



Анамнестические и биохимические предикторы акушерских и перинатальных осложнений при внутрипеченочном холестазах беременных

Я. И. Бик-Мухаметова, Т. Н. Захаренкова

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Определить анамнестические и биохимические предикторы акушерских и перинатальных осложнений у женщин с внутрипеченочным холестазом (ВПХ) беременных.

Материалы и методы. Обследовано 59 женщин с ВПХ и 30 беременных, включенных в группу сравнения. Изучены особенности репродуктивного анамнеза, анамнеза заболевания, жалобы, биохимические показатели работы печени (синдромов холестаза и цитолиза гепатоцитов, белково-синтетической функции), особенности течения и лечения ВПХ.

Результаты. Основными предикторами преждевременных родов у женщин с ВПХ явились: возраст ($P(U) = 0,027$), многоплодная беременность ($OR = 17,5$, $p = 0,033$), концентрация щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови > 499 Ед/л ($AUC = 0,801$; $p = 0,008$), значение коэффициента де Ритиса $\leq 0,49$ ($AUC = 0,757$; $p = 0,005$). Основными маркерами прогноза меконияльного окрашивания околоплодных вод (МООВ) у пациенток с ВПХ оказались: ВПХ в предшествующих беременностях ($OR = 7,1$; $p = 0,029$), концентрация желчных кислот в сыворотке крови > 14 мкмоль/л ($AUC = 0,718$; $p = 0,043$), уровень общего билирубина в крови > 13 мкмоль/л ($AUC = 0,773$; $p = 0,007$), активность ЩФ > 484 Ед/л ($AUC = 0,728$; $p = 0,033$), концентрация креатинина в крови ≤ 60 мкмоль/л ($AUC = 0,930$; $p = 0,0001$) при бессимптомном течении. Развитие дыхательных расстройств у детей, рожденных женщинами с бессимптомной формой ВПХ, ассоциировалось с концентрацией общего белка в крови 78 г/л и менее ($AUC = 0,852$; $p = 0,0001$).

Заключение. Анамнез заболевания и определение уровней биохимических показателей работы печени позволяет прогнозировать акушерские и перинатальные осложнения при ВПХ.

Ключевые слова: *внутрипеченочный холестаз беременных, преждевременные роды, меконияльное окрашивание околоплодных вод, респираторный дистресс-синдром новорожденных, биохимические показатели холестаза, биохимические показатели цитолиза гепатоцитов*

Вклад авторов. Бик-Мухаметова Я.И.: обзор публикаций по теме статьи, концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы данных, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных; Захаренкова Т.Н.: концепция и дизайн исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить в клиническую практику метод медицинской профилактики акушерских, перинатальных и младенческих осложнений при внутрипеченочном холестазах беременных», № госрегистрации 20200378 от 25.03.2020 г.), за счет бюджетного ассигнования на содержание высших учебных заведений.

Для цитирования: Бик-Мухаметова ЯИ, Захаренкова ТН. Анамнестические и биохимические предикторы акушерских и перинатальных осложнений при внутрипеченочном холестазах беременных. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(2):48–56. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-06>

Anamnestic and biochemical predictors of obstetric and perinatal complications in intrahepatic cholestasis of pregnancy

Yanina I. Bik-Mukhametova, Tatsiana N. Zakharenkova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To determine the anamnestic and biochemical predictors of obstetric and perinatal complications in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP).

Materials and methods. 59 women with ICP and 30 pregnant women included into the comparison group were examined. The characteristics of the reproductive history, anamnesis of the disease, complaints, biochemical

parameters of liver function (syndromes of cholestasis and hepatocyte cytolysis, function of protein synthesis), features of the course and treatment of ICP were studied.

Results. The main predictors of preterm birth in the women with ICP were: age ($P(U)=0.027$), multiple pregnancy ($OR=17.5$, $p=0.033$); alkaline phosphatase (ALP) blood level > 499 U/l ($AUC=0.801$; $p=0.008$); De Ritis Ratio value ≤ 0.49 ($AUC=0.757$; $p=0.005$). The main prognostic markers for meconium staining of amniotic fluid (MSAF) in the patients with ICP were: ICP in previous pregnancies ($OR=7.1$; $p=0.029$); serum bile acid concentration > 14 $\mu\text{mol/l}$ ($AUC=0.718$; $p=0.043$); total bilirubin blood level > 13 $\mu\text{mol/l}$ ($AUC=0.773$; $p=0.007$); ALP activity > 484 U/l ($AUC=0.728$; $p=0.033$); blood creatinine concentration ≤ 60 $\mu\text{mol/l}$ ($AUC=0.930$; $p=0.0001$) in asymptomatic course. The development of respiratory disorders in children born to women with asymptomatic ICP was associated with a total protein concentration in the blood of 78 g/l or less ($AUC=0.852$; $p=0.0001$).

Conclusion. The anamnesis of the disease and the determination of the levels of the biochemical parameters of liver function allows predicting obstetric and perinatal complications in ICP.

Keywords: *intrahepatic cholestasis of pregnancy, preterm labor, meconium staining of amniotic fluid, neonatal respiratory distress syndrome, biochemical parameters of cholestasis, biochemical parameters of hepatocyte cytolysis*

Author contributions. Bik-Mukhametova Ya.I.: reviewing of publications on the topic of the article, concept and design of the study, collection of material and creation of a database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, data discussion; Zakharenkova T.N.: concept and design of the study, verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out as part of the research work "To develop and introduce into clinical practice a method of medical prevention of obstetric, perinatal and infantile complications in intrahepatic cholestasis of pregnancy" (State Registration No. 20200378 dated 25.03.2020), at the expense of budget allocations for the maintenance of higher educational institutions.

For citation: *Bik-Mukhametova YaI, Zakharenkova TN. Anamnestic and biochemical predictors of obstetric and perinatal complications in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Health and Ecology Issues. 2022;19(2):48–56. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-06>*

Введение

Внутрипеченочный холестаза беременных — одно из самых частых заболеваний, сопровождающихся поражением печени у беременных женщин [1, 2]. Частота возникновения данного заболевания варьирует в широких пределах и имеет этнические и географические отличия (от 0,1–2 % в странах Европы и Северной Америки до 9,2–15,6 % в Скандинавских странах, Боливии и Чили) [3]. Этиология ВПХ в настоящее время не установлена [4]. Данное заболевание имеет сложный полифакторный патогенез и наследственную предрасположенность, ассоциировано с недостатком селена и гормональными нарушениями [4, 5]. Среди возможных факторов риска ВПХ выделяют: зимний период, возраст женщины старше 35 лет, ВПХ при предыдущих беременностях или при приеме комбинированных оральных контрацептивов до беременности, беременность, наступившую в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), многоплодие [5, 6]. Основными клиническими симптомами заболевания являются: кожный зуд, диспепсические расстройства (снижение аппетита, тошнота, изжога), боль в животе, общая слабость и бессонница [5, 7]. Также характерен ряд изменений биохимических показателей крови: повышение уровня желчных кислот (ЖК), аминотрансфераз, билирубина за счет прямой фракции, холестерина (ХС) [2, 5]. ВПХ протекает

доброкачественно для женщин и не имеет отдаленных последствий для здоровья матери [3, 4]. В то же время у этих женщин нередко наблюдается осложненное течение беременности, и ВПХ отрицательно влияет на здоровье плода и новорожденного. Среди материнских и перинатальных осложнений, возникающих на фоне ВПХ, выделяют преждевременные роды (ПР), мекониальное окрашивание околоплодных вод (МООВ), респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДС) [8, 9]. Данные осложнения течения беременности и перинатального периода лежат в основе высокой перинатальной заболеваемости и фетоинfantильных потерь [10, 11, 12, 13]. На данном этапе развития медицины единственным патогенетическим средством для лечения ВПХ являются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [14, 15]. В связи с тем, что ни в одном исследовании не было выявлено статистически значимых предикторов и клинико-лабораторных критериев, влияющих на риск развития акушерских и перинатальных осложнений, необходимо введение в диагностику ВПХ и прогнозирование перинатальных осложнений новых маркеров.

Цель исследования

Выявить ранние предикторы отдельных акушерских и перинатальных осложнений при ВПХ на основании изучения репродуктивного анамнеза, анамнеза заболевания, жалоб, уровней

биохимических показателей холестаза, цитолиза гепатоцитов и белково-синтетической функции печени, особенностей течения и лечения ВПХ.

Материалы и методы

В исследование включено 89 женщин, родоразрешенных в учреждениях здравоохранения г. Гомеля с 2017 по 2021 г. У 59 женщин был диагностирован ВПХ, данные пациенты составили основную группу ($n = 59$). В группу сравнения вошли 30 беременных женщин без признаков ВПХ ($n = 30$).

Исследование одобрено комитетом по биоэтике, проводилось после получения добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Для выявления факторов риска материнских и перинатальных осложнений у женщин с ВПХ основную группу мы разделили на подгруппы. Женщины с диагнозом ВПХ, установленным в сроке менее 260 дней ($n = 42$, основная подгруппа 1) были разделены на подгруппу 1А ($n = 6$) — женщины с ВПХ и ПР на сроках 212–257 дней и подгруппу 1В ($n = 36$), которую составили женщины, родоразрешенные при доношенной беременности. В основную подгруппу 2А ($n = 8$) вошли пациенты с ВПХ и МООВ, основную подгруппу 2В ($n = 51$) составили беременные с ВПХ и светлыми околоплодными водами; основная подгруппа 3А включила женщин ($n = 14$) с ВПХ, у детей которых развился респираторный дистресс-синдром, а основную подгруппу 3В сформировали из пациенток с ВПХ ($n = 45$) без дыхательных расстройств у новорожденных.

Мы исследовали связь ВПХ, а также акушерских и перинатальных осложнений с данными репродуктивного анамнеза и анамнеза заболевания, жалобами, уровнями биохимических показателей холестаза (ЖК, общий билирубин, ХС и ЩФ), цитолиза гепатоцитов (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ)) и белково-синтетической функции печени (общий белок, альбумин, фибриноген и протромбиновый индекс (ПТИ)), с особенностями течения и лечения ВПХ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ «Statistica», 13.2 и «MedCalc 10.2.0.0» и стандартного приложения Microsoft Office Excel (2010), с помощью анализа долей (p %), медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). Парное межгрупповое сравнение количественных признаков рассчитывали по критерию Манна — Уитни с поправкой Йетса ($P(U)$). Общее межгрупповое различие качественных признаков определяли с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность (χ^2 ; p), для малых выборок — с помощью точного

критерия Фишера ($2p(F)$). Рассчитали отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой (OR) и его 95 % доверительный интервал (95 % CI). Анализ связи между признаками и событиями осуществляли с использованием теста ранговой корреляции Спирмана (r_s). Клиническую значимость количественных показателей оценивали при помощи ROC-анализа с уточнением порогового значения и его прогностической эффективности. Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов в основной группе составил 30 (27; 34) лет и значимо не различался с возрастом беременных женщин группы сравнения — 26,5 (24; 33) года ($P(U) = 0,060$). При этом женщины с ВПХ и ПР были старше женщин, чья беременность закончилась срочными родами: средний возраст составил 34 (31; 38) года в основной подгруппе 1А против 29 (26; 34) лет в основной подгруппе 1В ($P(U)_{1A-1B} = 0,027$). В подгруппах 2А и 2В, а также 3А и 3В пациенты по возрасту не отличались.

По паритету беременности и родов, особенностям репродуктивного анамнеза женщины в группах и подгруппах исследования значимо не различались.

В основной группе у 5,1 % (3 из 59) женщин беременность наступила в результате ЭКО, при этом в одном случае беременность была многоплодной (1,7 %). Всего 5,1 % (3 из 59) женщин основной группы имели беременность двойней (дихориальные), чего не наблюдалось в группе сравнения. Многоплодная беременность среди женщин с ВПХ и преждевременным родоразрешением встречалась значимо чаще, чем среди пациенток с ВПХ и срочными родами: 33,3 % (2 из 6) женщин в подгруппе 1А против 2,8 % (1 из 36) женщин в основной подгруппе 1В ($2p(F)_{1A-1B} = 0,049$; $OR_{1A-1B} = 17,5$; 95 % CI 1,28–238,9; $p = 0,032$).

Несмотря на то, что у женщин группы сравнения в анамнезе не было ВПХ, а пациентки основной группы в 11,9 % (7 из 59) случаев уже имели ВПХ при предыдущих беременностях, это не позволяет, согласно нашему исследованию, рассматривать ВПХ в анамнезе как фактор риска развития заболевания ($2p(F) = 0,090$). Сравнение в подгруппах показало, что только пациентки с ВПХ и МООВ чаще в анамнезе имели ВПХ — 37,5 % (3 из 8) женщин, чем женщины с ВПХ и светлыми околоплодными водами — 7,8 % (4 из 51) женщин ($2p(F)_{2A-2B} = 0,046$; $OR_{2A-2B} = 7,1$; 95 % CI 1,2–40,9; $p = 0,030$). Подгруппы 1А и 1В, а также 3А и 3В не различались по частоте ВПХ в анамнезе.

Прием препаратов прогестерона (микронизированный прогестерон, дидрогестерон) и не-

которых антибиотиков, согласно данным мировой литературы, повышает риск развития ВПХ [4], но в нашем исследовании нам не удалось установить существенных различий. Так, пациенты с ВПХ принимали препараты прогестерона в 32,2 % (19 из 59), а антибиотики — в 37,3 % (22 из 59) случаев, и это было сопоставимо с частотой приема лекарственных средств беременными группы сравнения: 26,7 % (8 из 30) и 26,7 % (8 из 30) случаев соответственно ($\chi^2 = 0,086$; $p = 0,769$ и $\chi^2 = 0,585$; $p = 0,444$ соответственно).

По частоте приема препаратов прогестерона и антибиотиков женщины в основных подгруппах не различались.

Гестационный срок постановки диагноза ВПХ в основной группе составил 229 (210; 259) дней, а средняя продолжительность периода от момента постановки диагноза до родоразрешения — 35 (11; 65) дней. Особенности развития и течения ВПХ у женщин в основных подгруппах представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сроки постановки диагноза ВПХ и длительность ВПХ до родоразрешения в основных подгруппах, Ме [25; 75]

Table 1. Timing of ICP diagnosis and ICP duration before delivery in the main subgroups, Me [25; 75]

Особенности развития и течения ВПХ	Основные подгруппы						Результат межгруппового сравнения
	1А (n = 6)	1В (n = 36)	2А (n = 8)	2В (n = 51)	3А (n = 14)	3В (n = 45)	
Гестационный срок постановки диагноза ВПХ, дней	214 (210; 224)	210 (191; 237)	216 (191; 240)	234 (210; 264)	214 (210; 234)	238 (210; 263)	$P(U)_{1A-1B} = 0,957$ $P(U)_{2A-2B} = 0,199$ $P(U)_{3A-3B} = 0,203$
Продолжительность периода от момента постановки диагноза ВПХ до родоразрешения, дней	34 (27; 36)*	59 (35; 80)	57 (22; 92)	34 (11; 62)	38 (16; 53)	33 (11; 66)	$P(U)_{1A-1B} = 0,031$ $P(U)_{2A-2B} = 0,228$ $P(U)_{3A-3B} = 0,722$

* Различия статистически значимы с основной подгруппой 1В

У женщин с ВПХ и ПР продолжительность периода от момента постановки диагноза ВПХ до родоразрешения составила 34 (27; 36) дня и была значимо меньше, чем в подгруппе со срочными родами — 59 (35; 80) дней ($P(U)_{1A-1B} = 0,031$).

Симптомное течение ВПХ имели 59,3 % (35 из 59) женщин. Основными жалобами пациенток с ВПХ были: зуд кожи — 55,9 % (33 из 59) женщин; диспепсические расстройства — 18,6 % (11 из 59) женщин, в том числе изжога — 16,9 % (10 из 59), тошнота — 8,5 % (5 из 59), рвота — 1,7 % (1 из 59) и диарея — 1,7 % (1 из 59) женщин; боль в животе — 11,9 % (7 из 59) женщин; общая слабость — 1,7 % (1 из 59); бессонница, связанная с усилением зуда кожи в ночное время, — 8,5 % (5 из 59) беременных. Структура клинических проявлений ВПХ в основных подгруппах представлена в таблице 2.

Анализ особенностей лечения ВПХ показал, что в 69,5 % (41 из 59) случаев применялась УДХК, совместное применение лекарственных средств с УДХК и гепатопротектора адеметионина имело место в 6,8 % (4 из 59) случаев; не проводилось лечение препаратами с патогенетическим механизмом действия в 23,7 % (14 из 59) всех случаев ВПХ. Особенности лечения ВПХ у женщин с различными акушерскими и перинатальными осложнениями представлены в таблице 3.

Такие данные требуют уточнения с учетом длительности и сроков начала проводимого лечения, но на данном этапе позволяют говорить о том, что проведение патогенетического лечения ВПХ не снижает частоту материнских и перинатальных осложнений.

Основным биохимическим маркером ВПХ является повышение уровня ЖК в сыворотке крови женщин со второго триместра беременности, более и равное 10 мкмоль/л [5, 11]. Концентрация ЖК у женщин с ВПХ в нашем исследовании составила 12 (10; 22) мкмоль/л, что значимо превышало уровень ЖК у женщин без ВПХ — 6 (4; 7) мкмоль/л ($P(U) < 0,0001$). При симптомном течении ВПХ уровень ЖК был значимо выше, чем при бессимптомном, и составил 13 (11; 36) мкмоль/л против 10 (10; 17) мкмоль/л ($P(U) = 0,024$). Концентрация ЖК у женщин с ВПХ и МООВ была значимо выше, чем у пациенток с ВПХ и светлыми околоплодными водами, и составила 23 (14; 58) мкмоль/л против 12 (10; 21) мкмоль/л ($P(U)_{2A-2B} = 0,011$). Методом ROC-анализа выявлено, что при концентрации ЖК сыворотки крови беременных с ВПХ более 14 мкмоль/л значимо увеличивается риск МООВ ($Se = 75,0\%$, $Sp = 68,6\%$, $AUC = 0,718$; 95 % CI 0,586–0,827; $p = 0,043$).

Были определены концентрации общего билирубина, ХС и ЩФ у беременных женщин в зависимости от особенностей течения у них ВПХ (таблица 4).

Таблица 2. Структура клинических проявлений ВПХ в основных подгруппах, абс. (отн. %) / Table 2. Structure of the clinical manifestations of ICP in the main subgroups, abs. (rel.%)

Клинический симптом ВПХ	Основные подгруппы						Результат межгруппового сравнения
	1А (n = 6)	1В (n = 36)	2А (n = 8)	2В (n = 51)	3А (n = 14)	3В (n = 45)	
Кожный зуд	4 (66,7 %)	21 (58,3 %)	6 (75,0 %)	27 (52,9 %)	8 (57,1 %)	25 (55,6 %)	2p(F) _{1А-1В} = 1,000 2p(F) _{2А-2В} = 0,446 2p(F) _{3А-3В} = 1,000
Диспепсические расстройства	1 (16,7 %)	7 (19,4 %)	0	11 (21,6 %)	2 (14,3 %)	9 (20,0 %)	2p(F) _{1А-1В} = 1,000 2p(F) _{2А-2В} = 0,330 2p(F) _{3А-3В} = 1,000
Боль в животе	0	6 (16,7 %)	0	7 (13,7 %)	0	7 (15,6 %)	2p(F) _{1А-1В} = 0,569 2p(F) _{2А-2В} = 0,578 2p(F) _{3А-3В} = 0,181
Общая слабость	0	0	0	1 (2,0 %)	0	1 (2,2 %)	2p(F) _{2А-2В} = 1,000 2p(F) _{3А-3В} = 1,000
Бессонница	0	5 (13,9 %)	1 (12,5 %)	4 (7,8 %)	0	5 (11,1 %)	2p(F) _{1А-1В} = 1,000 2p(F) _{2А-2В} = 0,531 2p(F) _{3А-3В} = 0,325
Бессимптомное течение	2 (33,3 %)	13 (36,1 %)	2 (25,0 %)	22 (43,1 %)	6 (42,9 %)	18 (40,0 %)	2p(F) _{1А-1В} = 1,000 2p(F) _{2А-2В} = 0,453 $\chi^2_{3А-3В} = 0,015$; p = 0,903

Таблица 3. Особенности лечения ВПХ у пациентов в основных подгруппах, абс. (отн. %) / Table 3. Features of the ICP treatment in the patients in the main subgroups, abs. (rel.%)

Особенности лечения ВПХ	Основные подгруппы						Результат межгруппового сравнения
	1А (n = 6)	1В (n = 36)	2А (n = 8)	2В (n = 51)	3А (n = 14)	3В (n = 45)	
Лечение УДХК	5 (83,3 %)	28 (77,8 %)	5 (62,5 %)	36 (70,6 %)	9 (64,3 %)	32 (71,1 %)	2p(F) _{1А-1В} = 1,000 2p(F) _{2А-2В} = 0,690 2p(F) _{3А-3В} = 0,742
Лечение УДХК в сочетании с адеметионином	0	3 (8,3 %)	2 (25,0 %)	2 (3,9 %)	1 (7,1 %)	3 (6,7 %)	2p(F) _{1А-1В} = 1,000 2p(F) _{2А-2В} = 0,085 2p(F) _{3А-3В} = 1,000
Не проводилось патогенетическое лечение	1 (16,7 %)	5 (13,9 %)	1 (12,5 %)	13 (25,5 %)	4 (28,6 %)	10 (22,2 %)	2p(F) _{1А-1В} = 1,000 2p(F) _{2А-2В} = 0,666 2p(F) _{3А-3В} = 0,722

Таблица 4. Уровни биохимических показателей холестаза в сыворотке крови у женщин с симптомной и бессимптомной формой ВПХ и без ВПХ, Ме [25; 75] / Table 4. Levels of the biochemical parameters of cholestasis in the blood serum in women with symptomatic and asymptomatic ICP and without ICP, Me [25; 75]

Биохимический показатель холестаза	Основная группа (n = 59)		Группа сравнения (n = 30)	Результат межгруппового сравнения
	симптомное течение (n = 35)	бессимптомное течение (n = 24)		
Общий билирубин, мкмоль/л	12,0 (8,9; 16,4)*		7,5 (5,3; 9,5)	P(U) _{0-с} < 0,0001 P(U) = 0,277
	12,6 (9,1; 16,8)	11,9 (7,8; 15,7)		
ХС, ммоль/л	7,9 (6,6; 8,6)*		5,4 (5,0; 7,4)	P(U) _{0-с} = 0,029 P(U) = 0,408
	7,9 (6,7; 8,4)	8,6 (6,4; 9,4)		
ЩФ, Ед/л	363 (234; 535)*		292 (237; 303)	P(U) _{0-с} = 0,027 P(U) = 0,030
	433 (236; 643)**	298 (201; 445)		

*Различия статистически значимы с группой сравнения

**Различия статистически значимы с группой бессимптомного течения ВПХ

Пациенты с ВПХ по сравнению с пациентами без признаков ВПХ имели значимо более высокие концентрации общего билирубина ($P(U)_{\text{билирубин}} < 0,0001$), ХС ($P(U)_{\text{ХС}} = 0,029$) и ЩФ ($P(U)_{\text{ЩФ}} = 0,027$), при этом у женщин с ВПХ и симптомным течением концентрация ЩФ была выше, чем у женщин с бессимптомным течением ($P(U) = 0,030$).

Среди пациентов с ВПХ и МООВ концентрация общего билирубина превышала его уровень у женщин основной группы со светлыми околоплодными водами: 16,5 (13,9; 19,6) мкмоль/л в подгруппе 2А против 11,7 (8,5; 16) мкмоль/л в подгруппе 2В ($P(U)_{2A-2B} = 0,014$). При концентрации общего билирубина в крови беременных с ВПХ более 13 мкмоль/л увеличивается риск развития МООВ ($Se = 87,5\%$, $Sp = 68,6\%$, $AUC = 0,773$; 95% CI 0,646–0,872; $p = 0,007$).

У женщин с ВПХ и ПР концентрация ЩФ значимо превышала ее уровень среди пациентов с ВПХ и срочными родами: 621 (502; 708) Ед/л в подгруппе 1А и 377 (229; 495) Ед/л — в подгруппе

1В ($P(U)_{1A-1B} = 0,020$). Концентрация ЩФ в крови более 499 Ед/л с чувствительностью 83,3% и специфичностью 77,8% у женщин с ВПХ позволяет прогнозировать ПР ($AUC = 0,801$; 95% CI 0,649–0,908; $p = 0,008$).

При этом среди женщин основной группы с бессимптомным течением ВПХ и ПР концентрация ЩФ значимо превышала ее уровень у пациентов с бессимптомной формой ВПХ и срочными родами: 568 Ед/л против 355 (191; 426) Ед/л ($P(U)_{1A-1B} = 0,042$). Мы определили пороговое значение концентрации ЩФ для пациентов с бессимптомным течением ВПХ, позволяющее прогнозировать ПР. Так, концентрация ЩФ в сыворотке крови более 488 Ед/л позволяет с отличной предсказательной способностью прогнозировать ПР ($Se = 100,0\%$, $Sp = 92,3\%$, $AUC = 0,962$; 95% CI 0,720–0,982; $p = 0,0001$). На рисунке 1 представлена прогностическая модель развития ПР на основании определения уровня ЩФ в крови у женщин с ВПХ и в случае его бессимптомного течения.

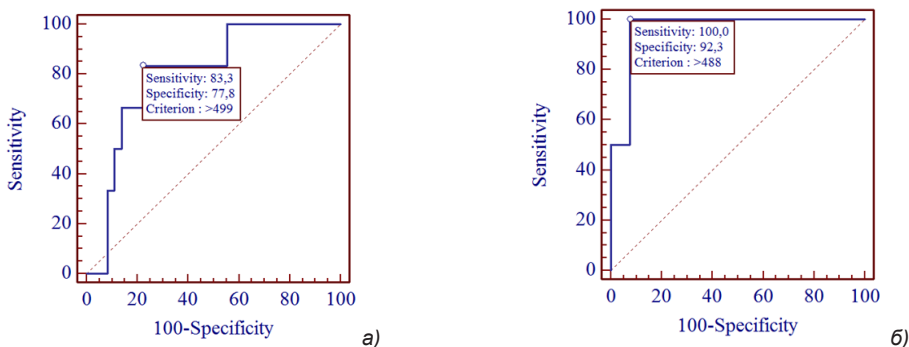


Рисунок 1. ROC-кривая прогнозирования ПР у пациентов с ВПХ (а) и бессимптомной форме ВПХ (б) в зависимости от концентрации ЩФ в крови

Figure 1. ROC-curve for PL prediction in patients with ICP (a) and asymptomatic ICP (b), depending on the concentration of ALP in the blood

Уровень ЩФ у женщин с ВПХ и МООВ был значимо выше, чем у пациентов с ВПХ и светлыми околоплодными водами: 596 (483; 654) Ед/л в подгруппе 2А против 354 (225; 501) Ед/л в подгруппе 2В ($P(U)_{2A-2B} = 0,009$). А концентрация ЩФ в крови беременных женщин с ВПХ более 484

Ед/л с чувствительностью 75,0% и специфичностью 70,6% позволяет прогнозировать МООВ ($AUC = 0,728$; 95% CI 0,596–0,836; $p = 0,033$).

На рисунке 2 представлены прогностические кривые развития МООВ в зависимости от значимых биохимических показателей.

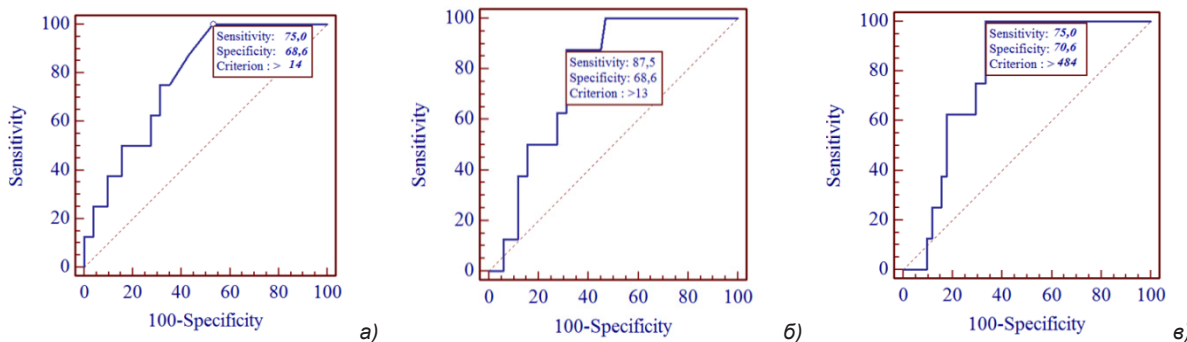


Рисунок 2. ROC-кривая прогнозирования МООВ у пациентов с ВПХ в зависимости от концентрации ЖК (а), общего билирубина (б) и ЩФ (в) в крови

Figure 2. ROC-curve for MSAF prediction in patients with ICP depending on the concentration of serum bile acids (a), total bilirubin (b) and alkaline phosphatase (c) in the blood

По другим показателям холестаза основные подгруппы были сопоставимы.

Согласно данным мировой литературы, ВПХ сопровождается цитоллизом гепатоцитов, основным биохимическим маркером данного состояния является повышение уровней аминотрансфераз в сыворотке крови [2, 3, 4, 5, 11]. Концентрация АЛТ и АСТ у женщин с ВПХ превышала уровни данных аминотрансфераз у женщин группы сравнения и составила 137 (70; 297) Ед/л против 18 (12; 23) Ед/л по АЛТ ($P(U) < 0,0001$) и 90 (49; 148) Ед/л против 25 (21; 30) Ед/л по АСТ ($P(U) < 0,0001$). При этом существенных различий по уровням аминотрансфераз у пациентов с симптомной или бессимптомной формой течения ВПХ нами обнаружено не было. Для уточнения органоспецифичности повышения уровня аминотрансфераз у женщин с ВПХ, нами был рассчитан

коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ), который у женщин основной группы составил 0,65 (0,52; 0,90) и был значимо ниже, чем у женщин в группе сравнения — 1,33 (0,96; 1,75), что свидетельствует о печеночном цитоллизе ($P(U) < 0,0001$). Коэффициент де Ритиса был ниже в подгруппе 1А, чем в подгруппе 1В: 0,49 (0,28; 0,61) против 0,66 (0,53; 0,96) ($P(U)_{1A-1B} = 0,046$). Значение коэффициента де Ритиса $\leq 0,49$ с хорошей предсказательной значимостью свидетельствовало о риске ПР ($Se = 66,7\%$, $Sp = 77,8\%$, $AUC = 0,757$; $95\% CI 0,600-0,876$; $p = 0,005$).

С целью изучения особенностей белково-синтетической функции печени и азотистого обмена у женщин с ВПХ мы определили уровни общего белка, альбумина, фибриногена, ПТИ и концентрации мочевины и креатинина в крови, результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5. Показатели белково-синтетической функции печени и азотистого обмена у женщин групп исследования, Ме [25; 75]

Table 5. Indices of the liver function of protein synthesis and nitrogen metabolism in the women of the study groups, Me [25; 75]

Показатели белково-синтетической функции печени	Основная группа (n = 59)	Группа сравнения (n = 30)	Результат межгруппового сравнения
Общий белок, г/л	76 (69; 83)	77 (69; 82)	$P(U) = 0,890$
Альбумин, г/л	43 (38; 46)	43 (40; 44)	$P(U) = 0,891$
Фибриноген, г/л	4,98 (4,52; 5,42)	4,49 (3,92; 5,09)	$P(U) = 0,007$
ПТИ	1,07 (1,00; 1,11)	1,05 (0,98; 1,10)	$P(U) = 0,229$
Мочевина, ммоль/л	3,0 (2,7; 3,5)	3,1 (2,7; 4,2)	$P(U) = 0,680$
Креатинин, мкмоль/л	71,3 (60,1; 79,4)	66,2 (56; 80,5)	$P(U) = 0,434$

У пациентов с ВПХ независимо от наличия жалоб уровень фибриногена был выше, чем в группе сравнения, и составил 4,98 (4,52; 5,42) г/л против 4,49 (3,92; 5,09) г/л ($P(U) = 0,007$).

Концентрация общего белка в крови женщин подгруппы 3А была ниже уровня общего белка среди женщин подгруппы 3В и составила 73 (62; 76) г/л против 78 (71; 85) г/л ($P(U)_{3A-3B} = 0,016$). Данная тенденция была максимально выражена у женщин с бессимптомным течением ВПХ: концентрация общего белка у пациенток с бессимптомной формой ВПХ в подгруппе 3А была 69 (62; 76) г/л, а у женщин с бессимптомным течением ВПХ в подгруппе 3В — 83 (76; 89) г/л ($P(U)_{3A-3B} = 0,011$). Пороговое значение концентрации общего белка для пациенток с бессимптомной формой ВПХ для прогнозирования РДС составило 78 г/л и менее ($Se = 100,0\%$, $Sp = 66,7\%$, $AUC = 0,852$; $95\% CI 0,648-0,961$; $p = 0,0001$).

МООВ у женщин с ВПХ коррелировало с более низкими уровнями креатинина в сыворотке крови ($r_{s2A-2B} = -0,304$, $95\% CI 0,052-0,519$;

$p = 0,021$). Подобная тенденция была характерна и для женщин с бессимптомным течением ВПХ. У женщин с бессимптомной формой ВПХ и МООВ уровень креатинина составил 56 мкмоль/л и был ниже концентрации креатинина у женщин с бессимптомным течением ВПХ и светлыми околоплодными водами — 75 (67; 82) мкмоль/л ($P(U)_{2A-2B} = 0,047$). Концентрация креатинина 60 мкмоль/л и менее для женщин с бессимптомной формой ВПХ увеличивала риск развития МООВ ($Se = 100,0\%$, $Sp = 90,9\%$, $AUC = 0,930$; $95\% CI 0,750-0,991$; $p = 0,0001$).

Заключение

Женщины с ВПХ и ПР старше пациенток с ВПХ и срочными родами ($P(U)_{1A-1B} = 0,027$).

Многоплодная беременность у женщин с ВПХ повышает шанс развития ПР в 17,5 раза ($OR_{1A-1B} = 17,5$; $p = 0,033$).

Факторами риска развития ПР у женщин с ВПХ являются: концентрация ЩФ в крови > 499 Ед/л ($AUC = 0,801$; $p = 0,008$), а при

бессимптомном течении ВПХ — > 488 Ед/л (AUC = 0,962; $p = 0,0001$); значение коэффициента де Ритиса $\leq 0,49$ (AUC = 0,757; $p = 0,005$).

К предикторам МООВ можно отнести: повторное развитие ВПХ у женщин при последующих беременностях ($2p(F)_{2A-2B} = 0,046$); концентрацию ЖК в сыворотке крови > 14 мкмоль/л (AUC = 0,718; $p = 0,043$); уровень общего билирубина в крови > 13 мкмоль/л (AUC = 0,773; $p = 0,007$); активность ЩФ > 484 Ед/л

(AUC = 0,728; $p = 0,033$); концентрацию креатинина в крови при бессимптомном течении ВПХ ≤ 60 мкмоль/л (AUC = 0,930; $p = 0,0001$).

Развитие РДС у детей, рожденных женщинами с ВПХ, ассоциируется с более низкой концентрацией общего белка в сыворотке крови, а концентрация общего белка ≤ 78 г/л у пациенток с бессимптомной формой ВПХ позволяет прогнозировать данное осложнение раннего неонатального периода (AUC = 0,852; $p = 0,0001$).

Список литературы

1. Полунина ТЕ, Тазитдинов РХ. Внутривнутрипеченочный холестаза беременных. *Терапия*. 2020;1:85-95. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.1.85-95>
2. Бик-Мухаметова ЯИ, Захаренкова ТН. Факторы риска внутривнутрипеченочного холестаза беременных. В: Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 26-й итоговой науч. сессии ГомГМУ, Гомель, 3–4 ноября 2016 года. 2017:85-88.
3. Успенская ЮБ, Шептулин АА. Клиника, диагностика и лечение внутривнутрипеченочного холестаза беременных. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):96-101.
4. Успенская ЮБ. Современное состояние проблемы холестаза беременных. Проблемы женского здоровья. 2013;8(3):70-76. [дата обращения 2022 март 18]. Режим доступа: http://gzrf.ru/com_publish/file/journal260.pdf
5. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(17):2049-2066. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2049>
6. Zhang Y, Li F, Wang Y, Pitre A, Fang Zh, Frank MW, Calabrese C, Krausz KW, Neale G, Frase Sh, Vogel P, Rock ChO, Gonzalez FJ, Schuetza JD. Maternal bile acid transporter deficiency promotes neonatal demise. *Nat Commun*. 2015;6:81-86. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms9186>
7. Ozkan S, Ceylan Y, Veli Ozkan O, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7134-7141. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i23.7134>
8. Turunen K, Sumanen M, Haukilahti R-L, Kirkinen P, Mattila K. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis. *Scand J Prim Health Care*. 2010;28(2):102-107. DOI: <https://dx.doi.org/10.3109/02813431003784001>
9. Herraes E, Lozano E, Poli E, Keitel V, De Luca D, Williamson C, Marin J, Macias RI. Role of macrophages in bile acid-induced inflammatory response of fetal lung during maternal cholestasis. *Journal of Molecular Medicine*. 2014;4:359-372. DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s00109-013-1106-1>
10. Rodríguez M, Moreno J, Márquez R, Eltit R, Martínez F, Sepúlveda-Martínez A, Parra-Cordero M. Increased PR Interval in Fetuses of Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2016;4:298-302. DOI: <https://doi.org/10.1159/000444297>
11. Laura N, Vargas J. Bull Serum Bile Acids in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Not just a Diagnostic test. *Hepatology*. 2014;59(4):1220-1202.
12. Козлов ПВ, Самсонова ИВ. Внутривнутрипеченочный холестаза беременных. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(4):274-279.
13. Cui D, Zhong Y, Zhang L, Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(9):1411-1420. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.13399>
14. Marschall H-U. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(10):1273-1279. DOI: <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1083857>
15. Zhang Y, Lu L, Victor DW, Xin Y, Xuan S. Ursodeoxycholic Acid and S-adenosylmethionine for the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Hepat Mon*. 2016;16(8):e38558. DOI: <https://doi.org/10.5812/hepatmon.38558>

References

1. Polunina TE, Tazitdinov RH. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Therapy*. 2020;1:85-95. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.1.85-95>
2. Bik-Mukhametova Yal, Zakharenkova TN. Risk factors of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: Actual problems of medicine: Coll. scientific Artic. Rep. scientific-practical conf and 26th final scientific session GomGSMU, Gomel, November 3–4, 2016. 2017:85-88. (In Russ.).
3. Uspenskaya YuB, Sheptulin AA. Clinic, diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2017;27(4):96-101. (In Russ.).
4. Uspenskaya YuB. The current state of the problem of cholestasis in pregnant women. *Problems of women's health*. 2013;8(3):70-76. [date of access 2022 March 18]. Available from: http://gzrf.ru/com_publish/file/journal260.pdf (In Russ.).
5. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(17):2049-2066. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2049>
6. Zhang Y, Li F, Wang Y, Pitre A, Fang Zh, Frank MW, Calabrese C, Krausz KW, Neale G, Frase Sh, Vogel P, Rock ChO, Gonzalez FJ, Schuetza JD. Maternal bile acid transporter deficiency promotes neonatal demise. *1 Nat Commun*. 2015;6:81-86. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms9186>
7. Ozkan S, Ceylan Y, Veli Ozkan O, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7134-7141. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i23.7134>
8. Turunen K, Sumanen M, Haukilahti R-L, Kirkinen P, Mattila K. Good pregnancy outcome despite intrahepatic

cholestasis. *Scand J Prim Health Care*. 2010;28(2):102-107.

DOI: <https://dx.doi.org/10.3109/02813431003784001>

9. Herraes E, Lozano E, Poli E, Keitel V, De Luca D, Williamson C, Marin J, Macias RI. Role of macrophages in bile acid-induced inflammatory response of fetal lung during maternal cholestasis. *Journal of Molecular Medicine*. 2014;4:359-372.

DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s00109-013-1106-1>

10. Rodríguez M, Moreno J, Márquez R, Eltit R, Martínez F, Sepúlveda-Martínez A, Parra-Cordero M. Increased PR Interval in Fetuses of Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2016;4:298-302.

DOI: <https://doi.org/10.1159/000444297>

11. Laura N, Vargas J. Bull Serum Bile Acids in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Not just a Diagnostic test. *Hepatology*. 2014;59(4):1220-1202.

12. Kozlov PV, Samsonova IV. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(4):274-279.

13. Cui D, Zhong Y, Zhang L, Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(9):1411-1420.

DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.13399>

14. Marschall H-U. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(10):1273-1279.

DOI: <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1083857>

15. Zhang Y, Lu L, Victor DW, Xin Y, Xuan S. Ursodeoxycholic Acid and S-adenosylmethionine for the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Hepat Mon*. 2016;16(8):e38558.

DOI: <https://doi.org/10.5812/hepatmon.38558>

Информация об авторах / Information about the authors

Бик-Мухаметова Янина Игоревна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6134-4275>

e-mail: yaninaBM@rambler.ru

Захаренкова Татьяна Николаевна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0718-8881>

e-mail: tera03@yandex.by

Yanina I. Bik-Mukhametova, Assistant Lecturer at the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6134-4275>

e-mail: yaninaBM@rambler.ru

Tatsiana N. Zakharenkova, PhD (Med), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0718-8881>

e-mail: tera03@yandex.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Бик-Мухаметова Янина Игоревна

e-mail: yaninaBM@rambler.ru

Yanina I. Bik-Mukhametova

e-mail: yaninaBM@rambler.ru

Поступила в редакцию / Received 23.02.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 18.03.2022

Принята к публикации / Revised 21.06.2022