, a fost demonstrată o creștere semnificativă a valorilor ALT și AST la femeile sarcina cărora s-a complicat cu colestaza gravidarum, precum și o sensibilitate și specificitate înaltă a acestor indicatori în diagnosticul acestei afecțiuni patologice.

Cuvinte-cheie: colestază intrahepatică de sarcină, sarcină, diagnostic, teste funcționale hepatice

Summary

Evaluation of liver functional test values in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy

Introduction. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is a liver disease, the diagnosis of which is based on the assessment of serum bile acid levels and liver function tests. The study aimed to assess liver function test values in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. **Materials and methods.** The study was based on a prospective cohort study of 142 clinical cases, divided into two groups according to the complication of pregnancy with cholestasis gravidarum. The research was carried out by assessing the level of liver function tests as well as by studying medical documentation. Statistical data were processed using IBM Statistics SPSS 21, MedCalc and GraphPad software. To assess sensitivity and specificity in examining model efficiency, the ROC curve was used. **Results.** Increased ALT and AST values were found in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Alkaline phosphatase and γ -glutamyltransferase values were increased

in an insignificant number of pregnant women with cholestasis gravidarum. Based on ROC curves, the sensitivity of ALT indicator in diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy was 81.7%, specificity – 81.7%; for AST the sensitivity of the indicator was 80.3%, specificity – 81.7%. **Conclusions.** In the study it was demonstrated significant increase of ALT and AST values in women with cholestasis gravidarum, as well as high sensitivity and specificity of these indicators in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Keywords: intrahepatic cholestasis of pregnancy, pregnancy, diagnosis, liver function tests

Резюме

Оценка показателей функциональных проб печени у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных

Введение. Внутрипеченочный холестаз беременных – это заболевание печени, диагностика которого основана на оценке уровня желчных кислот в сыворотке крови и функциональных проб печени. **Целью** данного исследования являлась оценка показателей функциональных проб печени у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных. **Материал и методы исследования.** Исследование было основано на проспективном когортном изучении 142 клинических случаев, разделенных на две группы, в зависимости от осложнения беременности холестазом. Исследование проводилось путем оценки уровня функциональных проб печени, а также изучения медицинской документации. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ IBM Statistics SPSS 21, MedCalc, а также GraphPad. Для оценки чувствительности и специфичности при исследовании эффективности модели использовалась ROC-кривая. **Результаты.** Исследование показало повышенные значения АЛТ и АСТ у женщин, чья беременность осложнилась внутрипеченочным холестазом. Показатели щелочной фосфатазы и γ -глутамилтрансферазы были повышены у незначительного числа женщин с холестазом беременных. На основании ROC-кривых, чувствительность показателя АЛТ в диагностике внутрипеченочного холестаза беременных составила 81,7%, специфичность – 81,7%; для АСТ чувствительность показателя составила 80,3%, а специфичность – 81,7%. **Выводы.** Данное исследование подтвердило значительное повышение значений АЛТ и АСТ у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных. Также подчеркнута высокая чувствительность и специфичность этих показателей в диагностике данного заболевания.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз беременных, беременность, диагностика, функциональные печеночные пробы

Introducere

Colestaza intrahepatică de sarcină (CIS) reprezintă o patologie hepatică cu o incidență de 0,5-1% la nivel mondial, fiind denumită și colestaza gravidarum [17]. Datele din literatură denotă că CIS are un curs și un prognostic matern relativ favorabil. În majoritatea cazurilor, CIS debutează la sfârșitul trimestrului doi sau la începutul trimestrului trei de sarcină, iar manifestările clinice și rezultatele de laborator revin la normă în mod spontan la 2-3 săptămâni după naștere [11].

Cu toate acestea, în ultimii ani, literatura de specialitate conține tot mai multe rapoarte despre posibilele complicații fetale care conduc la rezultate perinatale nefavorabile [5]. Una dintre cele mai periculoase complicații ale colestazei gravidarum este decesul intrauterin al fătului. Totodată, se atestă o rată crescută a nașterilor premature (spontane sau iatrogene) în rândul femeilor, sarcina cărora s-a complicat cu CIS [14, 19]. Cu toate acestea, cercetările efectuate denotă că rata și natura riscurilor fetale asociate cu CIS sunt încă un subiect de discuție și nu sunt pe deplin cunoscute [4].

Diagnosticul CIS se bazează pe aprecierea nivelului seric al acizilor biliari (AcB) și a rezultatelor testelor funcționale hepatice (TFH) [12]. Totodată, simptomul clinic principal al colestazei gravidarum este pruritul cutanat, cu o localizare tipică pe palmele și tălpile gravidei, care nu poate fi explicat prin alte motive [21].

În literatura de specialitate nu există un consens în ceea ce privește cauzele apariției colestazei intrahepatice de sarcină. Predispoziția pentru dezvoltarea CIS implică mai mulți factori, dintre care factorii genetici și cei hormonalni au un rol esențial [8]. Mecanismul determinat genetic al modificărilor din sistemul de transport hepatocitar constă în acumularea AcB în hepatocite, urmată de apariția simptomelor clinice. Prezența mutațiilor genelor ABCB4 și ABCB11 la femeile cu CIS confirmă teoria genetică a etiopatogeniei patologiei cercetate [8, 9]. Cu toate acestea, nu toate femeile cu CIS prezintă mutațiile genetice sus-numite. Un factorul declanșator al CIS ar putea fi nivelurile crescute de estrogeni și de progesteron, care se produc în cantități mari în timpul sarcinii [18].

În pofida numeroaselor teste disponibile, un diagnostic precis și oportun al CIS poate fi dificil, deoarece caracteristicile clinice și rezultatele TFH pot mima alte patologii hepatice. În literatura de specialitate, conform opiniei diferitor autori, există între 9 și 13 sindroame majore ale afecțiunilor hepatice, corelând cu datele clinice și patogenetice ale acestora. Principalele sindroame clinice de afectare hepatică sunt: citolitic; colestatic; imunoinflamator

și insuficiența hepato-celulară [24]. Prin urmare, aprecierea nivelului TFH este importantă pentru a evalua gradul de afectare hepatică și pentru a monitoriza în dinamică starea femeilor, sarcina cărora s-a complicat cu CIS.

Evaluarea nivelurilor serice ale AcB este considerată o metodă definitivă de diagnostic în cazul CIS [3]. Având în vedere valorile AcB, colestaza gravidarum poate fi clasificată în CIS *ușoară* (AcB 19-39 $\mu\text{mol/l}$), CIS *moderată* (AcB 40-99 $\mu\text{mol/l}$) și *severă* (AcB ≥ 100 $\mu\text{mol/l}$) [9].

În literatură există controverse în ceea ce privește debutul CIS: prin creșterea valorilor AcB și ale TFH sau prin apariția simptomelor clinice. Unii cercetători au descris cazuri de colestaza gravidarum cu AcB și TFH inițial normale, dar în prezența simptomelor clinice sugestive pentru diagnostic de CIS, care au fost urmate de apariția modificărilor biochimice peste 4-5 săptămâni [13, 15]. Cu toate acestea, majoritatea pacientelor cu CIS sunt diagnosticate primar cu valori ale AcB crescute înainte de a prezenta simptomele clinice [8].

Transaminazele, inclusiv *alaninaminotransferaza* (ALT) și *aspartataminotransferaza* (AST), se referă la enzimele hepatice, fiind markeri de afectare a hepatocitelor. În normă, ALT și AST sunt eliberate în ritm constant, reprezentând echilibrul dintre funcționalitatea normală a hepatocitelor datorită apoptozei și clearance-ului enzimelor sus-numite din plasmă [3].

Prezintă interes studierea coeficientului de Ritis, care se apreciază prin raportul AST/ALT și reflectă severitatea afectării ficatului [6, 7]. Pentru prima dată, raportul dintre AST și ALT a fost descris de Fernando de Ritis în anul 1957. Deși inițial a fost propus ca marker caracteristic pentru hepatita virală, mai târziu coeficientul de Ritis apare ca un biomarker și pentru alte patologii [6]. Studii recente au arătat că nivelurile transaminazelor, precum și coeficientul de Ritis, pot fi utile în prognosticul tumorilor maligne, abcesului hepatic piogenic și altor afecțiuni [4].

Creșterea valorilor de fosfatază alcalină (FA) și γ -glutamilttransferază (GGT) indică o patologie hepatică, fiind markeri ai alterării canaliculelor biliare [23]. În cazul deteriorării țesutului hepatic prin substanțe chimice, inclusiv medicamentoase, FA poate crește considerabil în prezența fenomenelor colestatice, în timp ce în cazul necrozei hepatocitelor, însă fără colestază, valorile FA vor rămâne în limitele normale. Creșterea valorilor GGT în cele mai dese cazuri se observă în afecțiunile hepatice obstructive și servește ca un indicator sensibil în diagnosticul icterului obstructiv, colangitelor și altor afecțiuni hepatice caracterizate prin fenomene colestatice [23]. **Scopul** acestei cercetări constă în evaluarea

valorilor testelor funcționale hepatice la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină.

Materiale și metode de cercetare. Studiul prospectiv de cohortă a fost realizat de Departamentul de Obstetrică și Ginecologie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, în perioada anilor 2020-2022.

Pentru această cercetare prospectivă, au fost create două loturi:

■ Lotul A, format din 60 de gravide, sarcina cărora s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcină (lotul de cercetare, L1);

■ Lotul B, alcătuit din 60 de gravide, sarcina cărora nu s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcină (lotul de control, L0).

Cercetarea a fost realizată prin aprecierea nivelului de AcB, ALT, AST și coeficientului de Ritis. Totodată, au fost testate nivelul seric al bilirubinei totale, FA și GGT. Diagnosticul de CIS a fost stabilit pe baza datelor anamnestice, clinice și biochimice, inclusiv prin studierea documentației medicale (fișa medicală de observație obstetricală – formularul nr. 96/e). Analizele biochimice ale sângelui au fost efectuată cu ajutorul aparatului *Abbott Architect c8000*.

Datele statistice au fost prelucrate în programele IBM *Statistics SPSS 21*, *MedCalc* și compartimentul *QuickCalcs* al *GraphPad*.

Rezultate obținute. Vârsta gravidelor incluse în studiu a variat între 18 și 43 de ani, totodată 33 de femei (55,0%; 95% ÎI: 36,6-71,8%) din L1, comparativ cu lotul de control – 21 de femei (35,0%; 95% ÎI: 19,4-46,9%), aveau vârsta peste 30 de ani (χ^2 4.074, $p=0.0435$). Media de vârstă a participantelor a constituit $30,4 \pm 6,1$ ani (Me 30 (26; 35)) în lotul de

cercetare și de $27,8 \pm 5,5$ ani (Me 27,8 (23; 31)) în lotul de control ($p=0,029$).

În cadrul acestui studiu, valorile AcB în lotul de cercetare au variat în limitele 19–211,3 $\mu\text{mol/l}$, valoarea medie constituind $39,4 \pm 38,8$ (Me 23,4 (19,0; 46,0)) $\mu\text{mol/l}$. În lotul de control, valoarea medie a AcB a constituit $3,3 \pm 1,6$ (Me 3,1 (2,1; 4,4)) $\mu\text{mol/l}$, variind între 1,0 și 7,8 $\mu\text{mol/l}$ (95% ÎI: 26.172 - 46.028; $p=0,0001$). În funcție de gradul de colestaza gravidarum, 50 de femei au prezentat CIS ușoară (70,4%; 95% ÎI: 58,9-80,5%), 16 femei (22,5%; 95% ÎI: 14,1-34,0%) colestază moderată și 5 femei (7,0%; 95% ÎI: 0-11,3%) colestază severă.

A prezentat interes studierea nivelului seric al ALT, AST, precum și al coeficientului de Ritis. Astfel, valorile ALT au variat în limitele 6–1121 U/l în L1 și 5,3–138,8 U/l în L0. Creșterea nivelului ALT peste valorile de referință a fost observată în 37 de cazuri (61,6%; 95% ÎI: 56,6-78,9%) din lotul de cercetare, comparativ cu 5 cazuri (8,3%; 95% ÎI: 4,0-18,3%) din lotul de control (χ^2 35.201; $p=0,0001$). Valorile medii ale ALT în L1 au constituit $166,9 \pm 184,3$ (Me 111,9; 45,6; 196,4) U/l vs $20,9 \pm 23,6$ (Me 13,6; 9,2; 18),0 U/l în L0 (95% ÎI: 98.499 - 193.501, $p=0,0001$) (figura 1).

Deși valorile AST au fost mai reduse în comparație cu ALT, totuși, creșterea nivelului AST peste valorile de referință a fost identificată în 48 de cazuri (80,0%; 95% ÎI: 62,3-83,5%) din lotul de cercetare, comparativ cu 9 cazuri (15,0%; 95% ÎI: 4,2-18,8%) din lotul de control (χ^2 35.514; $p=0,0001$). Valorile AST au variat în limitele 11–657 U/l în L1 și 11–71,2 U/l în L0. Valorile medii ale AST în L1 au constituit $99,8 \pm 96,1$ (Me 64,4; 36; 141)) U/l vs $21,4 \pm 14,0$ (Me 14; 14; 26) U/l în L0 (95% ÎI: 53.572 - 103.228; $p=0,0001$).

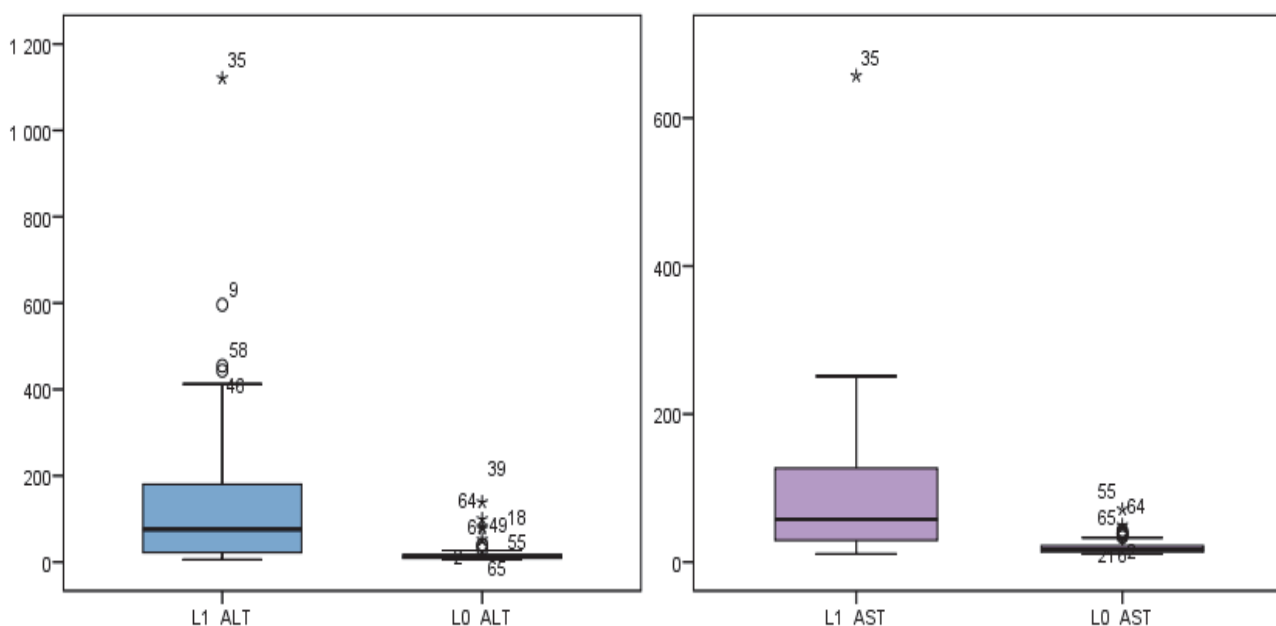


Figura 1. Nivelul ALT și AST la femeile incluse în studiu (U/l)

Un alt aspect important în studierea TFH îl reprezintă coeficientul de Ritis la gravidele incluse în cercetare. S-a atestat o scădere semnificativă a acestui coeficient în cazul femeilor sarcina cărora s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcină – $0,75 \pm 0,40$ (Me $0,75$; 0,50; 1,1), comparativ cu lotul de control – $1,29 \pm 0,60$ (Me $1,29$; 0,97; 1,6), 95% ÎI: -0,7244 – -0,3556; $p=0,0001$.

Valorile bilirubinei totale au fost crescute la 18 (30%; 95% ÎI: 16,5-43,7%) dintre femeile gravide din lotul de cercetare, cu o medie de $13,4 \pm 5,7$ (Me 11,2; 9; 15,5) $\mu\text{mol/l}$, variind în limitele 3,3–32,5 $\mu\text{mol/l}$. În lotul de control, valorile bilirubinei totale au constituit în medie $8,8 \pm 3,8$ (Me 8,2; 5,7; 11,6) $\mu\text{mol/l}$, variind între 2,6 și 19,0 $\mu\text{mol/l}$ (95% ÎI: 2,726 – 6,074; $p=0,0001$). Menționăm că în L0, în 55 sau 91,6% (95% ÎI: 85,7-97,4%) dintre cazuri valorile bilirubinei totale au fost în limitele normei (χ^2 8,964, $p=0,0028$).

Un alt indicator biochimic analizat în cadrul acestui studiu a fost FA, valorile căreia pot crește în termenele târzii ale sarcinii. Astfel, nivelul mediu al FA a constituit $269,6 \pm 143,8$ (Me 226; 164,4; 337) U/l în L1 vs $179,1 \pm 63,9$ (Me 170; 137; 218) U/l în lotul de control (95% ÎI: 8,735 – 121,465; $p=0,0001$) (figura 2). Nivelurile FA au variat pe larg în ambele loturi de studiu (L1 – 79–834 U/l vs L0 – 39–359 U/l), fiind crescute în 5 cazuri (8,3%; 95% ÎI: 5,0-21,4%) din lotul de cercetare. În lotul de control, nu au fost depistate cazuri de creștere a nivelului fosfatazei alcaline peste valorile de referință (χ^2 3,339; $p=0,0677$).

5 femei (8,3%; 95% ÎI: 4,0-18,3%) din L1 și 1 gravidă (1,6%; 95% ÎI: 0-8,7%) din L0, diferența fiind statistic nesemnificativă (χ^2 1,579; $p=0,2089$).

În ceea ce privește sensibilitatea și specificitatea testelor biochimice aplicate în studiul dat, am analizat curbele ROC pentru fiecare indicator studiat, datele fiind prezentate în tabelul 1.

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

La evaluarea valorii informative a ALT și AST în diagnosticul CIS pe baza ROC informativitatea testelor date a fost considerată foarte bună, AUC fiind cuprinsă în limitele 0,81-0,9. Pentru ALT sensibilitatea indicatorului (cut off $>18,8 \text{ U/l}$) a fost de 81,7%, iar specificitatea – 81,7%; pentru AST sensibilitatea indicatorului (cut off $>26,8 \text{ U/l}$) a constituit 80,3%, specificitatea a fost de 81,7%.

