

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

mgr Jolanta Parafiniuk

**Analiza przebiegu ciąży i porodu u kobiet  
z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych**

Rozprawa na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych  
i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Łódź 2023

**PROMOTOR**

Prof. dr hab. n. med. Przemysław Oszukowski

**PROMOTOR POMOCNICZY**

Dr n. med. Agnieszka Pięta – Dolińska

Serdeczne podziękowania za inspirację, cenne uwagi, i pomoc przy realizacji tej pracy pragnę złożyć moim **Promotorom**  
**Panu Profesorowi Przemysławowi Oszukowskiemu**  
**i Pani Doktor Agnieszce Pięcie- Dolińskiej.**

Słowa szczególnej wdzięczności kieruję  
do mojego **męża Michała i córki Aleksandry,**  
dziękuję za zrozumienie i cierpliwość.

## Spis treści

1.	WYKAZ ZASTOSOWANYCH SKRÓTÓW .....	1
2.	WSTĘP .....	3
2.1.	KWASY ŻÓLCIOWE, JAKO MARKER CHOLESTAZY WEWNĄTRZWĄTROBOWEJ.....	4
2.2.	EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA WEWNĄTRZWĄTROBOWEJ CHOLESTAZY CIĘŻARNYCH .....	9
2.3.	ETIOLOGIA I PATOGENEZA WEWNĄTRZWĄTROBOWEJ CHOLESTAZY CIĘŻARNYCH...	12
2.3.1.	CZYNNIKI HORMONALNE.....	13
2.3.2.	CZYNNIKI GENETYCZNE.....	15
2.3.3.	WPLYW CZYNNIKÓW ŚRODOWISKOWYCH.....	17
2.3.4.	WPLYW CZYNNIKÓW INFEKCYJNYCH I IMMUNOLOGICZNYCH .....	17
2.4.	DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA W WEWNĄTRZWĄTROBOWEJ CHOLESTAZIE CIĘŻARNYCH .....	18
2.5.	OBRAZ KLINICZNY WEWNĄTRZWĄTROBOWEJ CHOLESTAZY CIĘŻARNYCH .....	21
2.5.1.	WPLYW KWASÓW ŻÓLCIOWYCH NA FUNKCJE ŁOŻYSKA .....	25
2.6.	WPLYW CHOLESTAZY WEWNĄTRZWĄTROBOWEJ U KOBIET NA OKRES ADAPTACYJNY NOWORODKÓW .....	26
2.7.	POSTĘPOWANIE W ROZPOZNANEJ CHOLESTAZIE CIĄŻOWEJ.....	28
2.7.1.	FARMAKOTERAPIA W WEWNĄTRZWĄTROBOWEJ CHOLESTAZIE CIĘŻARNYCH .....	30
2.7.2.	MONITOROWANIE STANU PŁODU U KOBIET Z WEWNĄTRZWĄTROBOWĄ CHOLESTAZĄ CIĘŻARNYCH .....	32
3.	METODOLOGIA BADANIA WŁASNEGO.....	35
3.1.	CEL PRACY, PROBLEMY I HIPOTEZY BADAWCZE.....	35
3.2.	MATERIAŁ I METODY BADANIA .....	36
3.2.1.	ZMIENNE BADAWCZE .....	37
3.2.2.	KRYTERIA WŁĄCZENIA DO BADANEJ PRÓBY .....	37
3.2.3.	CHARAKTERYSTYKA BADANEJ PRÓBY .....	38
3.2.4.	NARZĘDZIA BADAWCZE .....	39
3.2.5.	METODY STATYSTYCZNE .....	41
4.	WYNIKI BADANIA WŁASNEGO .....	43
4.1.	ZMIENNE LABORATORYJNE W BADANEJ PRÓBIE KOBIET Z CHOLESTAZĄ WEWNĄTRZWĄTROBOWĄ I W GRUPIE KONTROLNEJ .....	43
4.1.1.	STĘŻENIE KWASÓW ŻÓLCIOWYCH W BADANEJ PRÓBIE KOBIET.....	43

4.1.2.	PARAMETRY LABORATORYJNE KOBIET WEDŁUG STOPNIA CHOLESTAZY .....	51
4.2.	ZMIENNE SOCJO-DEMOGRAFICZNE, KLINICZNE I ZACHOWANIA ZDROWOTNE W BADANEJ PRÓBIE KOBIET Z CHOLESTAZĄ WEWNĄTRZĄTROBOWĄ I W GRUPIE KONTROLNEJ.....	68
4.3.	ZMIENNE LABORATORYJNE OKRESU ADAPTACYJNEGO U NOWORODKÓW MATEK Z CHOLESTAZĄ WEWNĄTRZĄTROBOWĄ I W GRUPIE KONTROLNEJ .....	84
4.4.	ZMIENNE KLINICZNE OKRESU ADAPTACYJNEGO U NOWORODKÓW MATEK Z CHOLESTAZĄ WEWNĄTRZĄTROBOWĄ I W GRUPIE KONTROLNEJ .....	88
5.	DYSKUSJA .....	100
6.	WNIOSKI.....	110
7.	STRESZCZENIE .....	111
8.	ABSTRAKT .....	113
9.	SPIS TABEL .....	116
10.	SPIS RYSUNKÓW .....	118
11.	PIŚMIENNICTWO.....	119

## 1. Wykaz zastosowanych skrótów

<b>ABCB4</b>	- 4 transporter ABC podrodziny B ( <i>ang. Multidrug resistance protein-3</i> )
<b>ABCB11</b>	- 11 transporter ABC podrodziny B
<b>ALAT</b>	- Aminotransferaza alaninowa
<b>ASPAT</b>	- Aminotransferaza asparaginianowa
<b>ATP</b>	- Adenozynotrójfosforan
<b>BAS (BA)</b>	- Kwasy żółciowe ( <i>ang. Bile Acids</i> )
<b>BRIC</b>	- Łagodna nawracająca cholestaza wewnątrzwątrobowa ( <i>ang. Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis</i> )
<b>CA</b>	- Kwas cholowy ( <i>ang. Cholic Acid</i> )
<b>CDCA</b>	- Kwas chenodeoksycholowy ( <i>ang. Chenodeoxycholic Acid</i> )
<b>FIC1</b>	- aPtype ATPasa, białko transportujące aminofosfolipidy
<b>FZ</b>	- Fosfataza zasadowa
<b>GGTP, <math>\gamma</math> - GT-</b>	gammaglutamylotranspeptydaza
<b>HCO3</b>	- Jony wodorowęglanowe
<b>ICP</b>	- Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych ( <i>ang. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy</i> )
<b>IVH</b>	- Krwawienie śródmózgowe ( <i>ang. Intraventricular Haemorrhage</i> )
<b>KTG</b>	- Kardiotokografia płodowa
<b>LPAC</b>	- Kamica żółciowa z mutacją genu ABCB4 (niska zawartość fosfolipidów) ( <i>ang. Low phospholipid associated cholelithiasis</i> )
<b>MRPS</b>	- Białka transportowe hepatocytów ( <i>ang. Multidrug Resistance Associated Protein</i> )
<b>MDR3</b>	- Białko transportowe hepatocytów
<b>MRP2</b>	- Białko oporności wielolekowej ( <i>ang. Multidrug Resistance Related Protein 2</i> )
<b>PFIC</b>	- Rodzinna postępująca cholestaza wewnątrzwątrobowa ( <i>ang. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis</i> )

<b>PFIC-3</b>	- Rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową typu 3 (ang. <i>Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis type 3,</i> )
<b>TBA</b>	- Kwasy żółciowe
<b>UDCA</b>	- Kwas ursodeoksycholowy
<b>UPF</b>	- Przepływ krwi w ludzkim układzie maciczno-łożyskowo-płodowym
<b>WZW</b>	- Wirusowe zapalenie wątroby
<b>WBC</b>	- Liczba białych krwinek

## 2. Wstęp

Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych – ICP (Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy) jest swoistą dla okresu ciąży, odwracalną formą cholestazy, której objawy pojawiają się zwykle w III trymestrze i samoistnie ustępują po porodzie. Istnieją publikacje, które podają, że cholestaza ciążowa rozpoznawana jest również w 25% w II i 10% w I trymestrze ciąży [1, 2, 3].

Jest to stan specyficzny dla okresu ciąży, który ustępuje stosunkowo szybko i samoistnie po jej zakończeniu, ale może nawracać w kolejnych ciążach (do 90% kolejnych ciąż), często z bardziej intensywnym przebiegiem. Niektórzy badacze twierdzą, że w kolejnych ciążach prawdopodobieństwo wystąpienia sięga 70 %, a jeszcze inni autorzy uważają, że prawdopodobieństwo nawrotu cholestazy wewnątrzwątrobowej podczas kolejnej ciąży wynosi około 60% [1, 4, 5, 6, 7]. Pierwsze wzmianki o chorobie pochodzą sprzed ponad 100 lat.

W 1883 roku przypadek świądu skóry i jawnej żółtaczki, pojawił się w ciąży i ustąpił wkrótce po porodzie. Opisany został przez Ahfeld'a, jednak aż do połowy lat 50 - tych ubiegłego stulecia choroby nie nazwano i lekceważono jej przypadki. Dopiero Eppinger dokładniej opisał tą nieprawidłowość w 1937 roku. W 1954 roku dokładny opis klinicznego przebiegu choroby oraz towarzyszących jej zmian biochemicznych i histologicznych przedstawili klinicyści skandynawscy (Svanborg i wsp.). W 1961 roku pierwszy artykuł dotyczący wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych ukazał się w Polsce. Od 1967 roku obowiązuje wprowadzona przez Haemmerlieg'o nazwa choroby [1, 8].

Uważa się, że w patogenezie choroby biorą udział zarówno czynniki hormonalne, genetyczne jak i środowiskowe, których mechanizm działania pozostaje nadal przedmiotem badań. Rokowanie dla matki jest pomyślne, a sam przebieg choroby względnie łagodny. Dominującym podmiotowym objawem jest świąd skóry, któremu w przypadkach o cięższym przebiegu towarzyszyć może jawna żółtaczka o niewielkim nasileniu oraz zaburzone wchłanianie tłuszczów [1, 4].

Ze względu na złożone interakcje między matką a płodem w metabolizmie i przezłożyskowym transporcie kwasów żółciowych, cholestaza wewnątrzwątrobowa ciężarnych zalicza się do chorób matczyno - płodowych. Ma zwykle łagodny przebieg u kobiet w ciąży, ale może być śmiertelna dla płodu, prowadząc do licznych powikłań, w tym śmierci wewnątrzmacicznej. Warto podkreślić, że cała diagnostyka i leczenie cholestazy wewnątrzwątrobowej w czasie ciąży opiera się przede wszystkim na ocenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi ciężarnej. Ważne jest ujednoczenie kryteriów rozpoznania, a także zaleceń postępowania w zależności od poziomu kwasów żółciowych. Patogeneza choroby nie jest znana, ale prawdopodobnie wiąże się z genetyczną nadwrażliwością na estrogeny lub ich metabolity. Mutacje czy polimorfizmy niektórych białek transportowych wątroby mogą przyczyniać się do rozwoju lub nasilenia choroby. Leczenie koncentruje się głównie na zmniejszeniu objawów u matki oraz zapewnieniu optymalnego postępowania położniczego w celu zapobiegania powikłaniom u płodu. Udowodniono, że jedynie stosowanie kwasu ursodezoksycholowego jest skuteczne i powinno być rozważane przede wszystkim u pacjentek z nasilonym świądem lub powikłaniami w poprzednich ciążach [9, 10, 11].

Cholestaza wewnątrzwątrobowa jest nierzadkim schorzeniem występującym w ciąży, ale nadal stanowi wyzwanie w opiece okołoporodowej. Niestety w praktyce klinicznej w dalszym ciągu w mniejszym stopniu poświęca się uwagę na jej pozasomatyczne następstwa. Personel medyczny kierując się holistyczną koncepcją zdrowia, powinien skupiać się na działaniach prowadzących zarówno do poprawy zdrowia, zapobiegania negatywnym następstwom choroby, ale także do poprawy jakości życia kobiet [12].

## **2.1. Kwasy żółciowe, jako marker cholestazy wewnątrzwątrobowej**

Do jednej z podstawowych czynności wątroby należy wytwarzanie i wydzielanie żółci niezbędnej w procesach trawiennych. W skład żółci wchodzi: woda (89-97%) oraz składniki stałe, wśród których 64% stanowią kwasy żółciowe (BAS, ang. bile acids). Organizm dorosłego człowieka charakteryzuje się obecnością licznych substancji endogennych, w tym barwników żółciowych (bilirubina, biliwerdyna), kwasów

---



żółciowych oraz niezliczonych substancji ksenobiotycznych. Wszystkie te substancje są przekształcane i eliminowane głównie przez układ wątrobowo - żółciowy [13].

Całkowita pula kwasów żółciowych jest sumą stężenia wszystkich kwasów żółciowych produkowanych w organizmie człowieka, w tym: kwasu cholowego, kwasu chenodeoksycholowego, kwasu dezoksycholowego, kwasu ursodeoksycholowego, kwasu lithocholowego i kwasu hyodeoksycholowy. Pierwotne kwasy żółciowe, CA (ang. Cholic Acid) i CDCA (ang. Chenodeoxycholic Acid) są najbardziej skoncentrowane w surowicy krwi, podczas gdy pozostałe drugorzędowe i trzeciorzędowe kwasy żółciowe występują w bardzo małych ilościach zarówno u osób zdrowych, jak i u kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych. Kwasy żółciowe, są rozpuszczalnymi w wodzie kwasami organicznymi o właściwościach detergentowych odpowiedzialnymi za przyswajanie, transport i wydalanie tłuszczów w organizmie człowieka. Kwasy żółciowe są syntetyzowane w wątrobie, jako końcowy produkt rozkładu endogenego cholesterolu. W ich biosyntezie bierze udział 17 enzymów. W ciągu doby u dorosłego człowieka około 500 mg cholesterolu ulega przemianie do kwasów żółciowych [14, 15].

Kwasy żółciowe nie tylko warunkują prawidłowe trawienie i wchłanianie lipidów oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, ale wywierają także istotny wpływ na funkcje motoryczne, sensoryczne i sekrecyjne jelit, przepuszczalność bariery jelitowej oraz na regulację odpowiedzi zapalnej. Wyniki najnowszych badań wskazują na złożone interakcje między kwasami żółciowymi, a mikroflorą jelitową. Ponadto kwasy żółciowe pełnią funkcję cząsteczek sygnałowych regulujących aktywność szlaków metabolicznych lipidów i glukozy oraz są ligandami (cząsteczkami) czynników transkrypcyjnych. Czynniki genetyczne związane z regulacją syntezy, transportu oraz działania kwasów żółciowych mogą istotnie wpływać na funkcje przewodu pokarmowego [16].

Zarówno pierwotne jak i wtórne kwasy żółciowe powstają na drodze syntezy z endogenego cholesterolu, której tempo ze względu na ich wysoką toksyczność wobec hepatocytów, podlega ścisłej regulacji wewnątrz komórki wątrobowej opartej na mechanizmie sprzężenia ujemnego pomiędzy dostępnym do syntezy cholesterolem, a ilością kwasów żółciowych docierających cyklicznie z krążenia jelitowo -

wątrobowego. Cząsteczki kwasów żółciowych są dwubiegunowe. Strona polarna, zwana głową, zawiera grupy hydroksylowe, grupy wodorotlenowe. Hydrofobowa strona niepolarna, bez grup hydroksylowych, nazywana jest ogonem. Dzięki takiej budowie kwasy żółciowe tworzą micelle z tłuszczami i cholesterolem mogące utrzymać się w środowisku wodnym. Przed ich wydaleniem do kanalików żółciowych, po koniugacji z aminokwasami, glicyną i tauryną w stosunku 3:1, dzięki której stają się lepiej rozpuszczalne w wodzie, tworzą one odpowiednie sole. Wydzielone do żółci a następnie magazynowane w pęcherzyku żółciowym, zostają uwolnione do przewodu pokarmowego za sprawą cholecystokinin powodujących skurcz pęcherzyka rozpoczynając cykl krążenia jelitowo – wątrobowego. Kwasy żółciowe ułatwiają proces trawienia i wchłaniania lipidów pokarmowych. