

MANAGEMENTUL TERAPEUTIC AL COLESTAZEI INTRAHEPATICE DE SARCINĂ

10.5281/zenodo.3525086

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar **Olga CERNEȚCHI**

e-mail: ocernetchi@yahoo.com

Doctorandă **Maria CEMORTAN**

e-mail: cemortanm@mail.ru

Doctor în științe medicale **Irina SAGAI DAC**

e-mail: irinasagaidac@yahoo.com

THERAPEUTIC MANAGEMENT OF INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY

Summary. Maternal outcome of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is usually benign, with postpartum pruritus resolving, but with a major predisposition to ante-, intra- and post-partum haemorrhage, as a main cause of maternal morbidity and mortality. Besides that, ICP is associated with increased fetal morbidity and mortality, especially preterm birth, respiratory distress and stillbirth. The main option of the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy is to improve maternal symptoms, to normalize the biochemical markers and to reduce risks for the fetus. Ursodeoxycholic acid is the best therapeutic agent available, with proven efficacy in decrease skin pruritus and restoring abnormal levels of serum bile acids and functional tests of liver.

Keywords: intrahepatic cholestasis of pregnancy, ursodeoxycholic acid, functional tests of liver.

Rezumat. Prognosticul matern al colestazei intrahepatice de sarcină (CIS) este de obicei benign, cu rezolvarea pruritului post-partum, însă cu o predispoziție mai mare la apariția hemoragiilor ante-, intra- și post-partum, fiind cauza principală a morbidității și mortalității materne. Pe de altă parte, CIS este asociată cu creșterea morbidității și mortalității fetale, în special în ceea ce privește nașterea prematură, detresa respiratorie și moartea antenatală a fătului. Opțiunea principală în managementul colestazei intrahepatice de sarcină este ameliorarea simptomelor patologiei cercetate, normalizarea markerilor biochimici la mamă și reducerea riscurilor pentru făt. Acidul ursodeoxicolic este cel mai bun agent terapeutic disponibil, cu eficacitate dovedită în atenuarea pruritului cutanat și restabilirea nivelurilor anormale ale acizilor biliari serici și valorilor testelor funcționale ale ficatului.

Cuvinte-cheie: colestaza intrahepatică de sarcină, acidul ursodeoxicolic, teste funcționale ale ficatului.

INTRODUCERE

Colestaza intrahepatică de sarcină (CIS), sau colestaza gravidarum (CG), reprezintă o tulburare hepatică în sarcină caracterizată prin prurit cutanat de diferită intensitate, de la ușor până la sever, și modificări ale testelor funcționale ale ficatului (LFTs) [1-4]. Colestaza gravidarum este o formă reversibilă a colestazei (afectarea fluxului biliar), care apare în majoritatea cazurilor spre sfârșitul trimestrului II sau trimestrul III de sarcină și tinde să se amelioreze rapid în perioada post-partum [4]. Incidența CIS variază geografic între 0,1 % -15,6 %, cu o creștere mai mare a incidenței în regiunea Americi de Sud [5]. **Colestaza intrahepatică este a doua cauză a icterului în sarcină, după hepatitele virale [6].**

De obicei, după finalizarea sarcinii, colestaza intrahepatică de sarcină se rezolvă având un pronostic benign asupra sănătății mamei. Suplimentar la tratamentul pruritului trebuie să se acorde o atenție adecvată ma-

nagementului oboselii, anxietății și malabsorbției de grăsimi și vitamine liposolubile. Malabsorbția persistentă a vitaminelor liposolubile conduce la deficiența vitaminei K, stimulând dezvoltarea hemoragiilor intra- și post-partum [7]. Astfel, sedarea ușoară și un nivel scăzut de grăsimi în dietă poate fi recomandat de rând cu administrarea parenterală de vitamina K [5]. Pruritul de obicei se ameliorează peste 48 de ore după nașterea fătului, cu normalizarea concentrației de acizi biliari serici și a altor enzime hepatice. Rata de recurență a CIS în sarcinile ulterioare este mare (45 %-70 %), dar nu este inevitabilă. Dacă pruritul și enzimele hepatice crescute persistă până la o lună după naștere, pacienta trebuie fi investigată cu privire la bolile hepatice cronice, cum ar fi ciroza biliară primară, colangita sclerozantă sau hepatita cronică [8]. În pofida prezenței paternului hormonal în patogeneza CG, utilizarea contraceptivelor orale combinate la femeile cu antecedente de CIS nu este contraindicată, însă aceasta trebuie inițiată după normalizarea testelor

biochimice post-partum [3; 8]. Alăptarea la sân nu este contraindicată [8]. Femeile cu istoric de CIS necesită o monitorizare clinică minuțioasă, întrucât se constată că sunt mult mai predispuse pentru colelitiază, pancreatită, ciroză sau alte tulburări hepatobiliare [9].

Colestaza intrahepatică de sarcină prezintă un risc semnificativ pentru morbiditate și mortalitate perinatală drept urmare a nașterii premature, detresei respiratorii și lichidului amniotic meconial [8, 10]. Nu a fost demonstrată creșterea ratei de malformații fetale și avorturi, iar greutatea fetală pentru vârstă gestațională pare a fi adecvată în CIS [11]. Incidența colorației meconiale a lichidului amniotic este de la 25 % până la 45 % de cazuri în CG, în timp ce detresa respiratorie fetală, nașterea prematură și moartea antenatală a fătului apar la 22 %, 44 % și 2 % gestante, respectiv [5]. Totodată, nu a fost dovedită corelația prognosticului fetal cu severitatea semnelor și simptomelor clinice maternelor [12]. Unele studii au dedus totuși că nivelurile ridicate ale acizilor biliari serici sunt asociate cu creșterea mortalității fetale. Glantz et al. (2004) au raportat o corelație semnificativă între valorile serice ale acizilor biliari $\geq 40 \mu\text{mol/l}$ și rezultatele fetale nefavorabile. Din aceste considerente ei au propus un management expectativ pentru cazurile în care valorile serice ale acizilor biliari sunt $<40 \mu\text{mol/l}$ [2]. Cu toate acestea, monitorizarea strictă în dinamică a nivelurilor acizilor biliari serici și a LFTs nu previne categoric suferința fetală acută și moartea intrauterină a fătului [13]. Fagan (2002) a sugerat necesitatea efectuării unui test non-stress săptămânal, estimarea volumului de lichid amniotic și examenul Doppler al arterei ombilicale, împreună cu examinările ecografice periodice de la 30 de săptămâni de gestație până la naștere în cazuri de CIS. La fel, valorile acizilor biliari serici și LFTs, precum și coagulograma ar trebui evaluate săptămânal [5].

Majoritatea autorilor la nivel mondial sugerează că nașterea nu trebuie amânată după 37-38 de săptămâni de gestație la gravidele cu CG [14-19]. În pofida acestui fapt, nu toți clinicienii acceptă managementul activ al nașterii în termenii de gestație menționați, la pacientele cu CG [14]. Pentru moment, nu există studii care ar concluziona cu certitudine necesitatea managementului activ cu inducerea travaliului la pacientele cu CIS cu termenul de sarcină <39 săptămâni, pentru a îmbunătăți rezultatele perinatale [14; 19]. Din cauza absenței recomandărilor bazate pe dovezi, decizia de a induce travaliul trebuie luată în mod individual după evaluarea riscului de prematuritate, morbiditate și moarte antenatală a fătului. Colegiul Regal de Obstetrică și Ginecologie nu susține managementul activ de rutină în CIS și sugerează managementul individualizat pentru femeile cu CG [20]. Pe de altă

parte, Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie susține protocoalele de management activ în CIS [21]. Henderson et al. a realizat un review sistematic în baza a 16 articole publicate între anii 1986 și 2011 privind tipul managementului în CIS, iar autorii nu au găsit dovezi certe pentru aplicarea managementului activ la toate pacientele CIS. Pe moment, se recomandă un management individualizat care oferă posibilitatea abordării fiecărui caz clinic în consiliu, luarea deciziilor în beneficiul atât al mamei, cât și al fătului [20].

MATERIALE ȘI METODE

Au fost studiate 29 de surse din literatura internațională și națională, inclusiv articole, monografii și ghiduri consacrate conduitei și tratamentului colestezei intrahepatice la gravide. O atenție deosebită a fost acordată cercetărilor în care s-au elucidat rezultatele referitoare la tratamentul medicamentos al acestei afecțiuni pe parcursul perioadei de gestație.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Scopul tratamentului farmacologic în CIS este de a reduce simptomele clinice maternelor și de a preveni suferința fetală sau moartea antenatală a fătului.

Acidul ursodeoxicolic (UDCA) este unul dintre acizii biliari naturali care fiziologic constituie <3 % din conținutul acizilor biliari la oameni. Substanța a fost utilizată cu succes în tratamentul cirozei biliare și în alte dereglări colestatice, iar mai târziu a fost indicată ca tratament eficient al colestezei intrahepatice de sarcină [22]. Mecanismul de acțiune a UDCA se bazează pe stimularea secreției biliare în reglare post-transcripțională de pompa de export a sărurilor biliare BSEP (*bile salt export pump*) și exportul alternativ al proteinei asociate multidrog rezistenței MRP4 (*multidrug resistance related protein*) [23]. De asemenea, el are efecte anti-apoptotice și posibilitatea de a micșora permeabilitatea membranei mitocondriale pentru ioni și a expresiei citocrome C [24; 27].

Pentru prima dată, UDCA a fost utilizat în anul 1992, în studiul efectuat de către Palma și al. Pacientele au administrat 1g de UDCA per zi, pe parcursul a 20 sau 40 de zile, urmate de o pauză de 14 zile. Ambele grupuri au prezentat ameliorarea simptomelor clinice și îmbunătățirea rezultatelor biochimice după 20 de zile de tratament, iar reapariția manifestărilor clinice a fost înregistrată după 7 zile de abandonare a medicamentului. Prin urmare, toate pacientele au menționat ameliorarea simptomelor clinice, fără efecte adverse asupra fătului. Totodată, au fost efectuate 3 studii randomizate cu un număr mic de paciente, cărora le-a fost administrată doza de 600 mg/zi de UDCA, fapt ce

s-a soldat cu ameliorarea semnificativă a simptomelor și a LFTs, inclusiv cu micșorarea nivelului acizilor biliari în ser [2; 5; 22]. Însă un alt studiu nu a arătat careva schimbări în intensitatea pruritului cutanat, comparativ cu placebo. Totodată, UDCA a provocat micșorarea semnificativă a LFTs și a acizilor biliari, comparativ cu placebo [22; 25].

Un șir de cercetători, comparând eficiența UDCA și a dexametazonei, au conchis că anume UDCA a micșorat nivelurile alaninaminotransferazei și a bilirubinei la pacientele cu CG. De asemenea, studiile care au analizat conținutul acizilor biliari au arătat că tratamentul cu UDCA nu numai reduce concentrația acizilor biliari, ci și normalizează nivelul acidului colic și a acidului chenodeoxycolic, care sunt agenții asociați pruritului [2].

Nu au fost raportate cazuri de mortalitate și morbiditate fetală, asociată cu administrarea UDCA, dar trebuie de menționat faptul că studiile efectuate au fost realizate pe un număr mic de gestante. Cu toate acestea, UDCA reduce nivelul acizilor biliari în sângele cordonului ombilical, lichidul amniotic, colostru și al nivelului bilirubinei în sângele cordonului ombilical [2; 8]. După cum s-a menționat mai sus, nivelul acizilor biliari în meconiu este considerabil mai mare în CG și nu poate fi influențat de administrarea tratamentului cu UDCA [11]. Acest fenomen poate fi explicat prin acumularea acizilor biliari în meconiu anterior terapiei cu UDCA. Există opinia că, dacă UDCA reduce nivelul acizilor biliari în serul matern, respectiv transferul acizilor biliari spre placentă, trebuie să se înregistreze și o micșorare corespunzătoare în meconiu concomitent cu durata terapiei.

UDCA mai are și capacitatea de a corecta transferul afectat al acizilor biliari în placenta pacientelor cu CG [26]. Totodată, UDCA protejează cardiomiocitele de aritmiile induse de acizii biliari în modelele *in vitro*. Tan LK (2008) a demonstrat efectul cardioprotector al preparatului asupra fătului împotriva efectelor toxice ale acizilor biliari [5].

Au fost raportate și efectele adverse ale terapiei cu UDCA, însă ele sunt rare și apar în supradozarea medicamentului, afectând tractul gastrointestinal [25].

Dexametazona inhibă sinteza placentară a estrogenului prin reducerea secreției precursorului său, dehidroepiandrosteronă sulfat, în suprarenalele fetale [4]. Un studiu efectuat asupra 10 femei cu CIS a sugerat prezența efectelor benefice asupra simptomelor clinice, precum și reducerea nivelului de estriol și estradiol seric. Dexametazona este utilizată pe larg în sensul potențierii maturizării plămânilor fetali. Cu toate acestea, dexametazona trece cu ușurință bariera placentară și există date care sugerează că admi-

nistrarea dozelor repetate mari este asociată cu masa mică a fătului la naștere, precum și cu dezvoltarea neurală anormală [2].

Rifampicina. Cu toate că nu au fost publicate studii care denotă utilizarea rifampicinei în CG, preparatul respectiv a fost utilizat pe larg în tratamentul altor patologii hepatice, inclusiv ciroza biliară primară și colelitiaza [4; 5]. În aceste cazuri tratamentul cu rifampicină a condus la scăderea nivelurile serice ale transaminazelor și acizilor biliari, fapt ce a rezultat în diminuarea pruritului cutanat, sugerând că acest tratament poate fi util în CIS. Un studiu recent care a investigat mecanismul de acțiune a rifampicinei a arătat că ea sporește detoxificarea acizilor biliari, efectul fiind complementar reglării exportului de acizi biliari indus de către UDCA, fapt ce demonstrează că o combinație dintre aceste preparate este mai eficientă decât în monoterapie [2]. Geenes V. (2009) au studiat câteva cazuri de CIS care nu au răspuns la monoterapia cu UDCA, însă au avut rezultate bune în tratamentul combinat cu rifampicină și UDCA [2].

Vitamina K. CG este asociată cu riscul de malabsorbție a vitaminelor liposolubile, datorită circulației enterohepatice scăzute a acizilor biliari și, ulterior, reducerii absorbției în ileonul terminal. Cu toate acestea, unii clinicieni recomandă administrarea per os a preparatelor vitaminei K pentru profilaxia riscului fetal antenatal și a riscului matern de hemoragie intra- sau post-partum. Totodată, nu au fost efectuate studii clinice pentru a confirma sau infirma această practică clinică [7].

S-Adenosil-L-metionină (SAME). Fiind un donator de grupa metilică în sinteza de fosfatidilcolină, SAME influențează compoziția și fluiditatea membranelor hepatice și, ulterior, excreția biliară a metabolizilor hormonilor [4, 5]. În studiile efectuate asupra colestazei estrogen-induse, SAME a prevenit ridicarea etinilestradiol-indusă a transaminazelor, a acizilor biliari și a bilirubinei. Unii autori au raportat că SAME în CG ameliorează nu numai simptomele colestazei, ci și normalizează datele biochimice [8]. Rezultatele obținute le-au confirmat și studiile controlate cu placebo în care 15 femei au fost tratate cu doze mari de SAME (800 mg/zi). Totodată, au fost studiate efectele terapiei combinate cu SAME/UDCA și placebo [22]. Pacientele tratate cu SAME au raportat o ameliorare neînsemnată a pruritului și a LFTs comparativ cu placebo. Totodată, tratamentul combinat SAME/UDCA pare să fie mai eficient în reducerea valorilor acizilor biliari, decât în monoterapia cu SAME. Unele paciente au raportat probleme cu venele periferice, din cauza administrării îndelungate intravenoase a SAME [2]. Însă alte efecte adverse nu au fost raportate și SAME tinde să fie un medicament bine tolerat de către paciente.

Colestiramina, o substanța care acționează asupra acizilor biliari în intestin, inhibă astfel circulația enterohepatică și crește excreția fecală a acizilor biliari. Au existat mai multe studii care au arătat rezultate bune la administrarea colestiraminei în reducerea pruritului la pacientele cu CG [2]. Cu toate acestea, medicamentul nu are efect asupra nivelurilor serice ale acidului biliar sau asupra altor markeri biochimici ai colestaziei [4]. Mai mult decât atât, colestiramina poate reduce absorbția intestinală a vitaminelor liposolubile, epuizând astfel nivelurile de vitamina K și crescând riscul de hemoragie intra- și post-partum [7]. Prin urmare, colestiramina nu este considerată un preparat de primă linie în terapia CIS.

Guma de guar constituie o fibră dietetică care acționează într-o manieră similară cu colestiramina. Un studiu a investigat utilizarea gumei de guar în tratamentul CG și nu a raportat niciun efect asupra acizilor biliari serici sau a bilirubinei, însă s-a observat o reducere minimă a pruritului. Ulterior, un studiu controlat randomizat a arătat că guma de guar nu este mai eficientă decât placebo pentru ameliorarea pruritului sau reducerea acizilor biliari serici [2].

Cărbunele activat, administrat peroral într-un studiu realizat pe un număr mic de paciente, a contribuit la reducerea acizilor biliari serici la 7 din 9 femei cu CIS. Totodată, nu a existat nicio îmbunătățire a simptomelor clinice [2].

Fenobarbitalul este considerat un agent terapeutic alternativ în tratamentul CIS, însă ar putea ameliora pruritul cutanat doar în 50 % din cazuri și nu prezintă efecte benefice asupra LFTs [5].

Tratamentul topic cu cremă apoasă de **mentol 2 %** are efecte de ameliorarea pruritului, dar nu influențează datele biochimice [5; 19].

Plasmofereza a fost indicată în tratamentul CG severe, dar în câteva studii nu s-a demonstrat eficiență metodei respective de tratament [5]. Se presupune că plasmofereza reduce activitatea autotaxinei – un potențial mediator al pruritei colestatice [28]. Plasmofereza, fiind o procedură invazivă și costisitoare, se recomandă totuși ca o metodă alternativă de tratament în cazurile rezistente la medicație [29].

CONCLUZII

CIS este o afecțiune hepatică specifică sarcinii. Factorii genetici, hormonal și de mediu par să interacționeze în etiopatogeneza sa, deși etiologia definitivă rămâne încă neclară. CIS este prezentat ca un diagnostic de excludere bazat pe simptomele clinice și datele de laborator care indică o tulburare hepatică specifică sarcinii. Punctele cheie în managementul

CIS sunt ameliorarea simptomelor clinice, și anume a pruritului cutanat, prevenirea complicațiilor hemoragice antenatale, intra- și post-partum, evitarea complicațiilor fetale (suferință fetală, moartea antenatală a fătului, nașterea prematură). UDCA este cel mai bun agent terapeutic disponibil, cu eficacitate dovedită în atenuarea pruritului cutanat și restabilirea nivelurilor anormale ale acizilor biliari serici și a LFTs. Alte metode de tratament sunt fie la etapa de implementare în mai multe țări, fie au demonstrat eficacitate moderată, fie nu sunt disponibile pentru majoritatea gravidelor. Pentru îmbunătățirea prognosticului fetal este necesar managementul prompt cu interacțiunea interdisciplinară a personalului medical. Sunt necesare studii clinice cu un design științific riguros pentru a primi datele certe bazate pe dovezi în ceea ce privește managementul CIS.

BIBLIOGRAFIE

1. Ahmed K., Almashhrawi A., Rahman R. et al. Liver diseases in pregnancy: diseases unique to pregnancy. In: World Journal of Gastroenterology, 2013, no. 19, p. 7639-7646.
2. Williamson C., Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: Obstetrics & Gynecology, 2014, no. 124, p. 120-133.
3. Gabzdyl E., Schlaeger J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical clinical review. In: The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing, 2015, no. 29, p.41-50.
4. Diken Z., Usta I., Nassar A. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: American Journal of Perinatology, 2014, no. 31, p. 1-8.
5. Ozkan S., Ceylan Y., Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World Journal of Gastroenterology, 2015, no. 21(23), p. 7134-7141.
6. Mackillop L., Williamson C. Liver disease in pregnancy. Postgraduate Medical Journal, 2010; no. 86, p. 160-164.
7. Boregowda G., Shehata H.A. Gastrointestinal and liver disease in pregnancy. In: Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2013; no.27, p. 835-853.
8. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. In: Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 2011, no. 35, p. 182-193.
9. Marschall H.U., Wikström Shemer E., Ludvigsson J., Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. In: Journal of Hepatology, 2013; no. 58, p. 1385-1391.
10. Wikström Shemer E., Marschall H., Ludvigsson J., Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. In: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2013, no. 120, p. 717-723.
11. Joshi D., James A., Quaglia A., Westbrook R., Heneghan M. In: Liver disease in pregnancy. Lancet, 2010, no. 375, p. 594-605.

12. Du Q., Pan Y., Zhang Y., Zhang H. et al. Placental gene-expression profiles of intrahepatic cholestasis of pregnancy reveal involvement of multiple molecular pathways in blood vessel formation and inflammation. In: *BMC Medical Genomics*, 2014, no. 7, p. 42.

13. Than N., Neuberger J. Liver abnormalities in pregnancy. In: *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2013; no. 27, p. 565-575.

14. Mays J.K. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2010, no. 22, p. 100-103.

15. Turunen K., Sumanen M., Haukilahti R.L. Kirkinen P., Mattila K. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis. In: *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 2010, no. 28, p. 102-107.

16. Jain R., Suri V., Chopra S., Chawla Y.K., Kohli K.K. Obstetric cholestasis: outcome with active management. In: *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2013, no. 39, p. 953-959.

17. Lo J.O., Shaffer B.L., Allen A.J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. In: *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2014, Epub ahead of print [PMID:25371372].

18. Puljic A., Kim E., Page J., Esakoff T., Shaffer B. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. In: *The American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2015, no. 212, p. 667.e1-667.e5.

19. Arthur C., Mahomed K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis and management; a survey of Royal Australian and New Zealand College of Obstetrics and Gynaecology fellows. *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2014, no. 54, p. 263-267.

20. Henderson C., Shah R., Gottimukkala S., Ferreira K., Hamaoui A., Mercado R. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *The American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2014, no. 211, p. 189-196.

21. American College of Obstetricians and Gynecologists. Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. In: *Obstetrics & Gynecology*, 2013, p. 121.

22. Erlinger S. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: good, but can do better. In: *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 2013, no. 37, p. 117-118.

23. Soroka C., Boyer J. Biosynthesis and trafficking of the bile salt export pump, BSEP: therapeutic implications of BSEP mutations. In: *Molecular Aspects of Medicine*, 2014, no. 37, p. 3-14.

24. Invernizzi P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a further important step in dissecting its genetic architecture. In: *Digestive and Liver Disease*, 2013, no. 45, p. 266-267.

25. Joutsiniemi T., Timonen S., Leino R., Palo P., Ekblad U. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial. In: *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2014, no. 289, p. 541-547.

26. Wang H., Yan Z., Dong M., Zhu X., Wang H., Wang Z. Alteration in placental expression of bile acids transporters OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2012, no. 285, p. 1535-1540.

27. Floreani A., Caroli D., Lazzari R., Memmo A., Vidali E., Colavito D., D'Arrigo A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: new insights into its pathogenesis. In: *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2013, no. 26, p. 1410-1415.

28. Heerkens M., Dedden S. et al. Effect of plasmapheresis on cholestatic pruritus and autotaxin activity during pregnancy. In: *Hepatology*. 2019 Jun, no. 69(6), p. 2707-2710.

29. Covach A.J., Rose W.N. Intrahepatic cholestasis of pregnancy refractory to multiple medical therapies and plasmapheresis. In: *AJP Reports*, 2017, no. 7, p. 223-225.



Andrei Mudrea. *Memorie*. 2015, t. m. p.
160 × 100 cm