Informativitatea testelor bilirubinei totale, a GGT și a coeficientului de Ritis a fost considerată bună (valorile AUC = 0,71-0,8). Astfel, pentru bilirubina totală sensibilitatea indicatorului (cut off $>6,9 \mu\text{mol/l}$) a fost de 92,9%, iar specificitatea – 43,7%; pentru GGT sensibilitatea (cut off $>11,3 \text{ U/l}$) a fost de 76,1%, iar specificitatea – 64,8%. Sensibilitatea coeficientului de Ritis pentru cut off $\leq 0,88$ a constituit 57,7%, specificitatea – 81,7%. Valoarea informativă a FA în diagnosticul CIS pe baza ROC a fost considerată satisfăcătoare

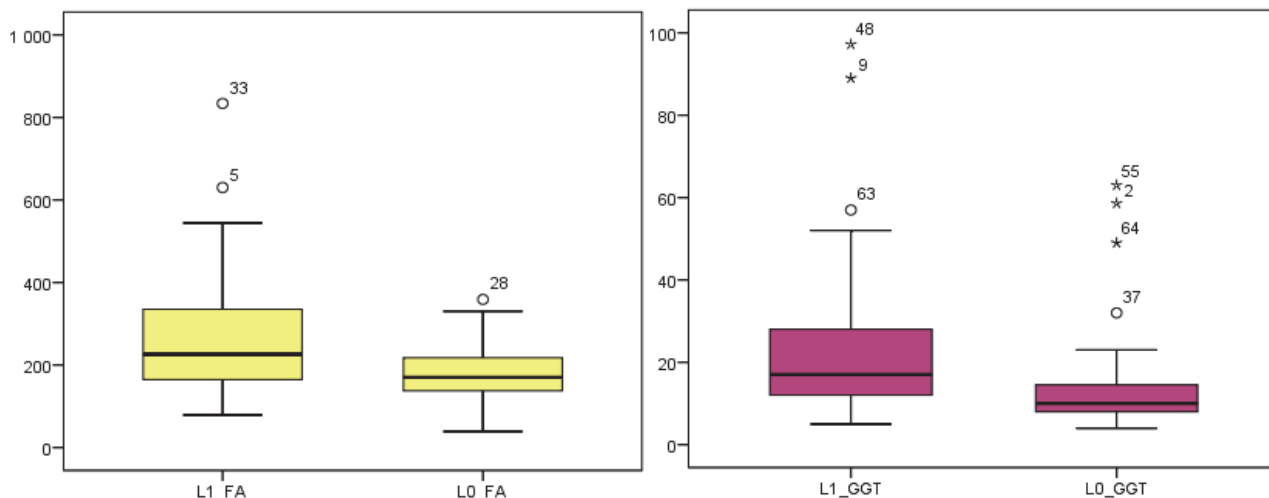


Figura 2. Nivelul fosfatazei alcaline și gama-glutamyltransferazei la femeile incluse în studiu (U/l)

Valorile GGT apreciate în acest studiu au prezentat următoarele cifre medii: $22,4 \pm 16,9$ (Me 17; 12; 29) U/l în lotul de cercetare, comparativ cu $12,7 \pm 10,4$ (Me 10; 8; 15) U/l în lotul de control (95% ÎI: 5,044 – 14,356; $p=0,0001$), variind în ambele loturi de studiu (L1 – 5-97,2 U/l vs L0 – 4-63 U/l). Este de menționat că un nivel crescut de GGT au prezentat

(valorile AUC = 0,61-0,7), totodată sensibilitatea FA pentru cut off $>268 \text{ U/l}$ a fost de 38,0%, iar specificitatea – 91,5%.

Discuții. Datele obținute sunt în concordanță cu cele din literatura de specialitate, care demonstrează că colestaza gravidarum afectează mai des paciențele cu vârsta peste 35 de ani [14].

Tabelul 1

Sensibilitatea și specificitatea testelor biochimice aplicate la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină

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

Notă: *Se: sensibilitate; **Sp: specificitate.

