

# Patogeneza chorób wątroby związanych z ciążą

## Pathogenesis of liver diseases associated with pregnancy

Cichoż-Lach Halina

Katedra i Klinika Gastroenterologii UM w Lublinie

### Streszczenie

*Choroby wątroby w ciąży stanowią istotny problem kliniczny. Do kategorii chorób wątroby występujących tylko w ciąży należą: wewnątrzwątrobowa samoistna cholestaza ciężarnych, ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych, zespół HELLP, stan przedrzucawkowy i rzucawka. Mogą one stanowić istotne zagrożenie życia matki i płodu. Niniejszy artykuł przedstawia patogenezę, najczęstsze objawy, czynniki ryzyka oraz postępowanie w wyżej prezentowanych patologiach. Wczesna diagnoza i podejmowanie szybkich decyzji jest niezwykle istotne dla życia matki i płodu.*

Słowa kluczowe: **choroby wątroby w ciąży / wewnątrzwątrobowa samoistna cholestaza ciężarnych / ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych / zespół HELLP / rzucawka /**

### Summary

*Liver diseases in pregnancy constitute substantial clinical problem. Liver diseases occurring only during pregnancy, include: intrahepatic cholestasis of pregnancy, acute fatty liver of pregnancy, HELLP syndrome, pre-eclampsia and eclampsia. They can be associated with significant maternal and fetal morbidity and mortality. The following article explores the pathogenesis, the clinical features, risk factors and management of above listed disorders. Early diagnosis and immediate decisions are essential for maternal and fetal survival.*

Key words: **liver diseases in pregnancy / intrahepatic cholestasis of pregnancy / acute fatty liver of pregnancy / HELLP syndrome / eclampsia /**

### Adres do korespondencji:

Halina Cichoż-Lach  
Katedra i Klinika Gastroenterologii UM w Lublinie  
20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8, Poland  
tel. +48817430736  
fax +48814796135  
e-mail: lach.halina@wp.pl

Otrzymano: 20.04.2010  
Zaakceptowano do druku: 20.06.2010

Choroby wątroby w ciąży stanowią istotny problem kliniczny. Mimo, że występują z częstością około 1/1000ciąg, mogą stanowić istotne zagrożenie życia matki i płodu [1].

Każda ciąża, w której ujawnia się choroba wątroby jest ciążą podwyższonego ryzyka i wymaga ścisłej współpracy między położnikiem a gastroenterologiem oraz niejednokrotnie podjęcia decyzji o przedwczesnym rozwiązaniu. Nie ma dokładnych danych o odsetku ciężarnych wśród populacji pacjentów z chorobami wątroby. Wycinkowe analizy wykazują, że żółtaczka (jako objaw bez precyzowania jednostki chorobowej) wśród ciężarnych występuje raz na 1500-2500 przypadków. Nieprawidłowe testy wątrobowe obserwuje się u 3-5% ciężarnych [2, 3]. Choroby wątroby w ciąży obejmują patologie wątroby zależne od ciąży i występujące tylko w tym stanie oraz choroby wątroby dotyczące ogólnej populacji, zatem występujące również u ciężarnych.

Do kategorii chorób wątroby występujących tylko w ciąży i mających z nią ścisły związek patogenetyczny zalicza się następujące:

- wewnątrzwątrobowa samoistna cholestaza ciężarnych,
- ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych,
- zespół HELLP,
- stan przedrzucawkowy i rzucawka [4, 5].

Omówienie tychże zagadnień jest przedmiotem niniejszej publikacji.

### **Wewnątrzwątrobowa samoistna cholestaza ciężarnych (WSCC)**

Wewnątrzwątrobowa samoistna cholestaza ciężarnych (WSCC) jest drugą co do częstości po ostrym wirusowym zapaleniu wątroby przyczyną żółtaczki w ciąży i stanowi 20% wszystkich żółtaček. Występuje w III trymestrze, zwykle ok. 30 tygodnia ciąży, chociaż opisano pojedyncze przypadki cholestazy ciężarnych w początkowym okresie ciąży [6].

Badania populacyjne sugerują większą predyspozycję do WSCC pewnych grup etnicznych oraz wskazują na odmienną częstość występowania na różnych kontynentach. Największą liczbę kobiet z WSCC obserwuje się wśród mieszkanki Chile (ok. 14%), w USA i Europie występuje ona z częstością 0,5-1,5%, najczęściej pojawia się w Skandynawii - 2%.

