

NĖŠČIŪJŲ, SERGANČIŲ INTRAHEPATINĖ CHOLESTAZE, BIOCHEMINIAI KRAUJO RODIKLIAI, NĖŠTUMO UŽBAIGIMO LAIKAS IR NAUJAGIMIŲ SVEIKATOS BŪKLĖ

Elvyra Laugalytė^{1,2}, Ieva Lingytė^{1,2}, Rūta Einikytė^{2,3}, Donatas Austys¹, Diana Ramašauskaitė^{2,3}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Sveikatos mokslų institutas,

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto

Akušerijos ir ginekologijos klinika, ³Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

Raktažodžiai: intrahepatinė cholestazė, nėštumas, tulžies rūgštys, naujagimių svoris, Lietuva.

Santrauka

Intrahepatinė nėščiųjų cholestazė (toliau – INC) – liga, galinti nulemti mažą naujagimio svorį, naujagimio hipoksiją, intrauterinę mirtį. Laiku diagnozavus ir gydant šią ligą, tokių komplikacijų galima išvengti. Svarbūs žymenys, padedantys diagnozuoti ir stebėti INC eigą, yra tulžies rūgščių (toliau – TR) ir aspartataminotransferazių (toliau – AST) koncentracija kraujo serume. Nėštumo užbaigimas nelaukiant natūralaus gimdymo pradžios yra šių komplikacijų prevencijos priemonė. Tyrimo tikslas – įvertinti INC sirgusių moterų nėštumo trukmės ryšį su naujagimių sveikatos būkle bei biocheminiais nėščiųjų kraujo rodikliais (TR ir AST koncentraciją). Į tyrimą įtraukta 120 INC sergančių nėščiųjų. Duomenys rinkti iš gimdymo istorijų ir vykdant tiriamųjų anketinę apklausą. Vertinti nėščiųjų TR bei AST rodikliai. Naujagimių sveikata vertinta pagal jų svorį ir Apgar skalę. Naujagimiai suskirstyti pagal svorį į 2 kategorijas: per mažo svorio ir normalaus (per didelio svorio naujagimių nebuvo). Kadangi naujagimių, įvertintų pagal Apgar skalę nuo 0 iki 7 balų buvo mažai, optimalus moterų, sergančių INC, gimdymo laikas apskaičiuotas atsižvelgiant į naujagimių svorį ROC (Receiver operating characteristics) kreivės analizės metodu. Pagal optimalią nėštumo trukmę sudarytos 2 nėščiųjų bei jų naujagimių grupės, tarp kurių palyginta TR bei AST koncentracija.

Tyrimo rezultatai atskleidė moterų, sergančių INC, optimalią nėštumo užbaigimo trukmę – 262 dienos (37 sav.+3 d.). Ilgesnė nėštumo trukmė (daugiau nei

262 dienos) dažniau buvo susijusi su nepakankamu naujagimių svoriu (34,1 proc. prieš 4,7 proc.), didesne nei 40 μmol/l TR koncentracija (53,3 proc. prieš 9,8 proc.) ir didesne nei 30 vnt./l AST koncentracija (68,4 proc. prieš 45,0 proc.) ($p<0,05$). Vertinant Apgar vertes, reikšmingo skirtumo tarp ilgesnės bei trumpesnės nėštumo trukmės atveju nenustatyta (7 ir mažiau balų pagal Apgar skalę įvertinti 2,4 proc. prieš 1,6 proc., $p>0,05$). Prieita prie išvados, kad intrahepatinė cholestazė sergančių moterų nėštumo užbaigimas po 37 savaičių ir 3 dienų dažniau susijęs su per mažu naujagimių svoriu, nors Apgar vertės tarp anksčiau ir vėliau gimusių naujagimių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Lieka neaišku, ar tikslinga užbaigti nėštumą anksčiau, todėl reikalingi didesnės apimties daugiacentriai tyrimai.

Įvadas

INC – tai kepenų liga, dažniausiai pasireiškianti odos niežuliu, padidėjusia TR koncentracija kraujyje antrojo nėštumo trečdalyje pabaigoje ir trečiajame trečdalyje. Ji susijusi su dažniau pasitaikančiomis vaisiaus ir naujagimio komplikacijomis [1,2]. Po gimdymo nėščiųjų cholestazės simptomai spontaniškai išnyksta, padidėjusi kepenų fermentų koncentracija normalizuojasi [3].

Skirtingose pasaulio valstybėse INC paplitimas įvairuoja nuo mažiau kaip 1 proc. iki 27,6 proc., tačiau šiuo metu nėra žinomos tokių skirtumų priežastys. Europos valstybėse INC pasireiškia nuo 0,5 proc. iki 1,5 proc. nėščiųjų [2]. Šios ligos paplitimas Lietuvoje 2014 metais – 0,5 proc. nėščiųjų [4]. Nors INC yra retas susirgimas, tačiau tai dažniausia nėštumo metu diagnozuojama kepenų liga [2].

INC pasireiškimo priežastys nėra aiškios, tačiau moksliniai tyrimai rodo šios ligos ryšį su genetiniu imlumu, lytiniais

hormonais, aplinkos veiksniais ir persirgtomis prieš nėštumą kepenų ligomis [2,5]. INC rizika didesnė moterims, turinčioms šia liga sirgusių pirmos eilės giminaičių. INC 60-70 proc. atvejų pasikartoja moterims, kurioms ši liga pasireiškė prieš tai buvusio nėštumo metu [6]. INC dažniausiai diagnozuojama antroje nėštumo pusėje, kai didžiausia estrogenų ir progesteronų koncentracija kraujyje [7]. Moksliniais tyrimais nustatyta, kad daugiavaisis nėštumas, vyresnis moters amžius, prieš nėštumą vartotos geriamosios kontraceptinės tabletės yra susijusios su INC pasireiškimo rizika [2,8].

Negydoma, blogai kontroliuojama INC vaisiui ir naujagimiui gali sukelti sunkių komplikacijų, tokių kaip neišnešiotumą, vaisiaus augimo sulėtėjimą, hipoksijos lemiamus sutrikimus ir net intrauterinę mirtį [9,10]. Svarbūs žymenys, padedantys diagnozuoti ir stebėti INC eigą, yra TR ir AST koncentracija kraujo serume [4,11]. Atlikti tyrimai parodė, kad INC diagnostika turėtų būti atliekama kompleksiška, vertinant kelis žymenis [12].

INC ligos simptomai spontaniškai išnyksta užbaigus nėštumą, tačiau, siekiant išvengti šios ligos progresavimo, dažnai taikomas medikamentinis gydymas [2,13]. Mokslinėje ir metodinėje literatūroje randama prieštaravimų dėl nėštumo užbaigimo kriterijų. Remiantis moksliniais tyrimais, esant TR koncentracijai didesnei nei 100 $\mu\text{mol/l}$, rekomenduojama nėštumą užbaigti, nelaukiant pirmos 36 savaitės dienos [2,14]. Lietuvos akušerių ginekologų draugijos pateiktose rekomendacijose siūloma sprendimą dėl nėštumo užbaigimo priimti individualiai, atsižvelgiant į pacientės būklę, tačiau pateikiama informacija, jog dažniausiai nėštumas užbaigiamas 37-38 savaitę, stebint didėjančias TR (koncentracija didesnė nei 40 $\mu\text{mol/l}$) [4].

Tyrimo tikslas – įvertinti INC sirgusių moterų nėštumo trukmės ryšį su naujagimių sveikatos būkle bei biocheminiais nėsčiųjų kraujo rodikliais (TR ir AST koncentracija).

Darbo medžiaga ir metodika

Tyrimui atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas (Nr. 2019/2-1096-595). Tyrimo duomenys rinkti Vilniaus universiteto Santaros klinikų (VUL SK) Akušerijos ir ginekologijos centre. Tiriamųjų imtį sudarė visos INC sergančios pacientės, kurios per tyrimo laikotarpį kreipėsi į VUL SK Akušerijos ir ginekologijos centrą savo iniciatyva arba gavusios gydytojo siuntimą iš įvairių Lietuvos savivaldybių asmens sveikatos priežiūros įstaigų. Pagrindiniai atmetimo kriterijai buvo nustatytos vaisiaus anomalijos ir nesutikimas dalyvauti tyrime. Tyrimą ribojo ligos retumas, todėl imties dydis, siekęs tik 120 pacienčių, iš anksto nebuvo nustatytas. Dėl nedidelės imties, analizuojant duomenis, nuspręsta neatsižvelgti į kitus su TR koncentracija bei naujagimių svoriu galimai susijusius veiksnius – dau-

giavaisį ar vienvaisį nėštumą, INC gydymo efektyvumą. Visoms tyrime dalyvavusioms moterims ir naujagimiams buvo taikyta įprastinė sveikatos priežiūra. Kontrolinė grupė nebuvo sudaryta. Vertinant gydymo baigtį, neatsižvelgta į ilgalaikį INC poveikį naujagimių sveikatai, todėl šį poveikį būtų naudinga įvertinti kituose tyrimuose.

Duomenys rinkti vykdant anketinę apklausą ir analizuojant ligos istorijas. Anketinė apklausa buvo vykdoma po gimdymo. Jos metu užregistruoti kiekvienos tiriamosios socialiniai ir demografiniai duomenys, INC rizikos veiksniai.

Atliekant ligos istorijų analizę, buvo renkami duomenys apie laboratorinių rodiklių (TR, AST) reikšmes tiriamųjų kraujo serume. Šiame darbe analizuojami 2 kartus atlikti biocheminiai kraujo tyrimai: intrahepatinės cholestazės diagnozės nustatymo metu bei likus vidutiniškai 6 dienoms iki gimdymo. Įvertintas nėštumo tipas (vienvaisis ar daugiavaisis), nėštumo užbaigimo priežastys, terminas ir būdas. Nėštumo trukmė buvo įvertinta pagal moters paskutinių mėnesinių dieną ir patvirtinta pirmojo arba antrojo nėštumo trečdaly vaisiaus ultragarsiniu tyrimu.

Naujagimių būklė po gimdymo įvertinta pagal Apgar skalę [15], analizuotas jų svoris. Vertinimas pagal Apgar skalę buvo atliekamas 2 kartus: praėjus 1 minutei ir 5 minutėms po gimimo. Kiekvieno vertinimo metu išskirtos trys naujagimių sveikatos būklės kategorijos pagal Apgar skalę: 8-10, 4-7 ir 0-3 Apgar skalės balai. Naujagimių, įvertintų pagal Apgar skalę nuo 0 iki 7 balų buvo mažai, tad jų būklė vertinta pagal svorį. Naujagimių svoris suskirstytas į 3 kategorijas: per mažas, normalus ir per didelis. Svorio kategorijos nustatytos pagal naujagimio lytį ir nėštumo savaitę gimimo metu Lietuvos populiacijai [16]. Naujagimius laikytas per mažo svorio, jei svoris pagal nėštumo savaitę ir lytį buvo iki 3 procentilės, per didelio – jei viršijo 97 procentilę. Daugiavaisio nėštumo atvejais, rezultatų analizei naudoti blogesnės sveikatos būklės naujagimio rodikliai.

Statistinė rezultatų analizė. Tiriamųjų kontingentas pagal nėštumo užbaigimo laiką buvo padalintas į dvi dalis: gimdymo atvejus iki 262 dienos (37 sav.+3 d.) ir esant ilgesnei nėštumo trukmei. Tokios nėštumo trukmės kategorijos sudarytos atsižvelgiant į naujagimių svorio kategorijas (mažo, vidutinio ir didelio svorio naujagimiai), atlikus ROC kreivių analizę, apskaičiavus Youden's indeksą ir parinkus nėštumo trukmės pjūvio tašką, ties kuriuo Youden's indekso modulis buvo didžiausias. Siekiant nustatyti biocheminių kraujo rodiklių (TR, AST) ryšį su INC sergančių moterų naujagimių svoriu, jų centrinės reikšmės palygintos tarp šių grupių. Shapiro-Wilk testu patikrintas skirstinių normalumas. Normaliųjų skirstinių vidurkių palyginimui taikytas Student t testas (atsižvelgiant į Levino testo rezultatus dispersijų palyginimui). Kintamųjų, kurie nebuvo pasiskirstę pagal

normalųjį dėsnį, centrinių reikšmių palyginimui buvo naudojamas Mann-Whitney U testas. Dažnių palyginimui tarp grupių, kai iki 20 proc. tikėtinių reikšmių buvo mažesnės nei 5, naudotas χ^2 kriterijus, priešingu atveju – tikslusis Fisher's Exact testas. Skirtumai laikyti statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$. Tolydžiųjų kintamųjų centrinės reikšmės pateikiamos tokia forma: vidurkis \pm standartinis nuokrypis normaliesiems skirstiniams ir mediana (pirmas kvartilis – trečias kvartilis) – nenormaliems skirstiniams.

Rezultatai

Tiriamųjų amžiaus mediana buvo 31 (28 - 34) metai. Dauguma (99,0 proc.) INC sergančių tirtų nėščiujų buvo įgijusios aukštąjį išsimokslinimą, gyveno mieste (81,9 proc.), lietuvės (98,2 proc.), turėjo sutuoktinį (81,8 proc.) (1 lentelė).

Dažniausiai nėštumas (80,2 proc.) buvo vienvaisis. Daugiavaisis nėštumas sudarė penktadalį (19,8 proc.) tiriamųjų populiacijos. Dauguma tiriamųjų (72,6 proc.) pagimdė natūraliais gimdymo takais, kitoms (27,4 proc.) atlikta cezario pjūvio operacija. Daugiau kaip pusei tiriamųjų (54,3 proc.) gimdymas buvo sužadintas. Dauguma naujagimių (71,7 proc.) gimė išnešioti, tačiau trečdalis (28,3 proc.) – anksčiau laiko.

Dauguma naujagimių (83,8 proc.) buvo normalaus svorio, kai kurių (16,2 proc.) svoris buvo per mažas. Per didelio svorio naujagimių nebuvo. Atlikus ROC kreivių analizę, didžiausias Youden's indekso modulis prognozuojant normalų naujagimio svorį buvo nustatytas 262 dieną (atitinka

1 lentelė. Gimdyvių pasiskirstymas pagal socialinius ir demografinius rodiklius.

Rodiklis		Santykinis dažnis, proc.
Amžius	mažiau nei 31	44,5
	31 ir daugiau	55,5
Išsimokslinimas	aukštasis	99,0
	pagrindinis	1,0
Tautybė	lietuvė	98,2
	rusė	0,9
	lenkė	0,9
Gyvenvietė	miestas	81,9
	miestelis	6,7
	kaimas	11,4
Šeiminė padėtis	ištekęjusi	81,8
	partnerystė	6,7
	netekėjusi	11,5

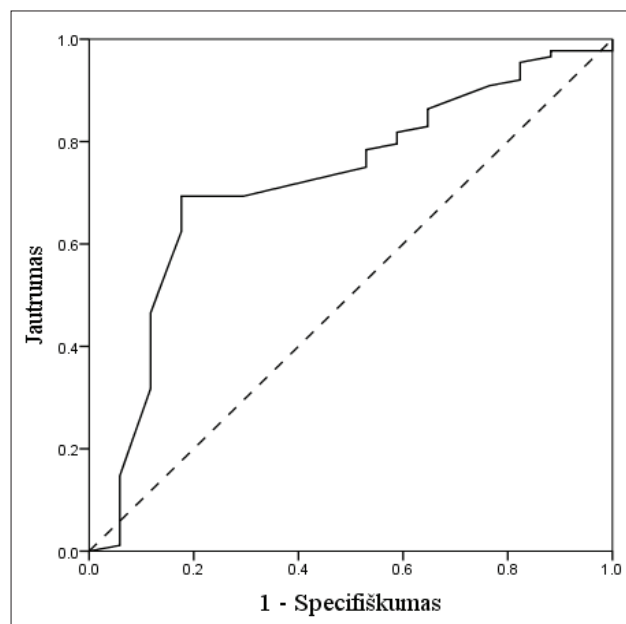
37 sav.+3 d.). Plotas po ROC kreive siekė 72,2 proc. galimo ploto (1 pav.).

Iš viso daugiavaisis nėštumas sudarė 19,8 proc. tyrimo imties, tačiau ženkliai daugiau tokio nėštumo buvo iki 262 nėštumo dienos pagimdžiusių moterų grupėje: tarp anksčiau gimdžiusių moterų daugiavaisis nėštumas sudarė 48,8 proc., tarp vėliau gimdžiusių – 1,5 proc. ($p < 0,001$).

Nustatyta, kad INC sergančių moterų ilgesnė nėštumo trukmė (daugiau nei 262 dienos arba 37 sav. + 3 d.) buvo susijusi su mažesniu naujagimių svoriu, lyginant su gimdymais iki 262 nėštumo dienos. Tarp naujagimių, gimusių po 37 sav.+3 d., trečdalis buvo per mažo svorio. Neišnešiotų ir išnešiotų naujagimių Apgar vertės buvo panašios.

TR koncentracija kraujyje reikšmingai skyrėsi tų moterų, kurios gimė iki 262 dienos ir vėliau. Po 262 nėštumo dienos gimdžiusių moterų grupėje TR koncentracija kraujyje dažniau viršijo 40 $\mu\text{mol/l}$ ir rodė sunkią cholestazę. Anksčiau gimdžiusių moterų TR koncentracijos pokytis buvo ženkliai didesnis, lyginant su po 262 nėštumo dienos gimdžiusių grupe: TR koncentracija padidėjo atitinkamai $17,8 \pm 30,7 \mu\text{mol/l}$ ir $4,8 \pm 10,9 \mu\text{mol/l}$ ($p=0,044$).

AST koncentracijos kraujyje lygis per 30 vnt./l buvo dažnesnis moterų, kurios gimė po 262 nėštumo dienos, tačiau statistiškai reikšmingas skirtumas buvo stebimas tik prieš gimdymą. AST koncentracijos pokytis (sumažėjimas) abiejose tirtų moterų grupėse reikšmingai nesiskyrė ir buvo $6,0 (-4,5 - 29,5)$ vnt./l ($p=0,780$) (2 lentelė).



1 pav. ROC kreivių analizė: nėštumo trukmės klasifikavimas pagal naujagimių svorio kategorijas.

Rezultatų aptarimas

Tyrimo rezultatai atskleidė, jog sergant INC, gimdymo po 262 nėštumo dienos (daugiau nei 37 sav. ir 3 d.) baigtis buvo blogesnė – naujagimių svoris dažniau buvo per mažas. Rastas ryšys su TR koncentracija kraujo serume. Didesnė nei 40 $\mu\text{mol/l}$ TR koncentracija ženkliai dažniau pasireiškė vėliau gimdžusių moterų grupėje ir INC diagnozavimo metu, ir prieš pat gimdymą. AST koncentracija per 30 vnt./l taip pat buvo dažnesnė tarp moterų, kurios gimdė po 262 nėštumo dienos, tačiau statistiškai reikšmingas skirtumas buvo stebimas tik prieš gimdymą. Sąsajų tarp naujagimių būklės, įvertintos pagal Apgar skalę, ir gimdymo laiko šiame tyrime nenustayta.

2 lentelė. Motinų ir naujagimių sveikatos būklės rodikliai tiriamosiose grupėse.

* Dėl metodo naujumo TR koncentracija kraujyje buvo įvertinta 71 šiame tyrime dalyvavusiai moteriai.

Kintamieji	Santykinis dažnis gimdymo grupėje, proc.		Iš viso, proc.
	iki 262 dienų	po 262 dienų	
Naujagimių svoris ($p < 0,001$):			
per mažas	4,7	34,1	16,2
normalus	95,3	65,9	83,8
Įvertinimas pagal Apgar skalę praėjus 1 minutei po gimimo ($p = 0,947$):			
8 - 10 balų	90,6	90,2	90,5
4 - 7 balai	7,8	7,3	7,6
0 - 3 balai	1,6	2,4	1,9
Įvertinimas pagal Apgar skalę praėjus 5 minutėms po gimimo ($p = 0,999$):			
8 - 10 balų	96,9	97,6	97,1
4 - 7 balai	3,1	2,4	2,9
TR koncentracija INC diagnozavimo metu ($p = 0,034$)*:			
iki 40 $\mu\text{mol/l}$	100	86,7	94,1
per 40 $\mu\text{mol/l}$	0	13,3	5,9
TR koncentracija prieš gimdymą ($p < 0,001$)*:			
iki 40 $\mu\text{mol/l}$	90,2	46,7	71,8
per 40 $\mu\text{mol/l}$	9,8	53,3	28,2
AST koncentracija INC diagnozavimo metu ($p = 0,071$):			
iki 30 vnt./l	37,5	20,5	31,1
per 30 vnt./l	62,5	79,5	68,9
AST koncentracija prieš gimdymą ($p = 0,023$):			
iki 30 vnt./l	55,0	31,6	45,9
per 30 vnt./l	45,0	68,4	54,1

Mokslinių tyrimų duomenimis, TR koncentracijos kraujyje nustatymas gali būti naudingas INC diagnostikai, ligos eigos ir sunkumo vertinimui [14]. Mūsų tyrimo duomenimis, gimdymas po 262 nėštumo dienos buvo dažniau susijęs su sunkia INC forma. Nors anksčiau užbaigto nėštumo grupėje sunkios INC santykinis dažnis buvo mažesnis, rezultatų analizė šioje grupėje atskleidė didesnę TR koncentracijos augimą. TR koncentracijos didėjimas galėjo nulemti dažnesnę nėštumo užbaigimą anksčiau laiko. Mūsų nustatytas optimalus nėštumo užbaigimo laikas (37 sav. ir 3 d.) sutampa su Lietuvos akušerių ginekologų draugijos rekomendacijose pateikta informacija, kad sergančiųjų INC nėštumas dažniausiai užbaigiamas 37-38 savaitę, stebint didelę TR koncentraciją (didenę nei 40 $\mu\text{mol/l}$) [4]. Kitų tyrimų duomenimis, esant didelei TR koncentracijai, rekomenduojama nėštumą užbaigti dar anksčiau – iki 36 nėštumo savaitės (mūsų tyrimo rezultatai panašūs) [2, 17, 18]. Jungtinėse Amerikos Valstijose (toliau – JAV) atliktas tyrimas parodė, kad sergant INC gimdymas iki 36 savaitės yra palankesnis vaisiaus ir naujagimio būklei, lyginant su toliau tęsiamu gydymu ir nėštumu iki 40 savaitės [19]. Nors mūsų tyrime taip pat stebima geresnė naujagimių būklė (pakankamas svoris, mažesnė TR koncentracija kraujyje), kai gimdymas užbaigiamas anksčiau (iki 262 nėštumo dienos), išlieka klausimas, kada optimalu užbaigti nėštumą – 36-ąją nėštumo savaitę, ar laukti 37 sav. ir 3 d., kada, kaip parodė mūsų tyrimo rezultatai, naujagimių svoris dažniau būna per mažas.

Mokslinėje literatūroje stebima prieštaravimų dėl AST koncentracijos ribinės vertės, diagnozuojant nėščiąjų INC [20, 12]. Su tuo gali būti susijęs ir mūsų tyrimo rezultatuose stebėtas AST koncentracijos per 30 vnt./l dažnesnis pasireiškimas tarp vėliau nėštumą užbaigusių moterų tik prieš gimdymą atliktuose kraujo tyrimuose, kai ankstesniame nėštumo laikotarpyje (diagnozuojant INC) AST koncentracija tarp anksčiau ir vėliau nėštumą užbaigusių moterų buvo panaši. Skirtingai nuo TR pokyčio, rodančio, kad TR koncentracija per nėštumo laikotarpį didėjo, AST koncentracija buvo mažėjanti ir jos pokytis per nėštumo laikotarpį buvo panašus tarp anksčiau ir vėliau nėštumą užbaigusių moterų. Kita vertus, dažnesnis ribinės TR ir AST koncentracijos viršijimas po 262 nėštumo dienos nėštumą užbaigusių moterų grupėje parodo ankstesnio nėštumo užbaigimo naudą.

Mokslinėje literatūroje randama prieštaravimų dėl INC ir naujagimių svorio ryšio. Remiantis C. Ovadia ir kt. atliktos metaanalizės rezultatais, INC sergančių ir nesergančių gimdyvių naujagimių svoris nesiskiria, tačiau sergančių moterų naujagimių būklė – blogesnė (dažnesnė hospitalizacija dėl prastėjančios naujagimio būklės, dažnesni priešlaikiniai gimdymai, mekonijus vaisiaus vandenyse) [18]. Suomijoje atliktas tyrimas atskleidė teigiamą ryšį tarp mažesnio nau-

jagimių svorio ir INC [21]. Mūsų tyrime analizuotų naujagimių svoris buvo vertinamas naudojant bendrajai Lietuvos naujagimių populiacijai skirtą klasifikaciją, neatsižvelgiant į dėl INC galimą naujagimio svorio sumažėjimą. Tikėtina, kad atsižvelgimas į galimą naujagimio svorio sumažėjimą būtų nulėmęs vėlesnį optimalų nėštumo užbaigimo laiką (po 262 nėštumo dienos).

Suomijoje atlikto tyrimo metu, įverčiai pagal Apgar skalę po 1 ir po 5 minučių buvo panašūs tarp INC sergančių moterų išnešiotų ir neišnešiotų naujagimių [21]. Mūsų tyrimo rezultatai reikšmingos sąsajos tarp naujagimių įvertinimo pagal Apgar skalę ir gimdymo laiko taip pat neatskleidė.

Išvados

Intrahepatine cholestaze sergančių moterų nėštumo užbaigimas po 37 savaičių ir 3 dienų dažniau susijęs su per mažu naujagimių svoriu, nors naujagimių būklės įvertinimas pagal Apgar skalę tarp anksčiau ir vėliau gimusių naujagimių – panašus. Lieka neaišku, ar tikslinga užbaigti nėštumą anksčiau, todėl reikalingi didesnės apimties daugiacentriai tyrimai.

Literatūra

- Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15(17):2049-2066. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2049>
- Lindor KD, Lee RH. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *UpToDate* 2018 <https://www.uptodate.com>
- Pusl T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2(1):26. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-26>
- Abraitis V., Arlauskienė A., Bagušytė L., Barčaitė E., Bartkevičienė D., Biržietis T. ir kt. Nėštumas ir ekstragenitalinės ligos (širdies ligos, kepenų ligos, epilepsija). 2014.
- Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016;40(2):141-153. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.12.008>
- Pataia V, Dixon PH, Williamson C. Pregnancy and bile acid disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017;313(1):G1-G6. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00028.2017>
- Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989;9(1):84-90. [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(89\)90079-2](https://doi.org/10.1016/0168-8278(89)90079-2)
- Abedin P, Weaver J, Egginton E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: prevalence and ethnic distribution. *Ethn Health* 1999;4(1-2):35-37. <https://doi.org/10.1080/13557859998173>
- Gruszczynska-Losy M, Wender-Ozegowska E, Wirstlein P, Szczepanska M. Assessment of selected parameters of placental microstructure in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ginekologia Polska* 2019;90(8):446-451. <https://doi.org/10.5603/GP.2019.0077>
- Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2015;21(23):7134-7141. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i23.7134>
- Zhu B, Yin P, Ma Z, Ma Y, Zhang H, Kong H, et al. Characteristics of bile acids metabolism profile in the second and third trimesters of normal pregnancy. *Metabolism* 2019;95:77-83. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.04.004>
- Kondrackiene J, Zalinkevicius R, Sumskiene J, Gintautas V, Kupcinskas L. Sensitivity and specificity of biochemical tests for diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Hepatol* 2017;16(4):569-573. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.0294>
- Liu J, Murray AM, Mankus EB, Ireland KE, Acosta OM, Ramsey PS. Adjuvant use of rifampin for refractory intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;132(3):678-681. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002794>
- Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCoursiere DY, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(5):667.e1-667.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.02.012>
- Casey B, McIntire D, Leveno K. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med* 2001;344(7):467-471. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102153440701>
- Drąsutienė G., Ališauskas J., Arlauskienė A., Benušienė E., Bumbulienė Ž., Daunoravičius R. ir kt. Akušerijos ir ginekologijos praktikos vadovas. Vilniaus universiteto leidykla, 2008.
- Ovadia C, Seed P, Sklavounos A, Geenes V, Ilio C, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet* 2019;393:899-909. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31877-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31877-4)
- Turunen K, Sumanen M, Haukilahti R, Kirkinen P, Mattila K. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis. *Scand J Prim Health Care* 2010;28(2):102-107. <https://doi.org/10.3109/02813431003784001>
- Lo JO, Shaffer BL, Allen AJ, Little SE, Cheng YW, Caughey AB. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. *J Matern Neonatal Med* 2015;28(18):2254-2258. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.984605>
- Kariv R, Leshno M, Beth-Or A, Strul H, Blendis L, Kokia E, Noff D, et al. Re-evaluation of serum alanine aminotransferase

upper normal limit and its modulating factors in a large-scale population study. *Liver Int* 2006;26:445-450.

<https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2006.01197.x>

21. Wang HQ, Lai HL, Li Y, Liu QF, et al. The relationship between maternal gestational impaired glucose tolerance and risk of large-for-gestational-age infant: a metaanalysis of 14 studies. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016;8(3):264-269. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2583>

BIOCHEMIC BLOOD PARAMETERS OF WOMEN WITH INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY, DURATION OF PREGNANCY AND HEALTH STATUS OF NEWBORNS

E. Laugalytė, I. Lingytė, R. Einikytė, D. Austys, D. Ramašauskaitė

Keywords: intrahepatic cholestasis, bile acids, pregnancy, weight of newborns, Lithuania.

Summary

Background. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a disease which can determine low birth weight, neonatal hypoxia, and intrauterine death. Early diagnosis and treatment of this disease can prevent such complications. Serum bile acids (BA) and aspartate aminotransferases (AST) are important markers in the diagnosis and follow-up of ICP. In order to avoid severe complications it is advisable to end pregnancy without awaiting natural delivery. The aim of this study was to assess health status of newborns and blood BA and AST levels of their mothers with respect to duration of pregnancy.

Object and Methods. In total 120 women with ICP agreed to participate and were enrolled into the study. Data was collected

from health records and questionnaire. BA and AST concentrations of women were analyzed. Neonatal health assessment included evaluation on the Apgar scale and neonatal weight. Apgar scores of majority of neonates was 8 and more. According to this, neonates were categorized into two groups according to weight: too small for gestation and normal (there were no neonates too big for gestation). For women with ICP, optimal delivery time was derived using Receiver operating characteristics (ROC) curve analysis based on neonatal weight. The optimal duration of pregnancy was used to create 2 groups of pregnant women and their neonates and compare BA and AST levels among them.

Results. Analysis of ROC curves revealed optimal duration of 262 days (37 weeks and 3 days) gestation. Longer gestation time (more than 262 days) was associated with higher rates of low birth weight (34.1% vs. 4.7%), higher BA (more than 40 $\mu\text{mol/l}$) (53.3% vs. 9.8%) and AST (more than 30 units/l) levels (68.4% vs. 45.0%) ($p < 0.05$). There was no significant difference in the Apgar score between longer and shorter pregnancies (2.4% vs. 1.6% accounted for Apgar scores lower than 4, $p > 0.05$).

Conclusion. Among women with intrahepatic cholestasis, completion of pregnancy after 37 weeks and 3 days is more likely to be associated with low birth weight, although Apgar scores of pre-term and full term newborns were similar. It remains questionable whether it is beneficial to end pregnancy earlier.

Correspondence to: diana.ramasauskaite@mf.vu.lt

Gauta 2019-12-05