Evaluarea nivelurilor AcB este extrem de importantă pentru pacientele cu CIS, nu numai din cauza impactului matern al afecțiunii, ci și în ceea ce privește rezultatele perinatale legate de colestaza gravidarum. Studiul realizat de Glantz A. și colab. a raportat o rată de creștere a rezultatelor perinatale nefavorabile la femeile gravide cu niveluri serice ale AcB $>40 \mu\text{mol/l}$ [10]. Într-o meta-analiză recentă a studiilor publicate, au fost evaluate rezultatele perinatale la femeile gravide cu CIS, iar în consecință s-a constatat că nivelurile serice extrem de ridicate ale AcB ($>100 \mu\text{mol/l}$) cresc semnificativ riscul de deces fetal intrauterin [16].

Totodată, nivelurile de ALT și AST sunt frecvent crescute în cazul CIS, iar majorarea lor poate preceda creșterea AcB cu 1-2 săptămâni [22]. Conform datelor din literatura de specialitate, valorile ALT și AST cresc semnificativ în 85% din cazurile de colestază intrahepatică de sarcină, în unele cazuri atingând niveluri de 25 de ori mai mari decât valorile de referință [2, 23]. În conformitate cu datele din literatura de specialitate, în cazul CIS, valorile ALT se majorează de circa 2-10 ori, fiind un marker mai sensibil al CIS în comparație cu AST, valorile căreia nu cresc atât de semnificativ la femeile cu CIS [8].

În sarcina fiziologică, nivelul de bilirubină totală în ser este, în general, mai scăzut în toate cele trei trimestre, în timp ce reducerea concentrației bilirubinei conjugate se observă în al II-lea și al III-lea trimestru de sarcină [1]. Acest fenomen este adesea atribuit hemodiluției și hipoalbuminemiei în sarcină [20]. În literatura de specialitate există date care sugerează că în sarcinile complicate cu colestaza gravidarum nivuri crescute de bilirubină totală în ser se observă în aproximativ 10% din cazuri [21, 22].

Nivelurile serice de γ -glutamilttransferază scad în sarcina fiziologică, în timp ce activitatea fosfatazei alcaline crește pe parcursul sarcinii din cauza producției

de izoenzimă placentară și a creșterii activității izoenzimelor osoase. Totodată, creșterea simultană a GGT și a FA indică o patologie hepatică, servind drept markeri ai alterării canalelor biliare [1].

Concluzii

Rezultatele acestui studiu confirmă că evaluarea nivelului seric AcB la femeile la care se suspecta CIS este importantă nu numai pentru diagnosticarea, ci și pentru diferențierea patologiei cercetate. Creșterea valorilor bilirubinei totale a fost identificată în aproximativ 1/3 din cazurile complicate prin CIS. Totodată, nivelul seric al FA și GGT crește la un număr nesemnificativ de gravide cu colestaza gravidarum. Astfel, nivelurile de FA și GGT trebuie interpretate numai în ansamblu cu rezultatele altor teste funcționale hepatice. Conform analizei efectuate, nivelurile de ALT și AST cresc la un număr considerabil de gravide cu CIS, având o informativitate foarte bună în diagnosticul patologiei cercetate, în baza curbelor ROC, manifestată prin sensibilitate și specificitate ridicate.

Declarația de conflict de interese. Nimic de declarat.

Lista abrevierilor

AcB: acizii biliari
 ALT: alaninaminotransferază
 AUC: aria sub curbă
 AST: aspartataminotransferază
 CIS: colestază intrahepatică de sarcină
 FA: fosfataza alcalină
 GGT: γ -glutamilttransferază
 Me: mediana
 ROC: Receiver Operating Characteristics
 Se: sensibilitate
 Sp: specificitate
 TFH: teste funcționale hepatice

Bibliografie

1. Ammon F.J., Kohlhaas A., Elshaarawy O. et al. Liver stiffness reversibly increases during pregnancy and independently predicts preeclampsia. In: *World Journal of Gastroenterology*. 2018; 24(38): 4393. Disponibil pe: doi: 10.3748/wjg.v24.i38.4393.
2. Arora A., Kumar A., Anand A.C. et al. Indian National Association for the Study of the Liver – Federation of Obstetric and Gynaecological Societies of India Position Statement on Management of Liver Diseases in Pregnancy. In: *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2019; 9(3): 383-406. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.02.007>.
3. Bacak S.J., Thornburg L.L. Liver Failure in Pregnancy. In: *Critical Care Clinics*. 2016; 32(1): 61–72. Disponibil pe: doi:10.1016/j.ccc.2015.08.005.
4. Botros M., Sikaris K.A. The de Ritis ratio: the test of time. In: *The Clinical Biochemist Reviews*. 2013; 34(3): 117.
5. Cemortan M.I., Sagaidac I.V. Clinical course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2021; 5: 94-99 (in Russian). Disponibil pe: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5.94-99>.
6. Cui D., Zhong Y., Zhang L., Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. In: *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2017; 43(9): 1411-1420.
7. Dai H., Xu J. *The AST/ALT (De Ritis) Ratio Independently Predicts Adverse Outcomes in Patients with Pyogenic Liver Abscess*. 2020. Disponibil pe: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-25277/v1>.
8. Gabzdyl E.M., Schlaeger J.M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. 2015; 29(1): 41-50. PMID: 25633399. Disponibil pe: doi: 10.1097/JPN.0000000000000077.
9. Geenes V., Williamson C., Chappell L.C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2016; 18(4): 273-281.
10. Girling J., Knight C.L., Chappell L. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *BJOG*. 2022; 129(13): e95-e114. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17206>.
11. Glantz A., Marschall H.U., Mattsson L.Å. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. In: *Hepatology*. 2004; 40(2): 467-474.
12. Jurate K., Rimantas, Z., Jolanta S. et al. Sensitivity and specificity of biochemical tests for diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Annals of Hepatology*. 2017; 16(4): 569-573.
13. Kenyon A., Piercy C., Girling J. et al. Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women with obstetric cholestasis: a longitudinal analysis. In: *BJOG*. 2001; 108: 1190-1192.
14. Manzotti C., Casazza G., Stimac T. et al. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019; 7: CD012546. Disponibil pe: doi: 10.1002/14651858.CD012546.pub2.
15. Mohan M., Antonios A., Konje J. et al. Stillbirth and associated perinatal outcomes in obstetric cholestasis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. In: *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019; 3: 100026. Disponibil pe: doi:10.1016/j.eurox.2019.100026.
16. Morton A., Laurie J. The biochemical diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Obstetric Medicine*. 2019; 12(2): 76-78.
17. Ovadia C., Seed P.T., 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: *The Lancet*. 2019; 393(10174): 899-909.
18. Ozkan S., Ceylan Y., Ozkan O.V., Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *World J. Gastroenterol*. 2015; 21(23): 7134-7141.
19. Piechota J., Jelski W. Intrahepatic cholestasis in pregnancy: review of the literature. In: *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(5): 1361.
20. Reid R., Ivey K.J., Rencoret R.H., Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. In: *BMJ*. 1976; 1(6014): 870–872. Disponibil pe: doi:10.1136/bmj.1.6014.870.
21. Suresh I., TR V., HP N. Predictors of Fetal and Maternal Outcome in the Crucible of Hepatic Dysfunction During Pregnancy. In: *Gastroenterology Res*. 2017; 10(1): 21–27. Disponibil pe: doi:10.14740/gr787w.
22. Williamson C., Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Obstetrics & Gynecology*. 2014; 124(1): 120-133. PMID: 24901263. Disponibil pe: doi:10.1097/AOG.0000000000000346.
23. Дорофеев В.В., Борисова И.В., Тарасова М.А. и др. Лабораторная диагностика лекарственно-индуцированных поражений печени при беременности. В: *Трансляционная медицина*. 2017; 4(3): 35-44.
24. Пальгова Л.К. (2014). Основные синдромы поражения печени: диагностические критерии и тактика ведения цитолитического и холестатического синдромов в поликлинической практике. Справочник поликлинического врача, (5), 21-29.

Maria Cemortan, studentă-doctorandă,
Departamentul de Obstetrică și Ginecologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu
tel.: +37369672425
e-mail: mariacemortan@yahoo.com