

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

CZU: 618.3/.4-06-07:616.36-008.811.6(043.2)

CEMORTAN MARIA

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

321.15 OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2023

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

Conducător științific

Cernețchi Olga

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Membrii comisiei de îndrumare:

Ostrofeț Constantin

dr. șt. med., conf. univ.

Coșpormac Viorica

dr. șt. med., conf. univ.

Iliadi-Tulbure Corina

dr. șt. med., conf. univ.

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

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Dondiuc Iurie

dr. hab. șt. med., conf. univ.

Membrii:

Cernețchi Olga

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Friptu Valentin

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Bologan Ion

dr. șt. med., conf. univ.

Gladun Sergiu

dr. șt. med., conf. univ.

Catrinici Rodica

dr. șt. med., conf. univ.

Referenți oficiali:

Rotaru Marin

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Petrov Victor

dr. șt. med., conf. cerc.

Coșpormac Viorica

dr. șt. med., conf. univ.

Autor

Cemortan Maria

© Cemortan Maria, 2023

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR.....	4
REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	5
1. EVOLUȚIA GRAVIDITATII ȘI A NAȘTERII LA FEMEILE DIAGNOSTICATE CU COLESTAZĂ INTRAHEPATICĂ DE SARCINĂ.....	8
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE.....	8
3. PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI SARCINII, A NAȘTERII ȘI REZULTATELE PERINATALE LA FEMEILE CU COLESTAZĂ INTRAHEPATICĂ DE SARCINĂ.....	9
3.1. Particularitățile anamnestice și clinico-evolutive ale sarcinii la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină.....	9
3.2. Particularitățile evoluției nașterii la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină.....	10
3.3. Rezultatele perinatale la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină.....	12
4. PARTICULARITĂȚILE DE DIAGNOSTIC AL COLESTAZEI INTRAHEPATICE DE SARCINĂ	13
4.1. Aprecierea testelor biochimice și funcționale hepatice la pacientele cu colestază intrahepatică de sarcină.....	13
4.2. Aprecierea nivelului vitaminei K la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină.....	16
4.3. Rolul markerilor hematologici de inflamație în colestaza intrahepatică de sarcină.	18
4.4. Dinamica simptomelor clinice materne la femeile cu colestază gravidarum.	19
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	22
BIBLIOGRAFIE	23
ANEXE	25
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE	27
ADNOTARE	31

LISTA ABREVIERILOR

AcB	acizi biliari
ALT	alaninaminotransferază
APRI	indicele raportului aspartataminotransferazei la trombocite
AST	aspartataminotransferaza
AUC	aria sub curbă
CIS	colestază intrahepatică de sarcină
FA	fosfatază alcalină
FIB-4	scorul Fibrosis-4
GGT	gama-glutamyltransferază
IMSP	instituție medico-sanitară publică
INR	raportul internațional normalizat
LA	lichid amniotic
MAF	moarte antenatală a fătului
MPV	volumul trombocitelor
NLR	raportul dintre neutrofile și limfocite
PCr	proteina C reactivă
PLR	raportul dintre trombocite și limfocite
RDW-CV	coeficient de variație a indicelui de distribuire eritrocitară
RDW-SD	abatere standard a indicelui de distribuire eritrocitară
ROC	caracteristica de funcționare a receptorului
s.g.	săptămâni de gestație
Se	sensibilitate
Sp	specificitate
SVAIP	scală vizuală analogică a intensității pruritului cutanat
TFH	teste funcționale hepatice
UDCA	acid ursodeoxicolic
vit.	vitamină
vs	versus

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei și importanța problemei abordate. Patologiile extragenitale au un impact major asupra sănătății mamei și a fătului, constituind un aspect important al obstetricii contemporane. Afecțiunile hepatice sunt relativ comune pentru femeile însărcinate, complicând evoluția sarcinii [18]. Ficatul prezintă unele schimbări funcționale chiar și în cursul unei sarcini fiziologice, ceea ce poate crește susceptibilitatea apariției afecțiunilor hepatice la unele femei.

Colestaza intrahepatică de sarcină (CIS) este o afecțiune hepatică colestatică în sarcină, caracterizată printr-o creștere a nivelurilor testelor funcționale hepatice (TFH) și/sau a valorilor acizilor biliari (AcB), în prezența pruritului cutanat, care nu poate fi explicat prin alte motive [3, 8, 12, 15]. Această afecțiune are variate denumiri: colestază gravidarum, hepatoză colestatică a gravidelor, icter idiopatic al gravidelor [21].

Incidența CIS variază semnificativ și este influențată de factorii genetici, de mediu și de redistribuirea populației, fiind comună populațiilor multietnice [19]. În populația generală, frecvența colestazei de sarcină variază între 0,5% și 1,0% [18].

Colestaza intrahepatică de sarcină poate provoca complicații majore atât materne, cât și fetale. Unii cercetători consideră că CIS poate fi una dintre cauzele complicațiilor în timpul nașterii [5, 14]. Rezultatele perinatale prezintă un interes clinic pentru conduita sarcinii și a nașterii la gestantele cu CIS, ținând cont de posibilele riscuri de naștere prematură, colorația cu meconiu a lichidului amniotic, moartea antenatală a fătului (MAF) și hemoragiile postnatale [4, 6, 10, 14].

Până în prezent rămâne încă discutabil rolul vitaminei K în patogeneza complicațiilor colestazei gravidarum, ținând cont de posibila steatoree și malabsorbție a vitaminelor liposolubile în CIS [1, 2]. Astfel, hipovitainoza K ar putea duce la hemoragii coagulopatice printre femeile sarcina cărora s-a complicat cu colestază gravidarum.

Potrivit opiniei lui E. Eriomina și colab., ratele hemoragiei postnatale la femeile cu CIS pot ajunge până la 20% [22, 23]. De asemenea, sunt în creștere pierderile perinatale, atingând rata de 35-44% conform rezultatelor unor studii. În ceea ce privește nașterile premature la femeile cu sarcină complicată cu CIS, ratele acestor patologii variază în limitele de 25-32%, ajungând până la 60%, datele prezentate fiind totuși controversate [2, 9, 16, 18]. Actualmente nu este încă demonstrată existența unei corelații între prognosticul fetal și severitatea simptomelor și a semnelor clinice ale mamei, ceea ce indică necesitatea unor studii suplimentare [2]. Prin impactul său nefavorabil asupra morbidității materne și perinatale, colestaza gravidarum constituie o provocare a obstetricii contemporane și determină necesitatea unor cercetări aprofundate pentru elucidarea tuturor problemelor pe care le comportă [1].

În pofida numeroaselor teste disponibile, un diagnostic precis și stabilit oportun al CIS poate fi dificil, ținând cont de caracteristicile clinice și rezultatele TFH, care pot mima alte patologii hepatice [23]. Efectuarea examenului de laborator la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină este metoda de bază în diagnosticul patologiei cercetate. În scopul elucidării particularităților de diagnostic al CIS, este necesar de a aprecia severitatea sindromului colestatic, citolitic, hepatopriv și inflamator la femeile cu colestază gravidarum. Totodată, aprecierea valorilor AcB serici reprezintă un marker cert de diagnostic al cazurilor de CIS, precum și de monitorizare în dinamica a stării gravidelor sarcina cărora s-a complicat cu această afecțiune [18].

În ultimul deceniu, unii cercetători au evidențiat rolul markerilor hematologici de inflamație în colestaza intrahepatică de sarcină (raportul dintre neutrofile și limfocite – NLR, raportul dintre trombocite și limfocite – PLR, volumul mediu al trombocitelor – MPV, indicele de distribuție a eritrocitelor: abaterea standard a indicelui de distribuție eritrocitară – RDW-SD, coeficientul de variație a indicelui de distribuție eritrocitară – RDW-CV), însă rămâne discutabilă aplicarea acestor markeri în practica aprecierii severității CIS [9].

Deși în identificarea cazurilor de CIS a fost obținut un progres evident, nu există încă un punct de vedere unic asupra managementului patologiei cercetate, precum și a momentului oportun de rezolvare a sarcinii la gravidele cu această afecțiune [12, 16, 20]. Colegiul Regal de Obstetricieni și Ginecologi sugerează că nu există încă suficiente cercetări care să identifice doza optimă de acid ursodeoxicolic (UDCA), necesitatea administrării vitaminei K, soluției de dexametazonă și rifampicinei în tratamentul colestazei gravidarum [18]. Deci, sunt necesare studii suplimentare pentru a oferi recomandări cu privire la managementul cazurilor de CIS.

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

Prin urmare, pentru a obține o imagine de ansamblu a acestei stări patologice, este important ca toate aspectele legate de studierea particularităților clinico-evolutive, biochimice și de apreciere a severității CIS să fie luate în considerare, pentru a permite elaborarea unui algoritm individualizat de management al patologiei cercetate, ținând cont de momentul potrivit pentru rezolvarea sarcinii la femeile cu colestază gravidarum. Toate cele enumerate argumentează inițierea acestui studiu, care va permite revizuirea conduitei în cazul pacientelor cu colestază intrahepatică de sarcină.

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

Pentru realizarea scopului propus, am trasat următoarele **obiective**:

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

Metodologia generală a cercetării. În lucrare, rezultatele cercetării sunt analizate din punct de vedere teoretico-științific, în conformitate cu scopul și obiectivele trasate. Prezentul studiu științific a fost efectuat în baza unei metodologii etapizate: definirea problemei și elaborarea planului de cercetare, observarea statistică și acumularea materialului de cercetare, evaluarea parametrilor clinico-paraclinici ai femeilor incluse în studiu, analiza statistică și sinteza rezultatelor obținute. Proiectul de cercetare a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF Nicolae Testemițanu (proces-verbal nr. 46 din 28.02.2020). Totodată, protocolul studiului

a fost înregistrat în baza internațională de date International Standard Randomised Controlled Trial Number, cu numărul de înregistrare ISRCTN21187408 (<https://doi.org/10.1186/ISRCTN21187408>). Procesarea datelor primare a fost efectuată prin funcțiile și modulele programelor IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics 21, MedCalc și GraphPad, prin procedee statistice descriptive.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute. Cercetarea efectuată a evidențiat particularitățile de diagnostic, evoluția sarcinii, a nașterii și rezultatele perinatale la gestantele cu colestază intrahepatică de sarcină. Au fost determinați factorii predispozanți pentru dezvoltarea colestazei gravidarum. În cadrul studiului realizat, au fost apreciate sensibilitatea și specificitatea testelor funcționale hepatice, aplicate femeilor cu colestază gravidarum, precum și nivelele serice ale vitaminei K și markerilor hematologici de inflamație. De asemenea, a fost propusă o scală vizuală analogică a intensității pruritului cutanat (SVAIP). În baza rezultatelor obținute, a fost elaborat un algoritm de diagnostic și de conduită al colestazei intrahepatice de sarcină.

