

# Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych – niedoceniony problem medycyny płodowej. Część I. Stan matki

Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A disorder of increased fetal risks.

Part I. Maternal condition

Jóźwik Maciej, Jóźwik Marcin, Bartnicki Janusz, Jóźwik Michał

Klinika Ginekologii Akademii Medycznej w Białymstoku,

Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej Akademii Medycznej w Białymstoku,

Zakład Położnictwa Akademii Medycznej we Wrocławiu

Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie

## Streszczenie

*Celem niniejszej pracy było przedstawienie najnowszych danych dotyczących stanu matki w przypadkach wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych. Podkreślono dynamikę klinicznych zmian chorobowych, zmienione milieu hormonalne u matki, jak też stojące za nimi patomechanizmy komórkowe i molekularne. Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych może być uważana za endokrynopatię położniczą. Względnie łagodny przebieg schorzenia u matki maskuje jego wieloukładowy charakter.*

Słowa kluczowe: **ciąża / powikłania ciąży – krew / powikłania ciąży – metabolizm / cholestaza wewnątrzwątrobowa – metabolizm / fosfolipidy – metabolizm**

## Abstract

*The aim of this review was to present the latest developments regarding maternal condition in cases of intrahepatic cholestasis of pregnancy. The changing clinical picture and altered hormonal milieu were related to the underlying cellular and molecular pathomechanisms. Intrahepatic cholestasis of pregnancy may be considered as an obstetric endocrinopathy. The relatively mild course of maternal disease masks the multisystemic nature of the disorder.*

Key words: **pregnancy / cholestasis – diagnosis / cholestasis – metabolism / pregnancy complications – diagnosis / pregnancy complicationus – metabolism / pregnancy complications – blood / bile acids and salts-blood / endocrine system diseases**

## Adres do korespondencji:

Maciej Jóźwik

Klinika Ginekologii Akademii Medycznej w Białymstoku

ul. M. Curie Skłodowskiej 24 A, 15-276 Białystok

e-mail: jozwikmc@interia.pl

Otrzymano: 20.09.2006

Zaakceptowano do druku: 18.01.2007

## Wstęp

Choroby wątroby w ciąży występują względnie rzadko. W szacunkach brytyjskich stanowią powikłanie jedynie około 1 przypadku na 1000 ciąż, co jest niskim wskaźnikiem w porównaniu do innych krajów [1]. Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych (WCC) jest jedną z trzech głównych oprócz ostrego ciężowego stłuszczenia wątroby i zespołu HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets*) chorób specyficznych dla ciąży, a związanych przyczynowo z upośledzeniem czynności wątroby.

Niniejsza praca – pierwsza z dwóch części tematycznych – miała na celu dokonanie przeglądu aktualnych danych odnośnie etiopatogenezy, mechanizmów i aspektów klinicznych WCC u matki.

## Choroba u matki

W Europie WCC występuje z częstością od 10 do 150 przypadków na 10 000 ciąż, a Polska z danymi zachorowalności ponad 100 przypadków na 10 000 ciąż jest krajem o średniej częstości jej występowania. Istnieją dwa endemiczne rejon występowania cholestazy ciężarnych:

- 1) w Andach w Chile (zwłaszcza u Indian Araucania) i w Boliwii (zwłaszcza u Indian Aimara) oraz
- 2) w krajach skandynawskich.

To odległe rozmieszczenie geograficzne nagromadzenia przypadków WCC wiąże się z występowaniem u mieszkańców wymienionych terenów takiej samej predyspozycji genetycznej do choroby. W ostatnich dziesięcioleciach z nieustalonych dotąd powodów zarejestrowano zmniejszanie się wskaźnika zapadalności na cholestazę w rejonach endemicznych [2-4].

Podstawowy objaw WCC stanowi dotkliwy świąd, który najczęściej rozpoczyna się na podszewkach stóp i na wewnętrznych powierzchniach dłoni, a następnie rozprzestrzenia się na całe stopy i dłonie, całe kończyny dolne i górne, a w końcu ogarnia tułów i twarz. Pojawienie się świądu jest typowe dla III trymestru ciąży, a tylko w około 10% przypadków rozwija się w I trymestrze ciąży, a w około 25% – w II trymestrze. U wielu chorych świąd nasila się w nocy zakłócając sen [2, 5], zwłaszcza wtedy gdy z okresowego przechodzi w świąd ciągły. Jedynie 10% przypadków cholestazy ciężarnych przebiega z żółtaczką, która rozwija się w przeciągu 1 do 4 tygodni od początku świądu. W WCC brak jest wysypki skórnej, natomiast pojawiają się zadrapania. Jak podkreślają Lammert i wsp., termin medyczny *pruritus gravidarum* odnosi się do łżejszych przypadków, natomiast określenie *icterus gravidarum* oprócz tego, że implikuje żółtaczkę, odnosi się też do cięższego przebiegu choroby [2]. Zazwyczaj świąd i żółtaczką ustępują w ciągu pierwszych dwóch dni po porodzie. Niemniej opisano również przypadki długotrwałego utrzymywania się świądu i żółtaczki w połogu [2], trwającego w wyjątkowych przypadkach nawet ponad rok od porodu [6].

Nazwa „cholestaza ciężarnych” opisuje kolejną ważną cechę tej choroby – we krwi krążącej znacząco wzrastają stężenia kwasów żółciowych [2-5, 7]. W porównaniu do kobiet nieciężarnych, w ciąży prawidłowej surowicze stężenia kwasów żółciowych wzrastają stopniowo, pozostając najczęściej w zakresie wartości prawidłowych nie przekraczających 3  $\mu\text{mol/L}$  [8]. Wzrost ten dokonuje się głównie za sprawą wzrostu stężeń

dihydroksykwasów żółciowych sprzężonych z tauryną [9]. Warto wiedzieć, iż u niektórych ciężarnych obserwuje się bezobjawową hipercholanemię do 6  $\mu\text{mol/L}$  [8]. Obecnie za wartość jednoznacznie nieprawidłową przyjmuje się stężenie kwasów żółciowych powyżej 11  $\mu\text{mol/L}$  [9], choć wcześniej Kenyon i wsp. sugerowali wartość powyżej 14  $\mu\text{mol/L}$  [10]. Zakres stężeń od 6 do 11  $\mu\text{mol/L}$  wymaga – w opinii autorów niniejszej pracy – aktywnej obserwacji poprzez okresowy nadzór biochemiczny stanu matki i nadzór biofizyczny stanu płodu.

Zgodnie ze źródłostowem, termin „cholestaza” oznacza utrudnienie odpływu żółci [2], czyli jej zastój. Cholestaza ciężarnych jest zastojem śródkanalikowym – grudki żółci gromadzą się w kanalikach wyprowadzających wątroby. Złogi pigmentu żółci, ale bez martwicy lub odczynu zapalnego, są obecne zarówno w hepatocytach, jak i w makrofagach [2, 5].

W rzadkich przypadkach wynikające z zastojów niedobory kwasów żółciowych w przewodzie pokarmowym ciężarnych z cholestazą prowadzą do biegunki tłuszczowej (łac. *steatorrhea*). Taki stan zauważa sama chora jako obecność niestrawionych tłuszczów w stolcu.

Jakość życia chorej z WCC obniżają faktycznie cztery następstwa choroby [11]:

- świąd,
- żółtaczką,
- utrudnienie wchłaniania tłuszczów i związane z tym
- utrudnienie wchłaniania i niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (witamin A, D, E i K).

W nielicznych przypadkach występuje utrata masy ciała ciężarnej [2, 12].

We krwi ciężarnych z WCC obserwuje się nie tylko wzrost stężenia kwasów żółciowych (w ponad 90% przypadków), ale i podwyższoną aktywność fosfatazy zasadowej (w około 70% przypadków) oraz aminotransferaz alaninowej i asparaginianowej (w około 55-100% przypadków) [2, 7, 13]. Podwyższone stężenie kwasów żółciowych i wzrost aktywności enzymów wątrobowych w surowicy są miarą uszkodzenia błon komórkowych hepatocytów. W WCC miarodajne jest oznaczenie podwyższonego stężenia kwasów żółciowych po posiłku, gdyż na czczo ich stężenie może być prawidłowe [3, 4]. W Wielkiej Brytanii około 1/3 przypadków cholestazy ciężarnych przebiega z równoczesnym wzrostem aktywności  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy we krwi, co jest związane z dysfunkcją białka transportowego hepatocyta, określanego jako MDR3, a transportującego fosfatydylocholinę [7, 14].

Podwyższone wartości aktywności  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy opisano również u kobiet polskich [15]. We krwi wzrastają też stężenia dehydrogenazy mleczanowej oraz 5' nukleotydu [16], ale nie kinazy kreatynowej [15]. Ponadto, w przypadkach *icterus gravidarum* podwyższeniu ulega osoczowe stężenie bilirubiny [2, 13, 15]. W następstwie tego barwa stolca może się przejaśniać, a mocz – przybierać ciemny kolor. U chorych z WCC występuje podwyższone ryzyko zakażeń układu moczowego [14].

Nowym, niedawno zaproponowanym dla WCC markerem jest dehydrogenaza  $\alpha$ -hydroksymaślanowa, jeden z cytozolowych enzymów hepatocytów. W osoczu takich chorych aktywność dehydrogenazy  $\alpha$ -hydroksymaślanowej jest podwyższona i koreluje z aktywnością fosfatazy zasadowej oraz ze stężeniem bilirubiny [17].

Kolejnym markerem, różnicującym cholestazę ciężarnych od *pruritus gravidarum*, może okazać się stężenie glutationowej S-transferazy  $\alpha$  w osoczu matki [18].

Tym, co w obecnym rozumieniu patogenetyki stanowi najbardziej charakterystyczną cechę WCC, jest nieprawidłowy stosunek poszczególnych kwasów żółciowych względem siebie. Istnieją pierwotne kwasy żółciowe, syntetyzowane z cholesterolu w wątrobie, kwas cholowy i chenodeoksycholowy, które przechodzą do żółci sprzężone z glicyną lub tauryną (jako kwasy glikocholowy i taurocholowy oraz glikochenodeoksycholowy i taurochenodeoksycholowy) [19]. Istnieją też wtórne kwasy żółciowe, zmodyfikowane przez bakterie jelitowe: kwas deoksycholowy z kwasu cholowego oraz kwas lithocholowy z kwasu chenodeoksycholowego [19]. W cholestazie ciężarnych we krwi zwiększa się stosunek stężenia pierwotnych kwasów żółciowych: cholowego do chenodeoksycholowego od wartości prawidłowej około 1,5 do wartości około 4,0 [2], a nawet wyższej [14]. Wzrastają też stężenia kwasów żółciowych sprzężonych z glicyną i tauryną [2]. Niektórzy autorzy uważają bardzo wyraźny wzrost stężenia kwasu cholowego w krążeniu za patognomiczny dla WCC [13, 14].

We krwi ciężarnych z cholestazą obserwuje się niewielkiego stopnia kwasieć metaboliczną związaną ze zwiększonym deficytem zasad, obniżonym stężeniem jonów  $\text{HCO}_3^-$  oraz obniżonym stężeniem  $\text{CO}_2$  [20]. Stężenie 2,3-difosfoglicerynianu w erytrocytach ciężarnych z cholestazą jest obniżone [21]. Natomiast aktywność keto-izomerazy D-glukozy-6-fosforanowej jest niezmienną [22].

U ciężarnych z cholestazą zmienione jest *milieu* hormonalne. We krwi tych chorych stwierdzono wzrost stężenia laktozenu łożyskowego, kortyzolu, trójiodotyroniny i tyroksyny [23]. Dwukrotnie wzrasta osoczowe stężenie prolaktyny [24]. Wysokie stężenia hormonów mogą mieć związek ze stwierdzonymi obniżonymi stężeniami albumin [2, 23] i białka całkowitego we krwi [23], to jest z niedoborem nośników hormonów w krwiobiegu. Stoi za tym upośledzona synteza albumin i innych białek w wątrobie. Natomiast WCC nie wpływa na zmianę osoczowych stężeń  $\alpha$ -fetoproteiny i ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, przynajmniej w II trymestrze ciąży [25].