Głównym i pierwszym objawem jest świąd skóry, który nasila się w godzinach nocnych i bywa najbardziej intensywny na dłoniach i stopach [7]. Żółtaczka pojawia się w 10-60% przypadków, zwykle 1-4 tygodni po wystąpieniu świądu. Wyniki badań laboratoryjnych są typowe dla cholestazy, ponadto obserwuje się hypertransaminazemię nie przekraczającą 10-krotnych wartości normy oraz zwiększone 10- 100-krotnie stężenie kwasów żółciowych [3, 8, 9].

Pierwiastki są mniej narażone na rozwój WSCC niż wieloródki, a największe ryzyko wiąże się z ciążą mnogą. Istnieje aż 60-70-procentowe prawdopodobieństwo powtórnego wystąpienia tej choroby w kolejnych ciążach. Objawy kliniczne ustępuje bezpośrednio po porodzie. W nielicznych przypadkach cholestaza utrzymuje się jeszcze przez kilka do nawet 40 dni po porodzie. Histologicznie stwierdza się martwicę lub apoptozę hepatocytów, widoczną głównie w centralnej strefie płacikowej. Przeprowadzenie badania histopatologicznego wątroby zwykle nie jest potrzebne do ustalenia rozpoznania choroby.

W patogenezie WSCC istotną rolę odgrywają skłonności genetyczne, w tym mutacje białka MDR 3 (*Multi Drug Resistance*

3) odpowiedzialnego za translokację fosfolipidów przez błonę kanalikową, mutacje białka BSEP (*Bile Salt Export Pump*) odpowiedzialnego za przezbłonowy transport soli kwasów żółciowych, deficyty sulfotransferaz oraz zaburzenia metabolizmu estrogenów i/lub progesteronu oraz mutacja ATP8B1 [10, 11, 12, 13]. W leczeniu stosuje się kwas ursodezoksycholowy, który redukuje stężenie kwasów żółciowych oraz może zmniejszyć świąd skóry [14, 15].

WSCC nie stanowi istotnego zagrożenia dla matki, lecz świąd może znacznie pogarszać jej jakość życia. W chorobie tej ryzyko wystąpienia cholesterolowej kamicy pęcherzykowej jest zwiększone 3-krotnie, istnieje również ryzyko wystąpienia krwotoków w okresie okołoporodowym, stąd konieczność dożylnego podawania witaminy K [16, 17, 18, 19].

Należy zwracać uwagę aby nie stosować progesteronu u ciężarnych z WSCC w wywiadach. Jeśli ciężarna zażywa leki hormonalne, to powinny one zostać odstawione, należy je także odstawić natychmiast jeśli wystąpi cholestaza. WSCC stanowi istotne zagrożenie dla płodu, będąc przyczyną przedwczesnych porodów lub poronień (6-60%), a nawet wewnątrzmacicznego obumarcia płodu (1-3%). Najskuteczniejszą metodą leczenia jest przyspieszenie porodu, jeśli tylko jest to możliwe [6, 20, 21].

### **Ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych**

Ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych (OSWC) jest rzadkim, występującym z częstością 1 przypadek na 7-16 tysięcy ciąg, ale jednym z najgroźniejszych powikłań późnej ciąży. Stanowi 16-43% poważnych chorób wątroby w ciąży. W ostatnich 20 latach śmiertelność matek i płodów spowodowana tą chorobą zmniejszyła się odpowiednio z 70% i 90% do 20% i 13-18%, niemniej jednak wciąż pozostaje wysoka [20, 22, 23]. Występuje wyłącznie w III trymestrze ciąży (30-38 tydzień), czasem jednak rozwija się zaraz po porodzie. Obraz kliniczny jest różnorodny, zwykle nagle pojawiają się nudności, wymioty, 1-2 tygodnie później pogłębiająca się żółtaczka. Klasycznej triadzie w/w objawów czasem towarzyszy ból w prawym podżebrzu.

W badaniach laboratoryjnych oprócz nieprawidłowych aktywności aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej, podwyższonego poziomu bilirubiny, zwraca uwagę leukocytoza oraz zaburzenia krzepnięcia krwi, często z cechami zespołu śródnaczyniowego wykrzepiania oraz wyższy poziom kwasu moczowego, które mogą być obserwowane kilka dni przed wystąpieniem jawnych objawów klinicznych. W przypadkach, gdy choroba przyjmuje formę ostrej niewydolności wątroby, w krótkim czasie dochodzi do encefalopatii z obrzękiem mózgu, z rozwojem wodobrzusza, obrzęków obwodowych i niewydolności nerek w około 60% pacjentek. W około połowie przypadków chorobie towarzyszy stan przedrzucawkowy, a w 30-40% przypadków wika ją krwawienie z przewodu pokarmowego [2, 3].

Częstymi zaburzeniami w OSWC są: hipoglikemia (w 25-50%), zakażenia bakteryjne i grzybicze (w 45%) oraz ostre zapalenie trzustki (w 30% przypadków) [4]. OSWC występuje częściej w 3 i 4 dekadzie życia, podczas pierwszej ciąży, w przypadku płodu męskiego i ciąży mnogiej. Dostępne ograniczone badania pozwalają wnioskować, że kolejne ciąża nie są związane z dodatkowym ryzykiem OSWC dla matki. Jednak istnieją kazuistyczne doniesienia w których opisywano powtarzające przypadki wystąpienia OCSW w kolejnej ciąży prowadzące do obumarcia płodu.

W patogenezie OSWC podkreśla się rolę mutacji genu G1528C, która prowadzi do niemożliwości kodowania długołańcuchowej dehydrogenazy 3-hydroksy-acylokoenzymu A (LCHAD) – ważnego enzymu mitochondrialnej  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych. Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe i triglicerydy odkładają się w hepatocytach, upośledzając czynność tych komórek [4, 24]. Ultrasonografia jamy brzusznej wykazuje cechy stłuszczenia wątroby. Histopatologicznie stwierdza się drobnokropłowe stłuszczenie w centralnej strefie zrazika oraz martwicę hepatocytów, chociaż badanie morfologiczne biopunktatu wątroby nie jest konieczne do ustalenia rozpoznania. Współczynnik umieralności dla matek w przebiegu OSWC szacuje się na 12-15% [25].

Najczęstszą przyczyną śmiertelności płodów, która wynosi ok. 36% jest hypoglikemia płodowa. Tak więc olbrzymie znaczenie ma wczesne rozpoznanie zespołu i decyzja o bezzwłocznym przyspieszeniu rozwiązania cesarskim cięciem, co radykalnie zwiększa szanse na przeżycie matki i płodu. Brak jest swoistego leczenia OSWC. Pozostaje towarzyszące wielokierunkowe leczenie objawowe mające na celu podtrzymanie funkcji zajętych narządów oraz wczesne leczenie powikłań zwłaszcza infekcyjnych. Jeśli po porodzie nie obserwuje się poprawy w zakresie funkcji wątroby, wskazane jest rozważenie transplantacji narządu [3]. Lista rozpoznań różnicowych, które należy brać pod uwagę w przypadku utrzymującej się niewydolności wątroby w III trymeszrze ciąży obejmuje piorunujące wirusowe zapalenie wątroby i alkoholowe zapalenie wątroby [26].

## Zespół HELLP

Zespół HELLP występuje w ok. 0,1-1% wszystkich ciąż, towarzyszy na ogół stanowi przedrzucawkowemu i rzucawce. Pojawia się najczęściej od połowy II do połowy III trymestru ciąży, jednak w 30% przypadków rozwija się bezpośrednio po porodzie. Zgodnie z nazwą podstawowymi jej objawami są hemoliza (*hemolysis*), zwiększone stężenie enzymów wątrobowych (*elevated liver enzymes*) oraz trombocytopenia [19, 27, 28]. Choroba pojawia się zwykle w pierwszej ciąży u młodych kobiet, istnieje duże ryzyko nawrotu tej choroby w kolejnej ciąży. W 20–25% przypadków z zespołem HELLP współistnieje stan przedrzucawkowy [2, 29].

W obrazie klinicznym dominują bóle w prawym podżebrzu, nudności, bóle głowy, zaburzenia widzenia (u 15-30% ciężarnych), nadciśnienie odpowiedzialne za bóle głowy, wymioty, żółtaczka. W 50-77% przypadków współistnieją: uszkodzenie nerek powodujące białkomocz oraz uogólnione obrzęki. Laboratoryjnie oprócz obniżonej liczby płytek poniżej 100 000/mm<sup>3</sup>, stężenia frakcji LDH cholesterolu powyżej 600 IU/l i zwiększonej aktywności aminotransferaz sięgającej nawet do 4000IU/ml pojawia się niedokrwistość hemolityczna ze zwiększonym stężeniem haptoglobiny i obecnością w rozmazie krwi histiocytów. W badaniu morfologicznym biopunktatu wątroby obserwuje się niespecyficzne zmiany zapalne.

W patofizjologii zespołu HELLP najważniejsze wydaje się być pobudzenie tętniczych komórek endotelialnych z zaburzeniem równowagi w wytwarzaniu endoteliny i tlenu azotu. Ryzyko zgonu matki szacuje się na ok. 3-25%. Główną przyczyną jest wykrzepianie śródnaczyniowe, oddzielenie łożyska, ostra niewydolność nerek, rzadziej wodobrzusze, obrzęk płuc, mózgu oraz naczyniopochodna niewydolność oddechowa. Ryzyko śmierci

płodu ocenia się w szerokich granicach 7–60% i jest uzależnione od ciężkości choroby w czasie porodu.

Najskuteczniejszym postępowaniem jest szybkie rozwiązanie ciąży, o ile płód osiągnął wystarczającą dojrzałość. W celu indukcji dojrzałości płuc płodu bywa konieczne włączenie kortykosteroidów.

W przypadku współistnienia stanu przedrzucawkowego lub rzucawki leczenie ukierunkowane jest na redukcję nadciśnienia tętniczego i profilaktykę napadów drgawkowych. Ryzyko zespołu HELLP w kolejnych ciążach jest zmienne i wynosi od 4 do 27%. Zespół HELLP wymaga różnicowania z zespołem hemolityczno-mocznicowym oraz samoistną płamicą małopłytkową [3, 4, 21, 31].

## Stan przedrzucawkowy i rzucawka

Stan przedrzucawkowy i rzucawka występuje u 5–10% ciężarnych [4]. Stan przedrzucawkowy charakteryzuje się obecnością nadciśnienia tętniczego powyżej 140/90mmHg przy braku wcześniejszego nadciśnienia (lub wzrostem o 30mmHg skurczowego i o 15mmHg rozkurczowego u kobiet z uprzednio istniejącym nadciśnieniem) i towarzyszącym białkomoczem, z utratą białka przekraczającą 300mg na dobę. Dodatkowo współistniejące objawy, to ból głowy, ból brzucha zlokalizowany w prawym podżebrzu lub nadbrzuszu, zaburzenia ostrości widzenia, obwodowe obrzęki. Objawy kliniczne zjawiają się zwykle po 20 tygodniu ciąży.

Rzucawkę definiujemy jako pojawienie się drgawek toniczno-klonicznych połączonych z utratą przytomności u pacjentki ze stanem przedrzucawkowym. Dotyczy ona ok. 1% ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym.

Najpoważniejszymi powikłaniami stanu przedrzucawkowego i rzucawki są: przełom nadciśnieniowy, obrzęk mózgu, śpiączka, krwawienie śródmózgowe, śródmiąższowy obrzęk płuc z niewydolnością oddechową, zachyłkowe zapalenie płuc, niewydolność lewokomorowa serca z obrzękiem płuc, ostra niewydolność nerek, niewydolność wątroby, krwiak podtorebkowy wątroby, którego konsekwencją może być pęknięcie narządu, zespół wykrzepiania śródnaczyniowego, oddzielenie siatkówki, prowadzące nawet do utraty wzroku, niekiedy towarzyszący zespół HELLP, który sygnalizuje ciężką postać nadciśnienia indukowanego ciążą [32]. Z uwagi na powikłania rzucawka jest traktowana jako stan nagły w perinatologii.

Do niezależnych czynników ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego i rzucawki należą: wiek powyżej 40 lat, pierwsza ciąża, ciąża mnoga, stan przedrzucawkowy we wcześniejszej ciąży, występowanie stanu przedrzucawkowego w rodzinie (u matki lub siostry), przerwa między ciążami dłuższa niż 10 lat, otyłość (wskaźnik BMI powyżej 35 kg/m<sup>2</sup>), insulinooporność, przewlekłe nadciśnienie tętnicze, wartości ciśnienia w aktualnej ciąży przekraczające 130/80mm Hg, choroby nerek, obecność przeciwciał antyfosfolipidowych [33, 34].

Istotnym czynnikiem sprzyjającym zwłaszcza ciężkiej postaci stanu przedrzucawkowego, jest wrodzona trombofilia związana z obecnością zmutowanego ludzkiego czynnika V układu krzepnięcia, tzw. czynnika Leiden, opornością na białko C i S antytrombiny III.

W badaniach genetycznych oprócz mutacji w zakresie genu czynnika V Leiden, stwierdza się mutacje genu protrombiny (G20201A) i genu MTHFR.

Trombophilia powoduje defekt w każdym z trzech mechanizmów kontrolujących proces krzepnięcia krwi: hamowanie syntezy trombiny, inaktywacja czynnika V, rozpad włóknika; konsekwencjami czego mogą być: zakrzepica żylna, zatorowość tętnicza, wspomniana ciężka postać stanu przedrzucawkowego, zespół HELLP, zawały wątroby, małopłytkowość, nawracające poronienia, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu, oddzielenie łożyska, przedwczesne pęknięcie błon płodowych, prowadzące do przedwczesnego porodu i śmierci płodu.

Biochemicznie w surowicy krwi obserwuje się podwyższoną aktywność transaminaz, która występuje u 1/5 pacjentek ze stanem p/rzucawkowym i u wszystkich z rzucawką, żółtaczkę i białkomocz, wykazano także podwyższone stężenia zapalnych cytokin odpowiedzi immunologicznej (IFN $\gamma$ , IL-2, TNF $\alpha$  i IL-6) [35, 36].

Badania ostatnich lat dowiodły, że biochemicznymi czynnikami predykcjami stanu przedrzucawkowego i rzucawki są:

- angiogenne czynniki wzrostu: VEGF (vascular endothelial growth factor) i PIGF (placental growth factor) biorące udział w procesie proliferacji i implantacji trofoblastu; ich stężenie u ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym jest istotnie niższe w porównaniu ze zdrowymi ciężarnymi już w II trymestrze ciąży [37, 38];
- rozpuszczalny FLT-1 (rozpuszczalny receptor 1 dla VEGF lub soluble FMS-like tyrosine kinase – sFLT-1) wiążący i neutralizujący VEGF i PIGF; jego stężenie u kobiet ze stanem przedrzucawkowym jest wyższe w porównaniu do zdrowych ciężarnych i dodatkowo koreluje z ciężkością choroby [39, 40, 41];
- rozpuszczalna endogлина (sEng) – będąca koreceptorem dla transformującego czynnika wzrostu; u kobiet, u których rozwija się stan przedrzucawkowy nie obserwuje się znacznego obniżenia jego stężenia między I i II trymestrem, jak to ma miejsce w przebiegu prawidłowej ciąży. Stężenie sEng koreluje z nasileniem choroby [39, 42, 43]. Badania przeprowadzone przez Levine i wsp. wykazały, że dwukrotny wzrost stężenia sEng w 17-20 tygodniu ciąży zapowiada rozwój stanu przedrzucawkowego [44], podobnie jak wzrost stężenia sFLT-1 w tym okresie ciąży [43];
- białko łożyskowe 13 (PP-13 – placental protein) uczestniczące w procesie implantacji trofoblastu i przebudowie naczyń krwionośnych; jego stężenie w prawidłowo przebiegającej ciąży stopniowo wzrasta, natomiast niskie wartości PP-13 między 11 a 13 tygodniem ciąży sugerują rozwój stanu przedrzucawkowego i zahamowanie wzrastania płodu [45];
- białko PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A – ciążowe białko osoczone A), którego niskie stężenie w I trymestrze ciąży jest predyktorem stanu przedrzucawkowego i również zahamowania wzrastania płodu [46].

Histopatologicznie w wątrobie w przebiegu stanu przedrzucawkowego i rzucawki stwierdza się odkładanie złogów fibryny w naczyniach zatokowych, wynaczynienia krwi do wątroby, niekiedy z rozległą martwicą i stłuszczeniem drobnokropowym hepatocytów.

Szacuje się, że stanu przedrzucawkowego i rzucawka stanowią przyczynę zgonu u około 1% ciężarnych.

Najczęstszą przyczyną śmierci matek jest krwotok mózgowy i powikłania wątrobowe, w postaci dużych zawałów wątroby i zagrażających pęknięciem krwakiów. Ryzyko dla płodu obejmuje niską masę urodzeniową ciała, przedwczesne oddzielenie łożyska, wcześniactwo, a niekiedy obumarcie płodu.

Leczenie stanu przedrzucawkowego i rzucawki ma charakter objawowy i obejmuje postępowanie przeciwdrgawkowe i hypotensyjne, a w przypadku późnej ciąży optymalne okazuje się wcześniejsze jej rozwiązanie. Istnieją doniesienia, które sugerują korzystne rezultaty podejmowanych działań profilaktycznych stanu przedrzucawkowego. Jednym z nich jest stosowanie aspiryny. Aspiryna podawana w niewielkich dawkach, średnio 1 mg/kg m.c./dobę (ok. 60 mg/dobę) ciężarnym z grupy wysokiego ryzyka rozwoju stanu przedrzucawkowego może umiarkowanie zmniejszyć częstość występowania tego powikłania, także w kolejnych ciążach [2, 3, 21]. Aspiryna przewraca równowagę w układzie prostacyklina/trombosan (zaburzoną w stanie przedrzucawkowym, z wyraźnym wzrostem produkcji tromboksanu i jego konsekwencjami pod postacią silnego skurczu naczyń, agregacji płytek oraz stymulacji czynności skurczowej), w sposób nieodwracalny hamuje cyklooksygenazę w płytkach i śródbłonku naczyń, a także ogranicza tworzenie wolnych rodników tlenowych i nadtlenków lipidowych [47].

W profilaktyce stanu przedrzucawkowego i rzucawki podkreśla się także rolę diety ubogosodowej, zawierającej związek wapnia, wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 jako prekursorzy prostaglandyn, antyoksydanty, podejmowane są również próby zastosowania substratów do syntezy tlenu azotu, jednym z takich donorów jest L-arginina [32].

Każda ciężarna z chorobą wątroby jest prawdziwym wyzwaniem dla położnika i niekiedy wymaga integralnej współpracy z lekarzami innych specjalności: gastroenterologiem, hepatologiem. Niezwykle istotne jest ustalenie właściwego rozpoznania i podjęcie odpowiednich działań leczniczych, ponieważ śmiertelność matek i płodu może zależeć od w porę podjętej interwencji terapeutycznej.

Należy pamiętać, że pewne choroby występujące jedynie w ciąży pojawiają się zwykle w charakterystycznych momentach trwania ciąży i charakteryzują się zwykle typowymi objawami klinicznymi.

Należy jednak mieć na uwadze inne schorzenia wątroby, patogenetycznie nie związane z ciążą, ale mogące wystąpić u kobiety ciężarnej, takie jak: wirusowe, autoimmunologiczne zapalenia wątroby, różne postaci marskości wątroby, wrodzone niehemolityczne hiperbilirubinemie. Niekiedy mogą one dawać zbliżony obraz kliniczny ale zwykle ich rokowanie jest znacznie lepsze i nie różni się od rokowania u kobiet niebędących w ciąży.



## Patogeneza chorób wątroby związanych z ciążą.

## Piśmiennictwo

- Nelson-Piercy C. Choroby wątroby w ciąży. *Wiad Ginekol Położn.* 1997, 6, 3-9.
- Panther E, Blum HE. Liver disease in pregnancy [in German]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008, 133, 2283-2287.
- Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology.* 2008, 47, 1067-1076.
- Jaroszewicz W. Choroby wątroby w przebiegu ciąży. *Gastroenterol Pol.* 2002, 9, 59-65.
- Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009, 28, 897-906.
- Waluga M, Hartleb M. Rozpoznawanie i leczenie chorób gastroenterologicznych u kobiet w ciąży. *Przeł Gastroenterol.* 2009, 4, 61-70.
- Lammert F, Marschall HU, Glantz A, [et al.]. Intrahepatic cholestasis of pregnancy, molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol.* 2000, 33, 1012-1021.
- Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 1992, 21, 905-921.
- Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004, 40, 467-474.
- Schneider G, Paus TC, Kullick-Ublack GA, [et al.]. Linkage between a new splicing site mutation in the MDR3 alias ABCB4 gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology.* 2007, 45, 150-158.
- Dixon PH, Williamson C. The molecular genetics of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Med.* 2008, 1, 65-71.
- Mullenbach R, Bennett A, Tetlow N, [et al.]. ATP8B1 mutations in British cases with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut.* 2005, 54, 829-834.
- Reyes H, Sjovald J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med.* 2000, 32, 94-106.
- Mazella G, Nicola R, Francesco A, [et al.]. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: Effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology.* 2001, 33, 504-508.
- Brzozowska M, Kowalska-Koprek U, Karowicz-Bilińska A. Wpływ leczenia farmakologicznego na wybrane wykładniki cholestazy ciężarnych. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 94-98.
- Ropponen A, Sund R, Riikonen S, [et al.]. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary disease: A population-based study. *Hepatology.* 2006, 43, 723-728.
- Maringhini A, Marceno MP, Lanzarone F, [et al.]. Sludge and stones in gallbladder after pregnancy. Prevalence and risk factors. *J Hepatol.* 1987, 5, 218-223.
- Pisarek-Miedzińska D, Hoffman A. Czynniki układu krzepnięcia w cholestazie ciężarnych. *Hepatol Pol.* 1998, 4, 157-161.
- Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ, [et al.]. Incidence, natural history and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology.* 2005, 41, 359-365.
- Bayless TM, Diehl AM. Gastroenterologia i choroby wątroby- postępy w terapii. *Czelej*, Lublin 2006, 756-759.
- Hepburn IS, Schade RR. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci.* 2008, 53, 2334-2358.
- Ockner SA, Brunt EM, Cohn SM, [et al.]. Fulminant hepatic failure caused by acute fatty liver of pregnancy treated by orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1990, 11, 59-64.
- Usta IM, Barton JR, Amon EA, [et al.]. Acute fatty liver of pregnancy, an experience in the diagnosis and management of fourteen cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1994, 171, 1342-1347.
- Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, [et al.]. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006, 107, 115-120.
- Pereira SP, O'Donohue J, Wendon J, [et al.]. Maternal and perinatal outcome in severe pregnancy-related liver disease. *Hepatology.* 1997, 26, 1258-1262.
- Bayless, Hepburn IS, Schade RR. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci.* 2008, 53, 2334-2358.
- Barton, JR, Sibai, BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol.* 2004, 31, 807-833.
- Martin JN, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome, the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 195, 914-934.
- Rahman TM, Wendon J. Severe hepatic dysfunction in pregnancy. *QJ Med.* 2002, 95, 343-357.
- van Runnard Heimel PJ, Kavelaars A, Heijnen CJ, [et al.]. HELLP syndrome is associated with an increased inflammatory response, which may be inhibited by administration of prednisone. *Hypertens Pregnancy.* 2008, 27, 253-265.
- Fakhouri F, Jablonski M, Lepercq J, [et al.]. Factor H, membrane cofactor protein, and factor I mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Blood.* 2008, 112, 4542-4545.
- Leszczyńska-Gorzela B, Poniedziałek-Czajkowska E. Rzucawka w ciąży – aktualny problem kliniczny. *Perinatol Neonatol Ginekol.* 2009, 2, 94-101.
- Kornacki J, Skrzypczak JM. Stan przedrzucawkowy – dwie postacie tej samej choroby. *Ginekol Pol.* 2008, 79, 432-437.
- Magae LA, Helewa M, Moutquin JM, [et al.]. Diagnosis, evaluation, management of the hypertensive disorders of pregnancy. *JOGC.* 2008, 30, S1-S32.
- Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2007, 109, 956-966.
- Tarnowska-Mądra U, Leibschan J, Kowalska B, [et al.]. Levels of immunoreactive cytokines in serum of women with preeclampsia or severe pregnancy hypertension. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 192-196.
- Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, [et al.]. First trimester placental growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2004, 89, 770-775.
- Kim SY, Ryu HM, Yang JH. Increased sFLT-1 to PlGF ratio in women who subsequently develop preeclampsia. *J Korean Med Sci.* 2007, 22, 873-877.
- Venkatesha S, Toporsian M, Lam C. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature Med.* 2006, 12, 642-649.
- Salahuddin S, Lee Y, Vadnais M, [et al.]. Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007, 197, 28.e1-28.e6.
- Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia – Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 190, 1541-1547.
- Luft FC. Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFLT) receptor as a pre-eclampsia molecule. *Nephrol Dial Transplant.* 2006, 21, 3052-3054.
- Rana S, Karumanchi SA, Levine RJ. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension.* 2007, 50, 137-142.
- Levine RJ, Lam C, Qian C. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006, 355, 992-1005.
- Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2007, 197, 35.e1-35.e7.
- Ong CY, Liao AW, Spencer K. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *Brit J Obstet Gynaecol.* 2000, 107, 1265-1270.
- Ruano R, Fontes RS, Zugaib M. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin – a systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. *Clinics.* 2005, 60, 407-414.