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

Importanța teoretică a tezei. Prin rezultatele obținute în urma studiului a fost adusă o contribuție științifică în determinarea unor noi particularități ale evoluției gravidității și nașterii la femeile cu CIS. Totodată, au fost evidențiate particularitățile de diagnostic al patologiei cercetate, au fost elucidate markerii biochimici și hematologici cruciali în diagnosticarea și conduita cazurilor complicate prin colestază intrahepatică de sarcină.

Valoarea aplicativă a lucrării. Cercetările efectuate evidențiază particularitățile de diagnostic și evolutive ale sarcinii și nașterii la gravidele cu colestază intrahepatică de sarcină, ceea ce a permis elucidarea unor noi aspecte în conduita cazurilor de CIS. Rezultatele obținute demonstrează o rată crescută a hipovitaminozei K în rândul femeilor cu colestază gravidarum, precum și o creștere semnificativă a unor markeri hematologici de inflamație. În baza studiului realizat, a fost propus *Algoritmul de diagnostic și de conduită al colestazei intrahepatice de sarcină*, care poate fi recomandat în activitatea practică a medicilor specialiști în obstetrică și ginecologie, hepatologie, medicină de familie, pentru rezidenții și studenții seniori ai Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu.

Implementarea rezultatelor științifice. Principalele rezultate ale cercetării sunt aplicate în procesul didactic la Disciplina de Obstetrică și ginecologie în IP USMF Nicolae Testemițanu. În baza studiului au fost înregistrate 8 acte de implementare, care au fost aplicate în procesul științifico-practic al IMSP Institutul Mamei și Copilului și IMSP Spitalul Clinic Municipal Gheorghe Paladi.

Aprobarea rezultatelor științifice. Principiile de bază ale cercetării au fost raportate și discutate în cadrul forurilor științifice naționale și internaționale: XXI Всероссийский образовательный форум *Мать и Дитя*. Moscova, Federația Rusă, 28-30 septembrie 2020; Congresul consacrat aniversării a 75 de ani de la fondarea USMF Nicolae Testemițanu. Chișinău, Republica Moldova, 20-23 octombrie 2020; Zilele Medicale Vasile Dobrovici. România, Iași, 26-

28 noiembrie 2020; 17th International and 59th Polish Conference *Juvenes Pro Medicina 2021*. Lodz, Polonia, 14-16 mai 2021; Twins Congress – the Joint 5th World Congress on Twin Pregnancy – a Global Perspective and the 17th Congress of the International Society on Twins Studies (ISTS). Beijing, China, 4-6 iunie 2021; Congresul Național pentru Studenți și Tineri Medici *KronMed*. Brașov, România, 25-28 noiembrie 2021; Zilele Medicale *Vasile Dobrovici*. Iași, România, 5-7 mai 2022; International Congress For Students, Young Doctors and Pharmacists *MARISIENSIS*. Târgu Mureș, România, 4–8 mai 2022; XXVIII European Congress of Perinatal Medicine. Lisabona, Portugalia, 22-25 iunie 2022; Conferința Științifică Anuală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*. Chișinău, Republica Moldova, 19-21 octombrie 2022; Consfăturile comune ale medicilor obstetricieni-ginecologi, neonatologi, pediatri. Chișinău, Republica Moldova, 28 octombrie 2022; BIRTH Congress, 7-th Edition. Milan, Italia, 7-10 decembrie 2022.

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

Volumul și structura tezei. Teza este scrisă în limba română cu titlu de manuscris. Lucrarea este expusă pe 124 de pagini de text de bază, include 25 de figuri, 2 formule, 11 tabele și 10 anexe; constă din introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandări practice, adnotare în limbile română, rusă, engleză și indice bibliografic cu 255 de referințe.

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

CONȚINUTUL TEZEI

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

Acest capitol a inclus o sinteză a datelor din literatura de specialitate cu referire la evoluția sarcinii și a nașterii la gravidele cu colestază intrahepatică de sarcină, precum și conceptul modern al etiopatogeniei afecțiunii cercetate. CIS reprezintă o problemă medicală majoră, însă este puțin studiată. Incidența patologiei cercetate variază semnificativ, fiind dependentă de mai mulți factori. Un compartiment aparte este consacrat diagnosticului de laborator al CIS. În baza variatelor surse bibliografice autohtone și internaționale, sunt relevate particularitățile de conduită a gravidelor cu patologia cercetată. Colestaza intrahepatică de sarcină poate fi însoțită de complicații grave atât pentru mamă, cât și pentru făt. Mai mulți cercetători consideră că CIS poate fi una dintre cauzele apariției complicațiilor în naștere. Rezultatele perinatale prezintă un interes clinic pentru conduita sarcinii și a nașterii la gestantele cu CIS, ținând cont de posibilele nașteri premature, decesul intrauterin al fătului și hemoragiile postnatale.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE.

Studiul realizat a fost unul prospectiv, în cadrul căruia au fost supuse cercetării cazurile de colestază intrahepatică de sarcină începând cu anul 2020. Lotul de cercetare (L₁) a inclus 71 de femei gravide cu colestază gravidarum. Rezultatele obținute au fost raportate la cele din lotul de control (L₀), format din 71 de gestante fără CIS. Lotul de control a fost selectat în mod aleatoriu,

ambele loturi incluzând participantele în conformitate cu criteriile de includere și de excludere din cercetare.

Criteriile de includere în lotul de cercetare au fost: gestantele cu diagnosticul de coleastăz intrahepatică de sarcină, la care au fost excluse alte cauze probabile ale pruritului cutanat (diagnosticul CIS a fost stabilit în baza datelor clinice și rezultatelor testelor biochimice); nivelul seric al AcB \uparrow 10 $\mu\text{mol/l}$; vârsta de gestație între 22⁺⁰-41⁺⁶ săptămâni; vârsta pacientei \geq 18 ani; acordul informat, în forma scrisă, pentru participarea în cercetare.

Din studiu au fost excluse femeile cu afecțiuni hepatice cunoscute: hepatită virală acută, hepatită autoimună, boală Wilson, colangită primară sclerozantă, ciroză biliară primară, colelitiază simptomatică. Totodată, din studiu au fost excluse femeile diagnosticate cu: citomegalovirus și virus Epstein-Barr, deoarece acestea pot provoca injurie hepatică cu creșterea nivelului enzimelor hepatice [11]; hepatită indusă medicamentos; ficat gras acut de sarcină; preeclampsie; HELLP; trombofilie congenitală; femeile cu diagnostic de epilepsie, pentru a exclude influența posibilă a medicației antiepileptice asupra absorbției intestinale de vitamină K [1].

Cercetarea a fost realizată prin studierea documentației medicale (fișa de observație obstetricală, fișa nou-născutului), prin examene clinico-instrumentale (metoda de chestionare, aprecierea stării nou-născutului după naștere), examenul de laborator (analiza generală a sângelui, analiza biochimică a sângelui, coagulograma, nivelul vit. K, proteinei C reactive (PCr), markerilor hematologici de inflamație). Totodată, a fost apreciată intensitatea pruritului cutanat la femeile incluse în studiu, utilizând două scale: scala Ribalta și scala vizuală analogică a intensității pruritului cutanat (SVAIP).

Luând în considerare faptul că în lotul de cercetare au fost depistate 8 cazuri de sarcină multiplă, dintre care 6 cazuri cu duplex și 2 cazuri cu tripleți, în studiu au fost incluși 81 de copii născuți de la mame cu coleastăz intrahepatică de sarcină. Lotul de control a inclus 77 de copii, ținând cont de 4 sarcini multiple: 2 cu duplex și 2 cu triplex.

Analiza datelor a fost realizată utilizând programele IBM SPSS Statistics 21, MedCalc și GraphPad, cu suportul funcțiilor și modulelor acestor programe. Rezultatele obținute au fost interpretate cu ajutorul datelor statisticii biomedicale descriptive.

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

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

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

În studiu au fost incluse 142 de femei, care ulterior au fost divizate în două loturi. L₁ (lotul de cercetare) a inclus 71 de femei sarcina cărora s-a complicat cu coleastăz intrahepatică de sarcină și L₀ (lotul de control) a cuprins 71 de femei fără CIS. Vârsta participantelor în studiu a variat în intervalul 18-43 de ani, vârstă medie fiind de 29,5 \pm 6,3 ani [Me 30 (25; 34)] în lotul de cercetare și de 27,3 \pm 5,4 ani [Me 27 (23; 31)] în lotul de control (p=0,029).

În urma cercetării evoluției sarcinilor anterioare la femeile multipare din ambele loturi, s-a constatat că rata de recurență a colestazei gravidarum în viitoarele sarcini este în creștere în rândul femeilor cu CIS: L₁ – 14 femei sau 34,1% (95% ÎI: 17,4-51,2%) versus L₀ – 1 gestantă sau 2,7% (95% ÎI: 0-5,4%), χ^2 10,438, p=0,0012; RR 12,6341, 95% ÎI: 1,7452-91,4614, p=0,0120.

Un alt aspect important de cercetare a fost evaluarea anamnezei extragenitale la gestantele incluse în studiu (tabelul 1).

Tabelul 1. Patologia extragenitală la gestantele cu colestază intrahepatică de sarcină (abs., %)

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

Astfel, în urma studiului a fost determinat un procent înalt de patologie hepatobiliară în rândul femeilor sarcina cărora s-a complicat cu colestază gravidarum: L₁ – 21 femei sau 29,6% (95% ÎI: 18,3-41,5%) vs L₀ – 8 sau 11,3% (95% ÎI: 3,8-19,4%), χ^2 6,240, p=0,0125, prezentând un risc crescut de dezvoltare a CIS în sarcină (RR 2,6250, 95% ÎI: 1,2463-5,5290, p=0,0111).

Ne-am propus să analizăm de asemenea modul în care a evoluat sarcina curentă la femeile din ambele loturi. Am determinat că fiecare a 4-a gravidă din L₁ a fost diagnosticată cu hiperemeză gravidarum în sarcina curentă – 25,4% femei (95% ÎI: 18,3-38,0%) vs 7,0% (95% ÎI: 2,6-14,3%) în L₀, diferența fiind semnificativă statistic (χ^2 7,471, p=0,0063). A fost depistată o frecvență crescută a anemiei feriprive printre gravidele sarcina cărora s-a complicat cu CIS – 36,6% cazuri (95% ÎI: 24,7-50,2%), comparativ cu lotul de control – 19,7% (95% ÎI: 8,0-27,4%), χ^2 4,211, p=0,0402, precum și a diabetului zaharat gestațional: L₁ – 13 femei sau 18,3% (95% ÎI: 11,3-28,2%) vs L₀ – 4 sau 5,6% (95% ÎI: 0-12,7%), χ^2 4,277, p=0,0386, diferența fiind semnificativă statistic.

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

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

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

Analiza comparativă a evidențiat o frecvență crescută a nașterilor premature în rândul femeilor cu CIS (RR 3,8000, 95% ÎI: 1,5014-9,6176, p=0,0048), deși în ambele loturi nașterile la termen au constituit majoritatea: 52 femei sau 73,2% (95% ÎI: 64,3-91,9%) în L₁ și 66 femei sau 92,9% (95% ÎI: 88,3-100%) în L₀ (tabelul 2).

În ambele loturi de studiu a prevalat conduita nașterii per vias naturalis: 41 sau 57,7% (95% ÎI: 47,4-70,1%) cazuri în L₁ și 54 sau 76,1% (95% ÎI: 67,2-83,1%) în L₀; totodată, am atestat o frecvență crescută a operației cezariene în lotul de cercetare (χ^2 4,580, p=0,0324). În 13 sau 18,3% (95% ÎI: 11,0-27,0%) cazuri din lotul de cercetare, travaliul a fost indus prin amniotomie și/sau aplicarea cateterului Folley pentru pregătirea colului uterin, urmată de amniotomie. În 9 sau 12,7% (95% ÎI: 5,4-21,4%) cazuri din L₁, travaliul a fost indus prin administrarea prostaglandinelor conform protocolului clinic standardizat [7]. Este de menționat că motivul rezolvării sarcinii prin operație cezariană sau prin inducerea travaliului în 21 (29,5%; 95% ÎI: 15,5-42,5%) de cazuri, în lotul de cercetare, a fost prezența simptomelor materne severe și/sau creșterea valorilor TFH și/sau a nivelului AcB la aceste gestante. În L₀, travaliul a fost indus prin amniotomie sau prin administrarea prostaglandinelor în 3 (4,2%; 95% ÎI: 0-7,3%) și, corespunzător, 7 (9,9%; 95% ÎI: 2,6-18,5%) cazuri, în toate cazurile (10 femei sau 14,1%; 95% ÎI: 6,8-21,4%) inducerea travaliului fiind indicată în legătură cu termenul sarcinii (sarcină suprapurtată).

Tabelul 2. **Repartizarea gravidelor din loturile de studiu în funcție de termenul și de modalitatea de finalizare a sarcinii (%)**

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

În studiul actual nu a fost depistată o diferență statistică între complicațiile în naștere din ambele loturi în ceea ce privește ruperea prenatală a pungii amniotice, insuficiența forțelor de contracții, defectul de țesut placentar și/sau membranal, incidența lăcerățiilor căilor moi de naștere. Totodată, menționăm că în totul femeilor sarcina cărora s-a complicat cu coleastăză gravidarum aproximativ fiecare a 4-a sarcină s-a complicat cu colorația meconială a LA (L₁ – 20 cazuri sau 28,2%; 95% ÎI: 18,3-38,0%, vs L₀ – 9 cazuri sau 12,7%; 95% ÎI: 4,0-22,5%; χ^2 4,333, p=0,0374).

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

3.3. Rezultatele perinatale la femeile cu coleastăză intrahepatică de sarcină

Problema impactului patologiei cercetate asupra rezultatelor perinatale este complexă. De aceea, a prezentat interes evaluarea caracteristicilor copiilor născuți de la mamele incluse în studiu. Analiza copiilor născuți prematur, în funcție de termenul de gestație, a elucidat că în actualul studiu nu au fost înregistrate cazuri de prematuritate extremă, iar majoritatea copiilor prematuri s-au născut la termenul de 34^{+0} – 36^{+6} săptămâni de gestație: 22 de copii sau 27,2% (95% ÎI: 14,9-38,1%) în L_1 , comparativ cu 6 copii sau 7,8% (95% ÎI: 3,8-14,3%) în L_0 (χ^2 8,871, $p=0,0029$). În prezenta cercetare a prezentat interes și evaluarea unor parametri importanți de apreciere a stării nou-născuților la naștere. În baza datelor obținute s-a constatat că, în majoritatea cazurilor, starea generală a nou-născuților a fost satisfăcătoare. Totodată, s-a atestat o incidență crescută a diferitelor stări patologice la nou-născuții din lotul de cercetare (χ^2 4,777, $p=0,0288$), date prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3. Frecvența patologiei neonatale la nou-născuții din loturile de studiu (abs., %)

Variabile	Lotul de cercetare, L_1 $n_1=81$ (abs., %)	Lotul de control, L_0 $n_0=77$ (abs., %)	χ^2	p
Prezența morbidităților	23 (28,3%)	10 (12,9%)	4.777	0.0288
Sindrom de detresă respiratorie neonatală	7 (8,6%)	7 (9,0%)	0.010	0.9209
Pneumonie congenitală	16 (19,7%)	6 (7,7%)	3.767	0.0523
Infecții intrauterine	2 (2,4%)	2 (2,5%)	0.003	0.9591
Icter neonatal	12 (14,8%)	3 (3,8%)	4.280	0.0386
Necesitatea transferului la etapa a II-a de îngrijiri perinatale	18 (22,2%)	7 (9,1%)	4.172	0.0411

Printre patologiile constatate la nou-născuții de la mame cu CIS, frecvent s-a atestat pneumonia congenitală – 16 (19,8%; 95% ÎÎ: 12,4-27,2%) cazuri vs 6 (7,8%; 95% ÎÎ: 1,2-15,6%) cazuri în lotul de control (RR 2,5350; 95% ÎÎ: 1,0463-6,1416; p=0,0394). Totodată, s-a determinat o incidență crescută a icterului neonatal în lotul copiilor născuți de la mame cu colestază gravidarum – 12 (14,8%; 95% ÎÎ: 7,4-24,6%) cazuri, comparativ cu 3 (3,9%; 95% ÎÎ: 0-9,1%) cazuri în lotul de control (RR 3,8025; 95% ÎÎ: 1,1158-12,9586; p=0,0328).

4. PARTICULARITĂȚILE DE DIAGNOSTIC AL COLESTAZEI INTRAHEPATICE DE SARCINĂ

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

Examenul de laborator la gravidele cu CIS reprezintă metoda de bază pentru diagnosticarea acestei patologii. Astfel, un examen clinico-paraclinic complex permite elucidarea particularităților de evoluție și identificarea gradului colestazei gravidarum, ceea ce facilitează alegerea tacticii de conduită și de tratament al femeilor sarcina cărora s-a complicat cu CIS. Din aceste considerente am studiat particularitățile de diagnostic și tratament al colestazei gravidarum.

Criteriul-cheie de diagnostic al colestazei intrahepatice de sarcină este nivelul seric al acizilor biliari. În actualul studiu, valorile AcB în lotul de cercetare au variat în limitele 10–211,3 $\mu\text{mol/l}$, valoarea medie constituind $34,7 \pm 37,7$ (Me 18,9; 11,1; 44,0) $\mu\text{mol/l}$. În lotul de control, valoarea medie a AcB a constituit $3,3 \pm 1,6$ (Me 3,1; 2,1; 4,4) $\mu\text{mol/l}$, variind între 1,0 și 7,8 $\mu\text{mol/l}$ (95% ÎÎ: 22,546-40,254; p<0,0001), date prezentate în figura 1.

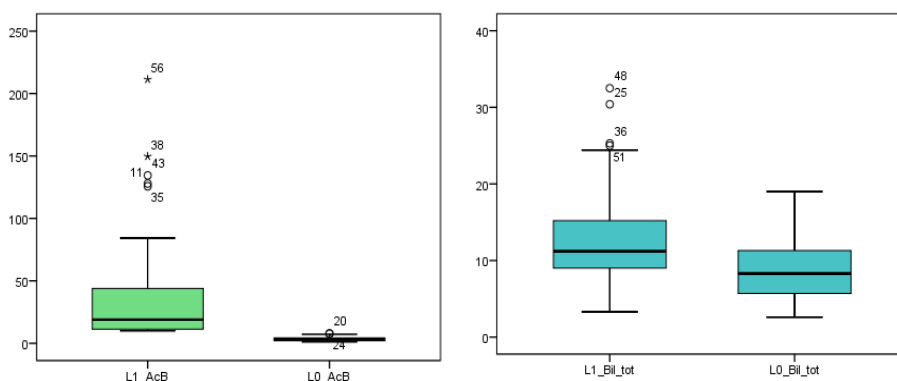


Figura 1. Nivelul acizilor biliari serici și al bilirubinei totale la femeile incluse în studiu ($\mu\text{mol/l}$)

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

Valorile alaninaminotransferazei (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 s-a depistat în 49 (69,0%; 95% ÎÎ: 56,6-78,9%) cazuri din lotul de cercetare, comparativ cu 7 (9,9%; 95% ÎÎ: 4,0-18,3%) cazuri din lotul de control (χ^2 49,564; p=0,0001). Valorile medii ale ALT în L₁ au constituit $141,9 \pm 178,4$ (Me

76: 22; 181) U/I vs $19,2 \pm 22,0$ (Me 13: 9; 17) U/I în L_0 (95% ÎÎ: 80,524-164,876; $p < 0,0001$), date redade în figura 2. Creșterea nivelului aspartataminotransferazei (AST) peste valorile de referință s-a depistat în 53 (74,6%; 95% ÎÎ: 62,3-83,5%) cazuri din lotul de cercetare, comparativ cu 9 (12,7%; 95% ÎÎ: 4,2-18,8%) cazuri în cel de control (χ^2 52,935; $p = 0,0001$). Valorile medii ale AST în L_1 au constituit $87,1 \pm 93,2$ (Me 57,8: 28; 128) U/I versus $20,6 \pm 10,5$ (Me 17: 14; 22) U/I în L_0 (95% ÎÎ: 44,494-88,506; $p < 0,0001$).

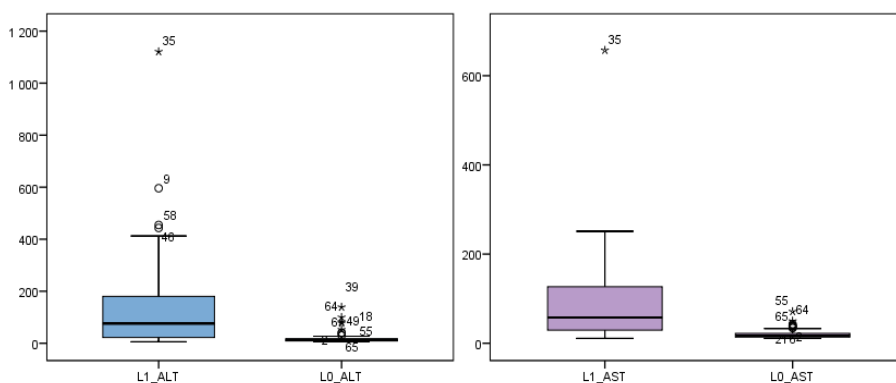


Figura 2. Nivelul ALT și AST la femeile incluse în studiu (U/I)

Un alt aspect important a fost studierea nivelului coeficientului de Ritis la gravidele incluse în cercetare (figura 3). S-a atestat o micșorare semnificativă a valorilor acestui coeficient în rândul femeilor sarcina cărora s-a complicat cu CIS – $0,95 \pm 0,49$ (Me 0,80: 0,52; 1,40), comparativ cu lotul de control – $1,40 \pm 0,60$ (Me 1,39: 0,98; 1,72), 95% ÎÎ: -0,6318 – -0,2682; $p < 0,0001$.

În următoarea etapă a cercetării am analizat valorile indicelui raportului aspartataminotransferazei la trombocite (APRI). Valoarea medie a APRI în L_1 a constituit $1,2 \pm 1,2$ (Me 0,73: 0,38; 1,74), comparativ cu L_0 – $0,3 \pm 0,1$ (Me 0,25: 0,18; 0,34), diferența fiind statistic semnificativă – $p < 0,0001$ (figura 3). Analizând datele obținute prin prisma corelației scorului APRI cu diferiți indicatori cercetați în actualul studiu, am depistat o corelație negativă cu termenul când a survenit nașterea ($r = -0,457^{**}$, $p = 0,01$) și cu durata nașterii ($r = -0,218^{**}$, $p = 0,01$). Totodată, a fost determinată o corelație pozitivă cu prezența meconiului în LA ($r = 0,260^{**}$, $p = 0,01$), cu rata operației cezariene ($r = 0,257^{**}$, $p = 0,01$) și cu volumul hemoragiei totale la femeile incluse în studiu ($r = 0,254^{**}$, $p = 0,01$).

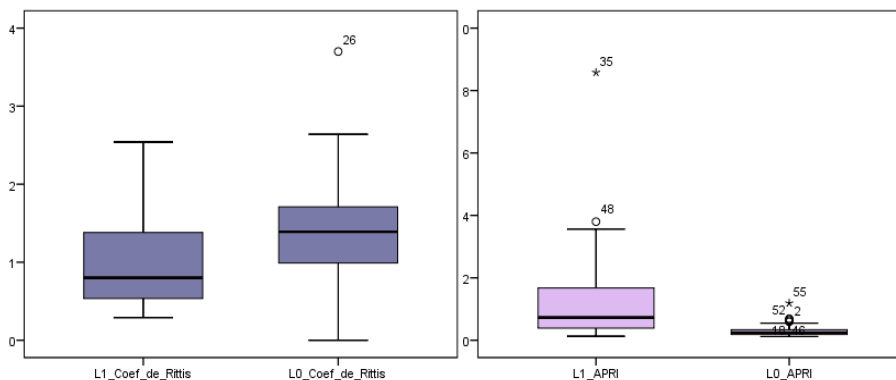


Figura 3. Valoarea coeficientului de Ritis și a APRI la femeile incluse în studiu

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

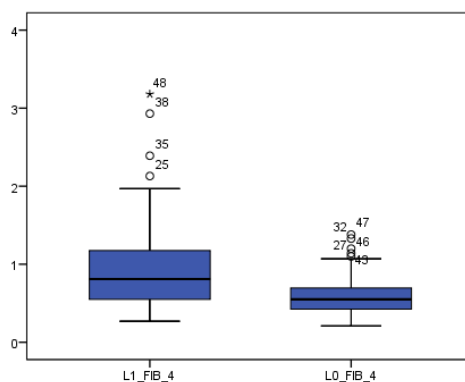


Figura 4. Valoarea coeficientului FIB-4 la femeile incluse în studiu

Indicatorul biochimic analizat în actualul studiu a fost fosfataza alcalină (FA), datele sunt prezentate în figura 5. Astfel, nivelul mediu al FA a constituit $264,2 \pm 141,2$ (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% ÎÎ: 8,735-121,465; $p < 0,0001$). Nivelele FA au fost crescute în 8 (11,3%; 95% ÎÎ: 5,0-21,4%) cazuri în lotul de cercetare. În lotul de control nu au fost depistate cazuri de creștere a nivelului fosfatazei alcaline peste valorile de referință (χ^2 6,491; $p = 0,0108$). Valorile gama-glutamyltransferazei (GGT) apreciate în actualul studiu au prezentat următoarele cifre medii: $22,4 \pm 16,9$ (Me 17; 12; 29) U/l în lotul de cercetare, comparativ cu $12,7 \pm 10,4$ (Me 10; 8; 15) U/l în cel de control (95% ÎÎ: 5,044-14,356; $p < 0,0001$). Este de menționat că un nivel crescut de GGT au prezentat 8 (11,3%; 95% ÎÎ: 4,0-18,3%) gravide din L₁ și 3 (4,2%; 95% ÎÎ: 0-8,7%) din L₀, diferența fiind statistic nesemnificativă (χ^2 1,577; $p = 0,2092$).

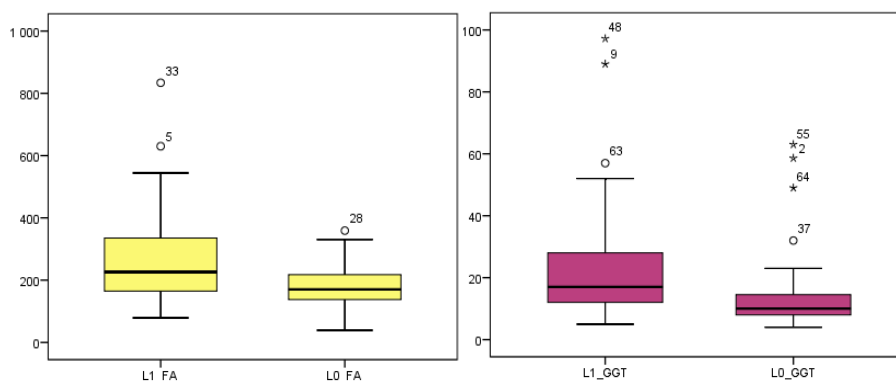


Figura 5. Nivelul fosfatazei alcaline și gama-glutamyltransferazei la femeile incluse în studiu (U/l)

Pentru aprecierea sensibilității și specificității testelor biochimice aplicate în studiul dat, am analizat curbele ROC pentru fiecare indicator studiat, datele fiind prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4. **Sensibilitatea (Se) și specificitatea (Sp) testelor biochimice aplicate la femeile cu coleastăz intrahepatică de sarcină**

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

La evaluarea valorii informative a testelor aplicate în diagnosticul CIS pe baza ROC, informativitatea aprecierii nivelului AcB a fost apreciată ca excelentă: valorile ariei sub curbă (AUC) = 1,0. La evaluarea valorii informative a ALT, AST și APRI în diagnosticul CIS pe baza ROC, informativitatea testelor date a fost considerată foarte bună, AUC fiind cuprinsă în limitele 0,81-0,9. Informativitatea testelor bilirubinei, a GGT și a coeficientului de Ritis a fost considerată bună, în conformitate cu curbele ROC (valorile AUC = 0,71-0,8). Valoarea informativă a FA și a FIB-4 în diagnosticul CIS pe baza ROC a fost apreciată ca satisfăcătoare (valorile AUC = 0,61-0,7).

Pentru aprecierea sindromului hepatopriv, a fost efectuată coagulograma, care a inclus determinarea nivelului protrombinei după Quick, al fibrinogenului și raportul internațional normalizat (INR). În urma studiului efectuat nu s-a depistat o diferență statistic semnificativă în indicatorii coagulogramei la femeile din cele două loturi.

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

În cercetarea dată am analizat nivelul vitaminei K la femeile incluse în studiu. Valoarea medie a vit. K1 a constituit $0,17 \pm 0,21$ (Me 0,13: 0; 0,24) $\mu\text{g/L}$ în lotul femeilor sarcina cărora s-a complicat cu CIS și $0,22 \pm 0,27$ (Me 0,17: 0,1; 0,29) $\mu\text{g/L}$ în lotul de control (95% Î: -0,1303–0,0303; $p=0,2201$), date prezentate în figura 6. Studiarea nivelului fracțiilor vit. K2 a relevat următoarele valori medii: vitamina K2 MK4 – $0,25 \pm 0,23$ (Me 0,19: 0,15; 0,30) $\mu\text{g/L}$ în L_1 vs $0,28 \pm 0,14$ (Me 0,24: 0; 20,35) $\mu\text{g/L}$ în L_0 (95% Î: -0,0932–0,0332; $p=0,3494$). Totodată, valoarea medie a vitaminei K2 MK7 a constituit $0,19 \pm 0,13$ (Me 0,19: 0,11; 0,30) $\mu\text{g/L}$ în L_1 vs $0,26 \pm 0,14$ (Me 0,24: 0,17; 0,36) $\mu\text{g/L}$ în L_0 (95% Î: -0,1148 – -0,0252; $p=0,0024$), diferența fiind statistic semnificativă.

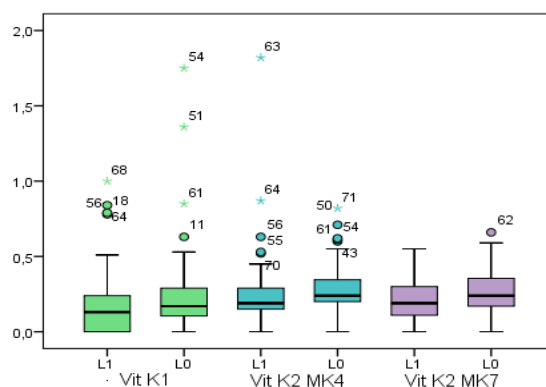


Figura 6. Nivelele medii ale fracțiilor studiate de vitamină K la femeile incluse în studiu (µg/L)

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

Tabelul 5. Rata de hipovitaminoză a fracțiunilor studiate ale vitaminei K la femeile incluse în studiu

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

A prezentat interes aprecierea corelației dintre severitatea patologiei cercetate și nivelul vitaminei K la femeile cu coleastăză gravidarum. Așadar, în urma studiului nu a fost depistată o diferență statistică semnificativă între rata hipovitaminozei K (toate fracțiile studiate) printre femeile cu CIS cu valorile AcB 10–39 µmol/l și valorile AcB ≥40 µmol/l. Însă, menționăm că valorile medii ale vit. K2 MK7 au fost mai scăzute în grupul femeilor cu CIS și valori ale AcB ≥40 µmol/l – 0,16±0,11 (Me 0,15: 0,10; 0,22) µg/L, comparativ cu femeile cu CIS și valori ale AcB 10–39 µmol/l – 0,21±0,14 (Me 0,21: 0,11; 0,31) µg/L (95% ÎÎ: 0,0082-0,0918; $p=0,0193$), diferența fiind statistic semnificativă.

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

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

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

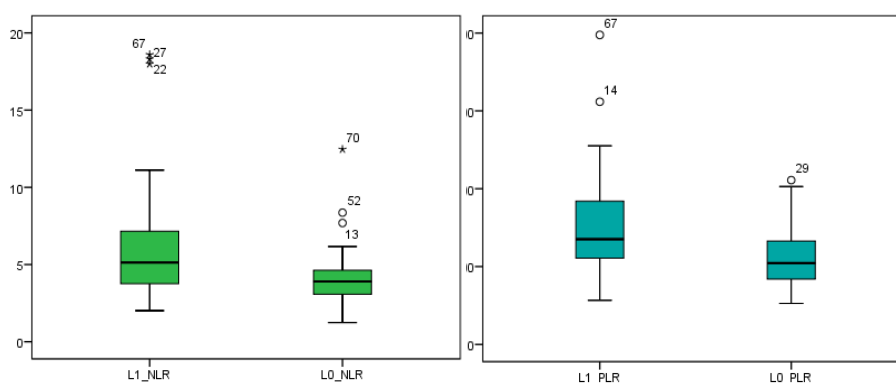


Figura 7. Nivelul NLR și PLR la femeile incluse în studiu

Valorile medii ale indicilor de distribuție a eritrocitelor au constituit: RDW-SD $45,9 \pm 7,8$ fl (Me 45,4: 41,4; 49,5) și RDW-CV $14,6 \pm 4,7\%$ (Me 13,4: 12,8; 14,6) în L_1 vs RDW-SD $49,0 \pm 6,3$ fl (Me 48,8: 44,9; 53,1) și RDW-CV $14,7 \pm 1,6\%$ (Me 14,5: 13,6; 15,3) în L_0 (RDW-SD: 95% Î: -5,453 – -0,747; $p = 0,0102$; RDW-CV: 95% Î: -1,265 – -1,065; $p = 0,8655$).

În L_1 MPV avea valoarea medie $11,6 \pm 1,3$ fl (Me 11,8: 11,0; 12,6), iar în L_0 – $11,6 \pm 1,1$ fl (Me 11,6: 10,9; 12,3), 95% Î: -0,400 – 0,400; $p = 1,0000$. Totodată, nivelul mediu al leucocitelor a fost de $12,1 \pm 3,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ (Me 11,8: 9,6; 14,5) în L_1 , comparativ cu L_0 , unde acesta a fost de $10,0 \pm 2,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ (Me 9,3: 8,2; 11,4), 95% Î: 1,100-3,100; $p = 0,0001$.

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

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

4.4. Dinamica simptomelor clinice materne la femeile cu coleastăză gravidarum.

Luând în considerare faptul că simptomul principal al coleastăzei intrahepatice de sarcină este pruritul cutanat, am apreciat intensitatea și localizarea pruritului la femeile incluse în studiu.

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

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

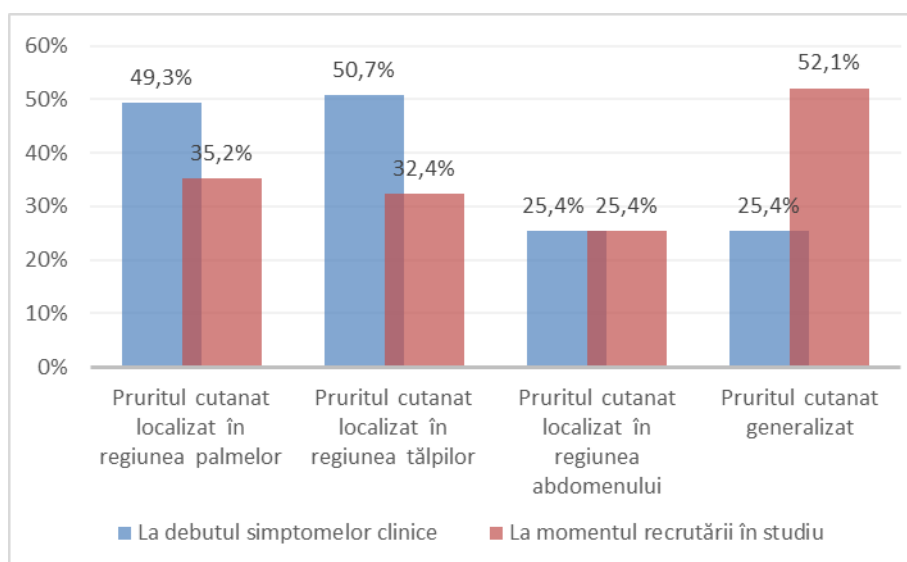


Figura 8. Localizarea pruritului cutanat la debutul simptomelor clinice și în momentul includerii în studiu la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS (%)

Prurit cutanat generalizat în momentul includerii în studiu au acuzat 37 (52,1%; 95% ÎÎ: 33,8-65,0%) de gestante din L₁ (χ^2 9,615; p=0,0019). Așadar, s-a depistat o diferență statistic semnificativă în ceea ce privește generalizarea pruritului cutanat în momentul luării în studiu, comparativ cu momentul apariției primelor simptome clinice la gravidele cu CIS.

În pofida faptului că, în conformitate cu datele literaturii, pentru coleastăza intrahepatică de sarcină nu este caracteristică apariția erupțiilor cutanate specifice, la majoritatea participantelor totuși au fost prezente semne de excoriație, inclusiv severe (figura 9).

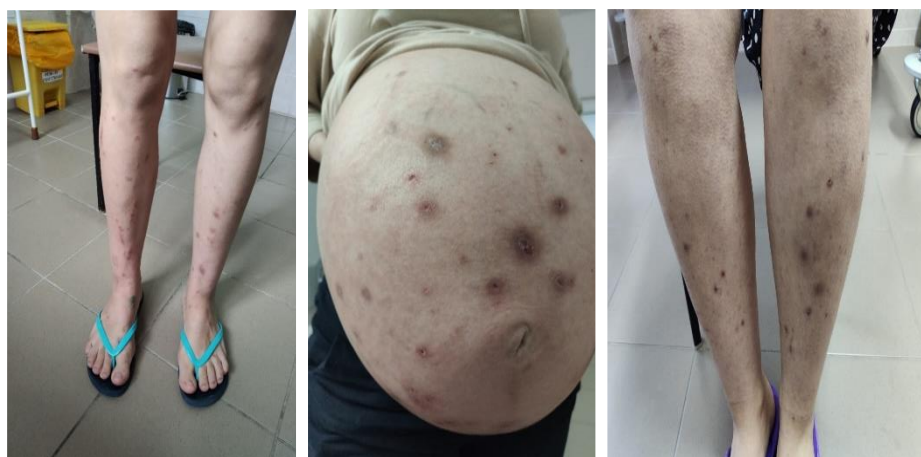


Figura 9. Semne de excoriații prezente la femeile cu CIS incluse în studiu

În următoarea etapă a cercetării am apreciat intensitatea și dinamica pruritului cutanat la femeile cu coleastăză gravidarum. Astfel, participantele au fost rugate să noteze intensitatea senzației subiective de prurit cutanat în conformitate cu cele două scale (scorul Ribalta și SVAIP) la debutul CIS (când au apărut primele simptome subiective), în momentul înrolării în studiu, apoi la a 3-a, a 7-a și a 10-a zi postnatale.

Astfel, la debutul patologiei cercetate, femeile incluse în studiu au notat intensitatea pruritului cutanat în medie cu $2,4 \pm 0,9$ (Me 2; 3) puncte conform scalei Ribalta și cu $5,1 \pm 2,3$ (Me 5; 3; 7) puncte conform scalei vizuale analogice a pruritului cutanat. Majoritatea femeilor (38 cazuri sau 53,5%; 95% ÎÎ: 37,8-73,4%), la debutul simptomelor clinice, au acuzat prurit cutanat ocazional sau intermitent (predomină perioade asimptomatice), ceea ce este egal cu 1-2 puncte conform scalei Ribalta (figura 10).

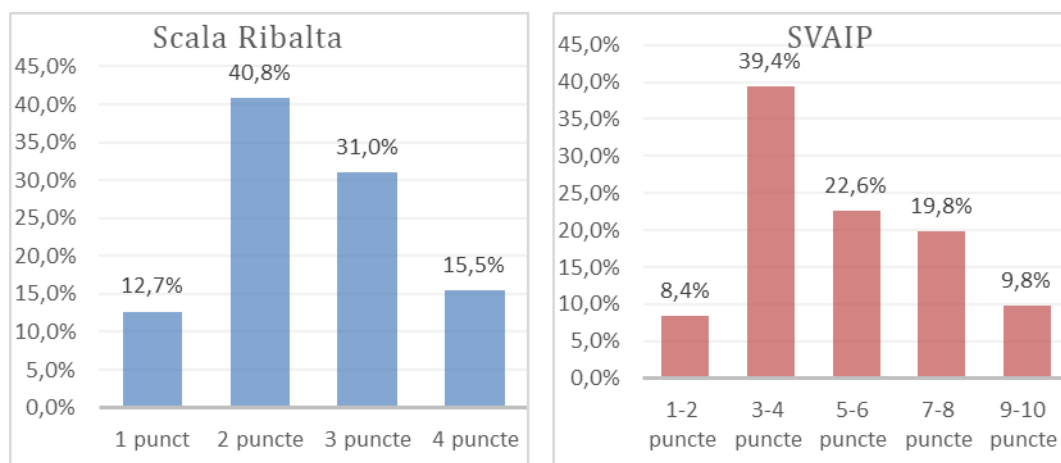


Figura 10. Intensitatea pruritului cutanat conform scalei Ribalta și SVAIP la debutul simptomelor clinice la femeile cu CIS (%)

Totodată, în conformitate cu SVAIP, 34 (7,8%; 95% ÎÎ: 33,1-66,9%) de femei au prezentat prurit cutanat ușor spre moderat, care nu provoacă disconfort considerabil. Însă, în momentul înrolării în studiu, gestantele cu coleastăză gravidarum au notat intensitatea pruritului cutanat în medie cu $3,3 \pm 0,8$ (Me 4; 3; 4) puncte conform scalei Ribalta (95% ÎÎ: -1,183 – -0,617; $p < 0,0001$)

și cu $7,7 \pm 2,2$ (Me 8: 6; 10) puncte conform SVAIP (95% Î: -3,347 – -1,853; $p < 0,0001$). Astfel, observăm creșterea intensității pruritului cutanat la femeile cu colestază gravidarum în momentul includerii lor în studiu odată cu creșterea termenului de sarcină, comparativ cu debutul simptomelor clinice ale patologiei cercetate, diferența fiind statistic semnificativă.

În 37 (52,1%; 95% Î: 42,0-66,9%) de cazuri, femeile au indicat o intensitate a pruritului cutanat în momentul chestionării egală cu 4 puncte conform scalei Ribalta, adică o mâncărime permanentă, prezentă ziua și noaptea (*figura 11*). Totodată, 32 (45,1%; 95% Î: 30,8-63,6%) de gravide au raportat o intensitate a pruritului egală cu 9-10 puncte conform scalei vizuale analogice, acesta fiind cel mai intens, insuportabil sau aproape insuportabil.

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

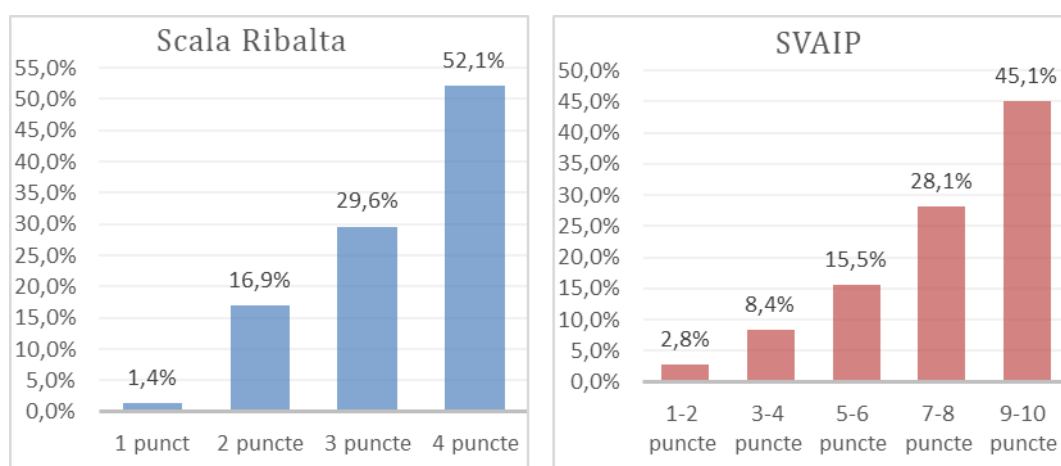


Figura 11. **Intensitatea pruritului cutanat conform scalei Ribalta și SVAIP în momentul includerii în studiu la femeile cu CIS (%)**

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

În diagnosticul colestazei gravidarum un rol deosebit revine simptomelor clinice rar întâlnite ale patologiei cercetate. Astfel, am analizat prezența unor simptome clinice la debutul acuzelor și în momentul includerii în studiu (*tabelul 6*). Așadar, se atestă o rată crescută a semnelor clinice la femeile cu CIS, precum insomnia și fatigabilitatea, provocate de pruritul cutanat intens. Datele din literatură denotă că pruritul cutanat de orice intensitate afectează calitatea vieții gravidei și duce la apariția anxietății și a depresiei [12, 15].

Tabelul 6. Simptomele clinice rar întâlnite ale colestazei intrahepatice de sarcină

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

Având în vedere cele relatate, diagnosticul și conduita sarcinii la femeile cu colestază gravidarum cer o atenție deosebită din partea lucrătorilor medicali, ținând cont de riscurile și complicațiile posibile. Din acest motiv, ne-am propus să elaborăm *Algoritmul de diagnostic și de conduită al colestazei intrahepatice de sarcină*, care a inclus rezultatele propriei cercetări, precum și datele ghidurilor internaționale (*Anexa 1*).

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale

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

2. Rezultatele cercetării au demonstrat că colestaza intrahepatică de sarcină are o influență negativă asupra nou-născutului, ce se caracterizează prin incidența crescută a prematurității de 3,8 ori (95% ÎI: 1.5014 – 9.6176, p=0.0048)), sporirea riscului dezvoltării pneumoniei congenitale – de 2,5 ori (95% ÎI: 1,0463 – 6,1416; p=0,0394) și a icterului neonatal de 3,8 ori (95% ÎI: 1,1158 – 12,9586; p=0,0328), fața de grupul de control.

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

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

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

Recomandări practice

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

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

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

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

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

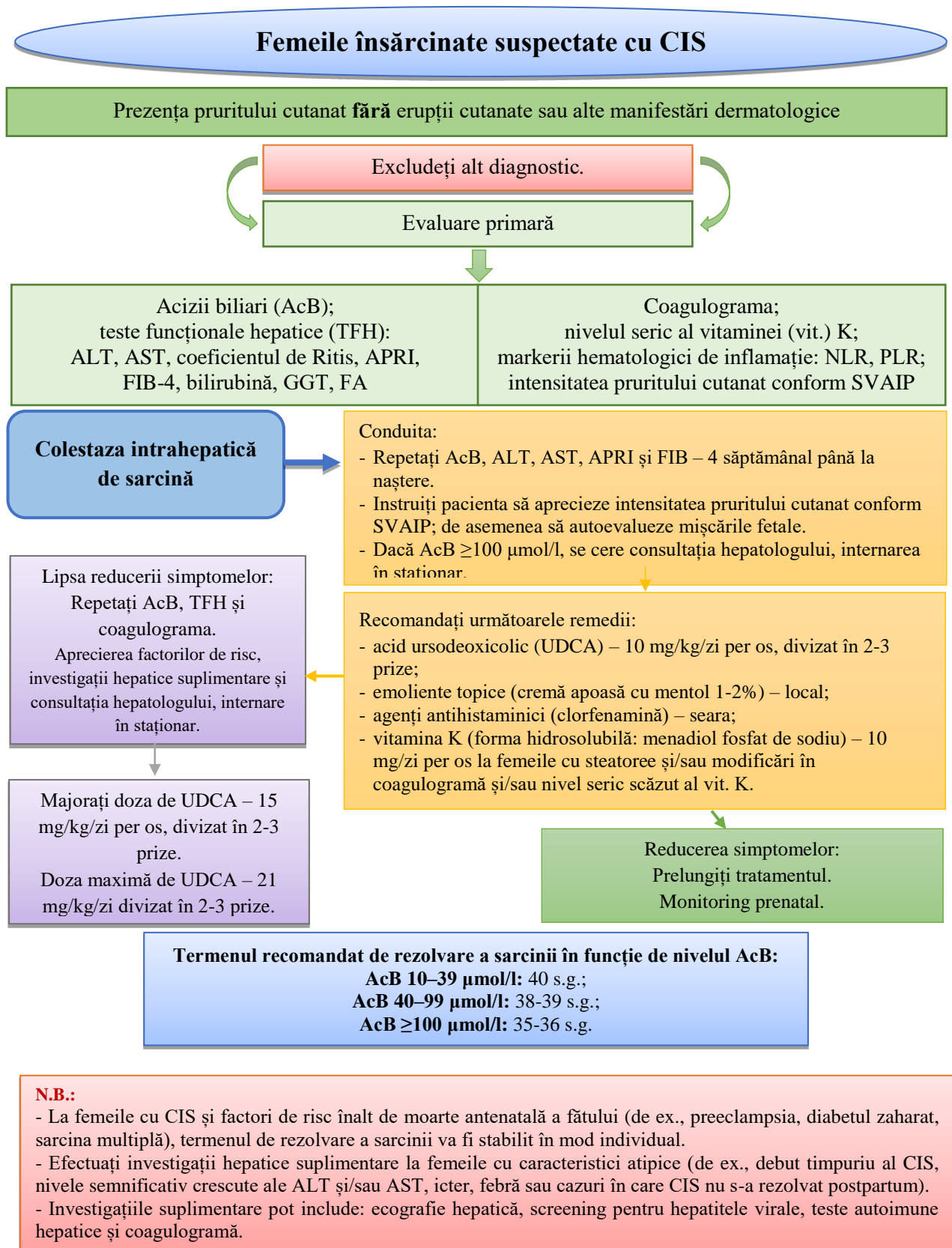
6. În scopul monitorizării în dinamică a simptomului principal al colestazei gravidarum – pruritul, este necesară instruirea pacientelor cu CIS privind aprecierea intensității pruritului cutanat conform scalei vizuale analoge a intensității lui (SVAIP).