Bardzo istotnych informacji dostarczyło badanie stężeń kilkunastu hormonów sterydowych we krwi i w moczu kobiet z cholestazą w 35-38 tygodniu trwania ciąży [26]. Dokładność badania warunkowały użyte techniki chromatografii gazowej/spektrometrii masowej dla moczu oraz techniki radioimmunologiczne dla osocza. W osoczu kobiet z WCC stężenia dehydroepiandrosteronu i estrogenów były średnio dwa razy niższe w porównaniu do zdrowych ciężarnych [26]. Zahamowanie produkcji estrogenów w jednostce płodowo-łożyskowej w zaawansowanej ciąży nie wyklucza hiperestrogenizmu jako czynnika prowadzącego do cholestazy we wcześniejszych stadiach ciąży [2].

Coraz więcej wiadomo o roli i zmianach stężeń progesteronu i jego metabolitów w cholestazie ciężarnych. W miarę trwania ciąży u kobiet z bezobjawową hipercholeliamią we krwi obniżają się stężenia progesteronu, a wzrastają stężenia pochodnych siarczanowych progesteronu [8]. Z kolei w przypadkach WCC stężenia progesteronu i jego glukuronianów nie różnią się od stężeń w ciążach prawidłowych, natomiast wzra-

stają stężenia metabolitów siarczanowych, takich jak siarczan pregnandiolu i siarczan pregnenolonu [27, 28]. Te ostatnie związki działają cholestatycznie poprzez hamowanie czynności transporterów kanalikowych. W szczególności, rozważa się hamujący wpływ metabolitów siarczanowych progesteronu na białka błonowe cholangiocytoz określone skrótem MRP (ang. *multidrug resistance associated proteins*) [2].

Zaburzenia wchłaniania tłuszczów zmieniają gospodarkę lipidową. W surowicy krwi ciężarnych z cholestazą stwierdza się dyslipidemię, polegającą na podwyższeniu stężenia lipidów całkowitych, cholesterolu całkowitego i wolnego, triacylogliceroli, cholesterolu frakcji LDL i apolipoproteiny B [2, 23, 29].

Z kolei obniżają się w surowicy stężenia cholesterolu frakcji HDL, apolipoproteiny A i lipoproteiny (a) [23, 29]. Sumarycznie, zaistniałe zmiany mają charakter aterogenny. Ponadto zaobserwowano obniżone stężenie homocysteiny we krwi ciężarnych z cholestazą [23], ale znaczenie tego ustalenia nie jest jasne.

W dobowym profilu glikemii we krwi matczynej obserwuje się podwyższone stężenie glukozy po posiłkach oraz podwyższoną glikemię w krzywej obciążenia glukozą [30]. Uszkodzone przez zastój żółci hepatocyty spichrzają mniej glikogenu, co najprawdopodobniej warunkuje podwyższone stężenia glukozy we krwi [30].

Co ciekawe, wyniki oznaczeń układu krzepnięcia: czasu protrombinowego wyrażonego międzynarodowym znormalizowanym współczynnikiem INR, czasu trombinowego, czasu kaolinowo-kefalinowego, stężenia fibrynogenu i liczby płytek krwi u chorych z WCC nie różniły się od wyników uzyskanych u zdrowych ciężarnych znajdujących się w porównywalnym zaawansowaniu ciąży [31]. Podobnie stężenie rozpuszczalnej formy włókniaka w osoczu nie odróżniało ciężarnych z cholestazą od ciężarnych zdrowych znajdujących się w III trymestrze ciąży [32]. Bez wątpliwości chore z WCC wymagają dalszych badań układu krzepnięcia ze szczególnym uwzględnieniem czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K.

W moczu z dobowej zbiórki u kobiet z cholestazą stwierdzono niższe stężenie jonów amonowych i wodorowych [33]. Mocz tych kobiet cechuje się niższą osmolalnością i podwyższonym stężeniem mikroalbumin. Ponadto, w przypadkach WCC stwierdzono podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, a obniżone jej stężenie w moczu z dobowej zbiórki, jak też obniżony klirens kreatyniny w moczu [33]. W cholestazie ciężarnych wydalanie kwasów żółciowych z moczem wzrasta nawet 10-krotnie [27]. To ustalenie też może być związane przyczynowo z podwyższonym ryzykiem zakażeń układu moczowego w WCC [14].

W osoczu krwi ciężarnych kobiet z cholestazą stężenie selenu jest obniżone [34, 35]. Równocześnie obniżona jest we krwi aktywność seleno-zależnej peroksydazy glutationowej [34], a w osoczu wzrasta stężenie jonów miedzi [35]. Stężenie jonów cynku w osoczu kobiet z WCC nie zmienia się w porównaniu do ciąż prawidłowych [35]. Powyższe publikacje wskazują na rolę często trudno uchwytnych czynników środowiskowych, w tym również reaktywnych form tlenu, w etiopatogenezie cholestazy ciężarnych. Niemniej ocena uszkodzenia wolnorodnikowego, oparta o określenie stężenia malonyldialdehydu, nie wykazała podwyższonych stężeń tego związku w żyłnej krwi obwodowej ciężarnych z cholestazą [36].

Jóźwik M, et al.

Obecnie, za czynniki ryzyka WCC uznaje się [2-4, 37-39]:

- 1) pochodzenie z Chile, Boliwii lub Skandynawii,
- 2) występowanie rodzinne (u matki lub siostry ciężarnej),
- 3) starszy wiek,
- 4) ciążę mnogą,
- 5) wywiad cholestazy przy uprzednim przyjmowaniu antykoncepcji doustnej,
- 6) niepowściągliwe wymioty w obecnej ciąży,
- 7) leczenie progesteronem poronienia zagrożającego w obecnej ciąży oraz
- 8) wywiad wirusowego zapalenia wątroby.

W erudycyjnej pracy poglądowej podano molekularne uzasadnienie dla większości tych czynników ryzyka [2]. Podwyższone w ciąży stężenia cholestatycznych produktów estrogenów, jak glukuronian 17 $\beta$ -estradiolu, siarczan estriolu i glukuronian estriolu, obniżają sprawność transportowego białka kanalikowego hepatocyta, oznaczanego jako *multidrug resistance related protein 2* lub MRP2. Podwyższone w ciąży stężenia cholestatycznych metabolitów progesteronu, jak siarczan pregnenolonu i siarczan pregnandiolu, obniżają aktywność transportowego białka enzymatycznego kanalików wątroby – translokazy fosfatydylocholiny – oznaczanego jako MDR3. Stąd – naszym zdaniem – cholestaza ciężarnych może być rozumiana jako endokrynopatia położnicza.

Wpływ czynników genetycznych w WCC odnosi się do występowania mutacji, często pod postacią mutacji zmiany sensu (ang. *missense mutation*) lub delecji genów kodujących wyżej wymienione białka transportowe. Wzrost aktywności w krwi  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy wiąże się z hepatotoksycznością kwasów żółciowych przy braku fosfatydylocholiny w żółci, a to jest związane z hamowaniem ekspresji genu kodującego białko MDR3. U takich chorych udokumentowano brak występowania funkcjonalnego białka MDR3 na powierzchni hepatocytów [2].

Obecnie, po ustaleniu szczegółów dotyczących mutacji genu MDR3 (oznaczanego również jako gen ABCB4) w cholestazie ciężarnych [38, 40-42], zainteresowanie genetyków przyciągają mutacje złożone, tj. dotyczące więcej niż jednego genu [43, 44]. Wiadomo, że większość chorych jest heterozygotami odnośnie nosicielstwa tych mutacji. Natomiast przebieg schorzenia jest cięższy u homozygot. W niedawnej analizie starannie wyselekcjonowanych rodzin fińskich dziedziczenie dominujące WCC miało miejsce w 16% przypadków [43], choć wcześniejsza praca sugerowała nawet wyższą częstość występowania takiego dziedziczenia [45].

## Wnioski

Dowody naukowe wskazują, iż WCC jest względnie łagodnym, ale wieloukładowym schorzeniem u matki. Szczegóły patogeny cholestazy ciężarnych są coraz lepiej rozumiane. Istnieje uchwytyna dynamika matczyńskich zmian chorobowych.

W WCC miarodajne i zasadne dla wczesnej diagnozy jest oznaczanie podwyższonych stężeń kwasów żółciowych po posiłku. Liczne zmiany hormonalne są uzasadnioną podstawą by traktować cholestazę ciężarnych jako endokrynopatię położniczą.

## Piśmiennictwo

1. Williamson C, Nelson-Piercy C. Liver disease in pregnancy. *Br J Hosp Med.* 1997, 58, 213-216.
2. Lammert F, Marschall H, Glantz A, [et al.]. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol.* 2000, 33, 1012-1021.
3. Mullally B, Hansen W. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2002, 57, 47-52.
4. Mullally B, Hansen W. Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych. *Med Prakt Ginekol Położ.* 2002, 3, 51-57.
5. Germain A, Carvajal J, Glasinovic J, [et al.]. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an intriguing pregnancy-specific disorder. *J Soc Gynecol Investig.* 2002, 9, 10-14.
6. Aytac S, Kargili A, Turkay C. A prolonged gestational intrahepatic cholestasis: A case report. *Turk J Gastroenterol.* 2006, 17, 206-208.
7. Milkiewicz P, Gallagher R, Chambers J, [et al.]. Obstetric cholestasis with elevated gamma glutamyl transpeptidase: incidence, presentation and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003, 18, 1283-1286.
8. Pascual M, Serrano M, El-Mir M, [et al.]. Relationship between asymptomatic hypercholanemia of pregnancy and progesterone metabolism. *Clin Sci.* 2002, 102, 587-593.
9. Castano G, Lucangioli S, Sookoian S, [et al.]. Bile acid profiles by capillary electrophoresis in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Sci.* 2006, 110, 459-465.
10. Kenyon A, Piercy C, Girling J, [et al.]. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG.* 2002, 109, 282-288.
11. Jóźwik M, Jóźwik M, Pietrzycki B. Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych – nowe spojrzenie na patogenezę i leczenie. *Med Sci Rev Hepatol.* 2004, 93-99.
12. Milkiewicz P, Marlicz K. Cholestaza w ciąży. *Med. Sci Rev Gastroenterol.* 2003, 8, 12-14.
13. Laatikainen T, Ikonen E. Serum bile acids in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1977, 50, 313-318.
14. Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hepatol.* 2002, 1, 20-28.
15. Czajkowski K, Wójcicka-Jagodzińska J, Romejko E, [et al.]. Wartość diagnostyczna oznaczania aktywności dehydrogenazy mleczajowej (LDH), kinazy kreatynowej (CK) i  $\gamma$ -glutamylotransferazy (G-GT) podczas wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych. *Ginekol Pol.* 2001, 72, 791-796.
16. Krasomski G, Wojcierowska-Trzcińska I. Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych jako problem perinatologiczny. *Ginekol Prakt.* 1995, 3, 21-22.
17. Wójcicka J, Sienko J, Smolarczyk R, [et al.]. Alpha-hydroxybutyrate dehydrogenase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005, 89, 247-250.
18. Dann A, Kenyon P, Seed P, [et al.]. Glutathione S-transferase and liver function in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology.* 2004, 40, 1406-1414.
19. Zwierz K, Knaś M. Biosynteza i transport kwasów żółciowych. *Med Sci Rev Hepatol.* 2002, 5-19.
20. Wójcicka J, Roszkowski I, Wichrzycki A, [et al.]. Acid-base balance in women with jaundice in late pregnancy. *Clin Chim Acta.* 1971, 32, 109-113.
21. Wójcicka J, Roszkowski I, Leyko W. Erythrocyte metabolism in pregnancy complicated by idiopathic jaundice. *Am J Obstet Gynecol.* 1969, 105, 561-566.
22. Wójcicka J, Kretowicz J. Erythrocyte enzymes of phosphorylating glycolysis. The D-glucose-6-phosphate ketol-isomerase activity in full blood, plasma and erythrocytes in healthy, pregnant women, in pregnant women with cholestatic jaundice, and in pregnant women with sideropenic anemia. *Clin Chim Acta.* 1973, 48, 45-48.
23. Smolarczyk R, Czajkowski K, Wójcicka-Bentyn J, [et al.]. Lipids, homocysteine and hormones metabolism in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Perinat Med.* 2004, 10, 12-17.
24. Ranta T, Unnerus H, Rossi J, [et al.]. Elevated plasma prolactin concentration in cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1979, 134, 1-3.
25. Eloranta M, Heinonen S, Kirkinen P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy has no effect on maternal serum second trimester alpha-fetoprotein and hCG. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000, 79, 548-552.
26. Leslie K, Reznikov L, Simon F, [et al.]. Estrogens in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2000, 95, 372-376.
27. Meng L, Reyes H, Palma J, [et al.]. Effects of ursodeoxycholic acid on conjugated bile acids and progesterone metabolites in serum and urine of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol.* 1997, 27, 1029-1040.
28. Reyes H, Sjövall J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med.* 2000, 32, 94-106.
29. Dann A, Kenyon A, Wierzbicki A, [et al.]. Plasma lipid profiles of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006, 107, 106-114.
30. Wójcicka-Jagodzińska J, Kuczyńska-Sicińska J, Czajkowski K, [et al.]. Carbohydrate metabolism in the course of intrahepatic cholestasis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989, 161, 959-964.
31. Pisarek-Miedzińska D, Hoffman A. Czynniki układu krzepnięcia w cholestazie ciężarnych. *Hepatol Pol.* 1997, 4, 157-161.

## Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych ...

32. Ostlund E, Bremme K, Wiman B. Soluble fibrin in plasma as a sign of activated coagulation in patients with pregnancy complications. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998, 77, 165-169.
33. Smolarczyk R, Wójcicka-Jagodzińska J, Piekarski P, [et al.]. The biochemical functions of the renal tubules and glomeruli in the course of intrahepatic cholestasis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000, 89, 35-39.
34. Kauppila A, Korpela H, Makila U, [et al.]. Low serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br Med J.* 1987, 294, 150-152.
35. Reyes H, Báez M, González M, [et al.]. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol.* 2000, 32, 542-549.
36. Karowicz-Bilińska A, Kowalska-Koprek U, Sieroszewski P. Analiza przydatności oznaczeń MDA jako markera uszkodzenia błon fosfolipidowych w cholestazie ciężarnych. *Klin Perinatol Ginekol.* 2000, 30, 157-160.
37. Locatelli A, Roncaglia N, Arreghini A, [et al.]. Hepatitis C virus infection is associated with a higher incidence of cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999, 106, 498-500.
38. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, [et al.]. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet.* 1999, 353, 210-211.
39. Eloranta M, Heinonen S, Mononen T, [et al.]. Risk of obstetric cholestasis in sisters of index patients. *Clin Genet.* 2001, 60, 42-45.
40. Dixon P, Weerasekera N, Linton K, [et al.]. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet.* 2000, 9, 1209-1217.
41. Schneider G, Paus T, Kullak-Ublick G, [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.
42. Wasmuth H, Glantz A, Keppeler H, [et al.]. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut.* 2007, 56, 265-270.
43. Savander M, Ropponen A, Avela K, [et al.]. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut.* 2003, 52, 1025-1029.
44. Keitel V, Vogt C, Haussinger D, [et al.]. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2006, 131, 624-629.
45. Hirvioja M, Kivinen S. Inheritance of intrahepatic cholestasis of pregnancy in one kindred. *Clin Genet.* 1993, 43, 315-317.