BIBLIOGRAFIE

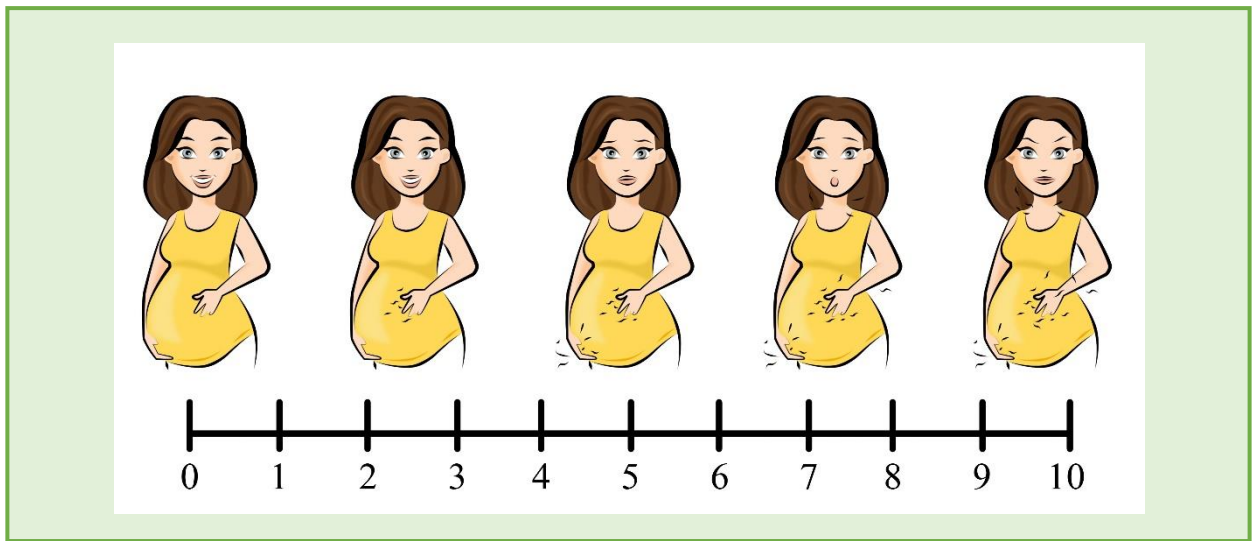
1. **Cemortan M**, Cernetchi O. The role of vitamin K during pregnancy – a literature review. In: *Romanian Medical Journal*. 2021; 68(4). Disponibil: DOI: 10.37897/RMJ.2021.4.7
2. **Cemortan M**, Sagaidac I, Cernetchi O. Assessment of vitamin K levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2022; 22(1): 1-6.
3. **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. Disponibil: <https://doi.org/10.31688/ABMU.2022.57.3.03>
4. **Cemortan M**, Sagaidac I, Cernetchi O, Ostrofet C. Aspectele clinice ale sarcinii, nașterii și rezultatele perinatale la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină. In: *Materiale științifice ale Conferinței științifice jubiliare cu participare internațională, dedicate împlinirii a 40 de ani de la fondarea instituției IMSP Institutul Mamei și Copilului*. 3-5 noiembrie 2022.
5. **Cemortan M**, Sagaidac I. Clinical course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2021; 5: 94-99 (in Russian). Disponibil: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5.94-99>

6. Cojocaru V, Cernetchi O, Coşpormac V, Cojocaru D. *Sindromul HELLP*. Chişinău: Elena-V.I., 2014. 204 p.
7. Ministerul Sănătăţii, Muncii şi Protecţiei Sociale al Republicii Moldova. Protocol clinic standardizat pentru medicii obstetricieni-ginecologi. *Inducerea travaliului*. [Accesat 04.04.22]. Disponibil: <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/04/PCS-Induc%C5%A3ia-travaliului.pdf>
8. Proca N. Colestaza intrahepatică în sarcină. In: *Sănătate Publică, Economie şi Management în Medicină*. 2013; 50(5): 149-152.
9. Abide Yayla Ç, Vural F, Kılıççı Ç, Bostancı Ergen E, Yenidede İ, Eser A, Pekin O. Can we predict severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy using inflammatory markers? In: *Turkish journal of obstetrics and gynecology*. 2017; 14(3): 160. Disponibil: DOI: 10.4274/tjod.67674
10. Brady C. Liver disease in pregnancy: what's new. In: *Hepatology Communication*. 2020; 4(2): 145-156. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/hep4.1470>
11. Bunchorntavakul, C., & Reddy, K. R. (2020). Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections of the liver. *Gastroenterology Clinics*, 49(2), 331-346.
12. Chivers S, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2018; 28(7): 215–217. Disponibil: doi:10.1016/j.ogrm.2018.06.003
13. Geenes V, Williamson C, Chappell L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2016; 18(4): 273-281.
14. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. In: *The Lancet*. 2019; 393(10174): 899-909.
15. Ovadia C, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: recent advances. In: *Clinics in Dermatology*. 2016; 34(3): 327-334.
16. Oyelese Y, Culin A, Ananth CV, Kaminsky LM, Vintzileos A, Smulian JC. Meconium-Stained Amniotic Fluid Across Gestation and Neonatal Acid-Base Status. In: *Obstetrics & Gynecology*. 2006; 108(2): 345–349. Disponibil: doi:10.1097/01.aog.0000226853.85609.8d
17. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan O, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *World J. Gastroenterol*. 2015; 21(23): 7134-7141
18. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Obstetric cholestasis*. Green-top Guideline no. 43. 2011.
19. Shen Y, Zhou J, Zhang S, Wang XL, Jia YL, He S, et al. Is it necessary to perform the pharmacological interventions for intrahepatic cholestasis of pregnancy? A Bayesian network meta-analysis. In: *Clinical Drug Investigation*. 2019; 39(1): 15-26.
20. Smith D, Rood K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2020; 63(1): 134-151.
21. Wood A, Livingston E, Hughes B, Kuller J. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. In: *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2018; 73(2): 103–109. Disponibil: doi:10.1097/ogx.0000000000000524
22. Еремина Е, Машарова А. Внутрипеченочный холестаз у беременных. В: *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011; 6: 87-91.
23. Жесткова Н, Радченко В, Тумасова Ж. Клинико-диагностические критерии оценки степени тяжести холестатического гепатоза беременных. В: *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015; 64(2): 25-32.

Anexa 1. Algoritmul de diagnostic și de conduită al colestazei intrahepatice de sarcină



Scala vizuală analogică a intensității pruritului cutanat (SVAIP)



Teste funcționale hepatice

<p>Coeficientul de Ritis – indicele raportului AST la ALT</p>	$\text{COEFICIENTUL DE RITIS} = \frac{\text{AST (U/l)}}{\text{ALT (U/l)}} =$
<p>APRI – indicele raportului AST la trombocite, se calculează cu ajutorul calculatorului disponibil online: https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri</p>	$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST (U/l)}}{\text{Limita superioară a normei AST (U/l)}}}{\text{Numărul trombocitelor (109/l)}} \times 100 =$
<p>Scorul Fibrosis-4 se calculează cu ajutorul calculatorului disponibil online: https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4</p>	$\text{FIB-4} = \frac{\text{Vârsta (ani)} \times \text{AST (U/l)}}{\text{Numărul trombocitelor (109/l)} \times \sqrt{\text{ALT (U/l)}} =$

Markeri hematologici de inflamație

<p>NLR – raportul dintre neutrofile și limfocite</p>	$\text{NLR} = \frac{\text{Numărul absolut de neutrofile (103/μL)}}{\text{Numărul absolut de limfocite (103/μL)}} =$
<p>PLR – raportul dintre trombocite și limfocite</p>	$\text{PLR} = \frac{\text{Numărul absolut de trombocite (103/μL)}}{\text{Numărul absolut de limfocite (103/μL)}} =$

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE

- **Articole în diferite reviste științifice peste hotare**
- ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale:**
 1. **Cemortan M.;** Sagaidac I. Clinical course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Акушерство и гинекология*. 2021, nr. 5, pp. 94-99. ISSN 0300-9092. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.94-99>
 2. **Cemortan M.;** Sagaidac I; Cernetchi O. Assessment of vitamin K levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2022, nr. 1(22), pp. 1-6. ISSN 1471-2393. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04875-w> (IF 3.8).
 3. **Cemortan M.;** Stavinskaia L.; Sagaidac I.; Cernetchi O. Early onset of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case report. In: *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2022, nr. 1(31), pp. 145-146. ISSN 1841-8724. DOI: <https://doi.org/10.15403/jgld-4178> (IF 2.25).
 4. Iliadi-Tulbure C.; **Cemortan M.;** Bubulici C.; Botnari-Guțu M.; Cernetchi O. Congenital thrombophilia associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. A case report. In: *Folia Medica*. 2022, nr. 4(64), pp. 688-692. ISSN 0204-8043. DOI: <https://doi.org/10.3897/folmed.64.e65939> (IF 0.54).
 5. **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, nr. 57(3), pp. 238-243. DOI: <https://doi.org/10.31688/ABMU.2022.57.3.03> (IF 0.3).
- ✓ **articole în reviste din străinătate recenzate:**
 6. **Cemortan M.;** Cernetchi O. The role of vitamin K during pregnancy – a literature review. In: *Romanian Medical Journal*. 2021, nr. 68(4), pp. 454-460. DOI: <https://doi.org/10.37897/RMJ.2021.4.7>
- **Articole în diferite reviste științifice naționale acreditate**
- ✓ **articole în reviste de categoria B:**
 7. Cernetchi O.; **Cemortan M.;** Sagaidac I. Etiopatogenia complicațiilor materno-fetale ale colestazei intrahepatice de sarcină. In: *Buletin de perinatologie*. 2019, nr. 4(85), pp. 39-44. ISSN 1810-5289.
 8. Cernetchi O.; **Cemortan M.;** Sagaidac I. Managementul terapeutic al colestazei intrahepatice de sarcină. In: *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*. 2019, nr. 3(54), pp. 40-44. ISSN 1857-0461. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.3525086>
 9. **Cemortan M.** Particularitățile de diagnostic al colestazei intrahepatice de sarcină. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020, nr. 2(66), pp. 155-161. ISSN 1857-0011.
 10. **Cemortan M.;** Cernetchi O. Assessment of the role of hematological inflammatory markers in the severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022, nr. 2(28), pp. 19-24. ISSN 2345-1467. DOI: <https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.2.03>
- **Articole în lucrările conferințelor științifice**
- ✓ **naționale:**
 11. **Cemortan M.,** Sagaidac I., Cernetchi O., Ostrofeț C. Aspectele clinice ale sarcinii, nașterii și rezultatele perinatale la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină. In: *Materiale științifice ale Conferinței științifice jubiliare cu participare internațională, dedicate împlinirii a 40 de ani de la fondarea instituției IMSP Institutul Mamei și Copilului*. 2022, pp. 75-79.

- **Rezumate/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**
12. **Cemortan M.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. In: *MedEspera: International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chisinau, Republic of Moldova. 2020, pp. 173-174. ISBN 978-9975-151-11-5.
 13. **Чемортан М.** Функциональные пробы печени и перинатальные исходы у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных. В: *Материалы XXI Всероссийского научно-образовательного форума "Мать и Дитя – 2020"*. Москва, Российская Федерация, 2020, сс. 49-50.
 14. **Cemortan M.** Liver function tests and evolution of delivery in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Materialele Conferinței naționale Zilele Medicale „Vasile Dobrovici”*. România, Iași. 2020, p. 11.
 15. **Cemortan M.** Rezultatele perinatale la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină. In: *Congresul consacrat aniversării a 75 de ani de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, Republica Moldova. 2020, p. 593.
 16. **Cemortan M.** Aprecierea nivelului de vitamină K la femeii cu colestază intrahepatică de sarcină. In: *Materialele Congresului Național pentru Studenți și Tineri Medici KronMed*. Brașov, România. 2021, p. 25.
 17. **Cemortan M.** The role of vitamin K in the pathogenesis of complications of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *XV International Congress on Reproductive Medicine*. Moscow, Russian Federation. 2021, pp. 179-180.
 18. **Cemortan M.** Assessment of vitamin K level in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *The Book of Abstracts of 17th International and 59th Polish Conference Juvenes Pro Medicina 2021*. Lodz, Poland. 2021, p. 418.
 19. **Cemortan M.** Assessment of the role of haematological inflammatory markers in intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Materialele Conferinței naționale Zilele Medicale „Vasile Dobrovici”*. Iași, România, 2022, p. 14.
 20. **Cemortan M.** Assessment of itching intensity in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Acta Marisiensis Seria Medica. International Congress for Students, Young Doctors and Pharmacists Marisiensis*. Târgu Mureș, România. 2022, p. 33.
 21. **Чемортан М.** Оценка частоты появления редких симптомов у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных. В: *Материалы XXIII Всероссийского образовательного форума "Мать и Дитя – 2022"*. Москва, Российская Федерация. 2022, сс. 110-111.
 22. **Cemortan M.** Aspectele clinice ale sarcinii și rezultatele perinatale la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină. In: *Culegere de rezumate ale Conferinței Științifice Anuale Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022, nr. 3(29), p. 10. ISSN 2345-1467.
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții:**
23. **Cemortan Maria, Ostrofeț Constantin.** *Aprecierea nivelului seric al vitaminei K (vitamina K1, vitamina K2 (MK-4), vitamina K2 (MK-7)) la gestantele cu colestază intrahepatică*

de sarcină. Certificat de inovator nr. 5895 din 23.03.2022 (eliberat de IP USMF Nicolae Testemițanu)

24. **Cemortan Maria**, Ostrofeț Constantin. *Aprecierea nivelului markerilor hematologici de inflamație (NLR, PLR, MPV, RDW-SD, RDW-CV) la gestantele cu coleastăz intrahepatică de sarcină*. Certificat de inovator nr. 5896 din 08.04.2022 (eliberat de IP USMF Nicolae Testemițanu)

25. **Cemortan Maria**. *Aprecierea nivelului indicelui raportului aspartataminotransferazei la trombocite (APRI) la gestantele cu coleastăz intrahepatică de sarcină*. Certificat de inovator nr. 5952 din 30.09.2022 (eliberat de IP USMF Nicolae Testemițanu)

26. **Cemortan Maria**. *Aprecierea intensității pruritului cutanat la femeile cu coleastăz intrahepatică de sarcină cu elaborarea unei scale vizuale analogice (SVAIP)*. Certificat de inovator nr. 6063 din 26.05.2023 (eliberat de IP USMF Nicolae Testemițanu)

27. **Cemortan Maria**, Ostrofeț Constantin. *Aprecierea nivelului seric al vitaminei K (vitamina K1, vitamina K2 (MK-4), vitamina K2 (MK-7)) la gestantele cu coleastăz intrahepatică de sarcină*. Certificat de inovator nr. 499 din 13.10.2022 (eliberat de IMSP Institutul Mamei și Copilului)

28. **Cemortan Maria**, Ostrofeț Constantin. *Aprecierea nivelului markerilor hematologici de inflamație (NLR, PLR, MPV, RDW-SD, RDW-CV) la gestantele cu coleastăz intrahepatică de sarcină*. Certificat de inovator nr. 500 din 13.10.2022 (eliberat de IMSP Institutul Mamei și Copilului)

29. **Cemortan Maria**. *Aprecierea nivelului indicelui raportului aspartataminotransferazei la trombocite (APRI) la gestantele cu coleastăz intrahepatică de sarcină*. Certificat de inovator nr. 501 din 13.10.2022 (eliberat de IMSP Institutul Mamei și Copilului)

30. **Cemortan Maria**. *Aprecierea intensității pruritului cutanat la femeile cu coleastăz intrahepatică de sarcină cu elaborarea unei scale vizuale analogice (SVAIP)*. Certificat de inovator nr. 521 din 26.05.2023 (eliberat de IMSP Institutul Mamei și Copilului)

31. Diploma of **Silver medal** International Exhibition of Innovation and Technology Transfer *EXCELLENT IDEA – 2022*, 1-st edition. **Cemortan Maria**, Ostrofeț Constantin. For innovation Assessment of serum vitamin K levels (vitamin K1, vitamin K2 (MK-4), vitamin K2 (MK-7)) in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. 2022.

32. Diploma of **Gold medal** European Exhibition of Creativity and Innovation *EUROINVENT – 2023*, 15-th edition. **Cemortan Maria**, Ostrofeț Constantin. For innovation Assessment of serum vitamin K levels (vitamin K1, vitamin K2 (MK-4), vitamin K2 (MK-7)) in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. 2023.

33. **Cemortan Maria**, Sagaidac Irina, Cernetchi Olga. *Particularitățile de diagnostic al coleastăzei intrahepatice de sarcină*. Adeverință privind înscrierea obiectelor dreptului de autor și ale drepturilor conexe. Seria OȘ nr. 7553 din 28.06.23 (Eliberat de Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală).

34. **Cemortan Maria**, Sagaidac Irina, Cernetchi Olga. *Particularitățile evoluției sarcinii, a nașterii și rezultatele perinatale la femeile cu coleastăz intrahepatică de sarcină*. Adeverință privind înscrierea obiectelor dreptului de autor și ale drepturilor conexe. Seria OȘ nr. 7555 din 28.06.23 (Eliberat de Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală).

- **Participări cu comunicări la foruri științifice**
✓ **internaționale:**

35. **Cemortan M.** Функциональные пробы печени и перинатальные исходы у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных. XXI Всероссийский образовательный форум "Мать и Дитя – 2020". Moscova, Federația Rusă, 28-30 septembrie 2020.

36. **Cemortan M.** Explorarea funcțională a ficatului și evoluția nașterii la femeile cu coleastăz intrahepatică de sarcină. Conferința națională Zilele Medicale *Vasile Dobrovici*. Iași, România, 26-28 noiembrie 2020.

37. **Cemortan M.** Assessment of vitamin K level in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. 17th International and 59th Polish Conference *Juvenes Pro Medicina* 2021. Lodz, Polonia, 14-16 mai 2021.

38. **Cemortan M.** Aprecierea nivelului de vitamină K la femei cu coleastăz intrahepatică de sarcină. Congresul Național pentru Studenți și Tineri Medici *KronMed*. Brașov, România, 25-28 noiembrie 2021.

39. **Cemortan M.** Assessment of itching intensity in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. International Congress for Students, Young Doctors and Pharmacists *MARISIENSIS*. Târgu Mureș, România, 4–8 mai 2022.

40. **Cemortan M.** Perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. XXVIII European Congress of Perinatal Medicine. Lisabona, Portugalia, 22-25 iunie 2022.

- ✓ **naționale:**

41. **Cemortan M.** Aspectele clinice ale sarcinii și rezultatele perinatale la femeile cu coleastăz intrahepatică de sarcină. Conferința Științifică Anuală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*. Chișinău, Republica Moldova, 19-21 octombrie 2022.

42. **Cemortan M.** Colestaza intrahepatică de sarcină: aspectele clinice și de tratament. Consfăturile comune ale medicilor obstetricieni-ginecologi, neonatologi, pediatri. Chișinău, Republica Moldova, 28 octombrie 2022.

- **Participări cu postere la foruri științifice**
✓ **internaționale:**

43. **Cemortan M.; Iliadi-Tulbure C.** Perinatal outcomes in twin vs. singleton pregnancies in relation to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Twins Congress – the Joint 5th World Congress on Twin Pregnancy – a Global Perspective and the 17th Congress of the International Society on Twins Studies (ISTS)*. Beijing, China, 4-6 iunie 2021.

44. **Cemortan M.** Assessment of the role of haematological inflammatory markers in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Zilele Medicale *Vasile Dobrovici*. Iași, România, 5-7 mai 2022.

45. **Cemortan M.** Post-partum blood loss in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BIRTH Congress, 7-th Edition*. Milan, Italia, 7-10 decembrie 2022.

- ✓ **naționale:**

46. **Cemortan M.** Rezultatele perinatale la femeile cu coleastăz intrahepatică de sarcină. Congresul consacrat aniversării a 75 de ani de la fondarea USMF *Nicolae Testemițanu*. Chișinău, Republica Moldova, 20-23 octombrie 2020.

ADNOTARE

Cemortan Maria

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

Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2023

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

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

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

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

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

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

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

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

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

АННОТАЦИЯ

Чемортан Мария

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

Диссертация кандидата медицинских наук. Кишинэу, 2023 г.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ANNOTATION

Cemortan Maria

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

PhD thesis in Medical Sciences. Chisinau, 2023

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CEMORTAN MARIA

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

321.15 – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale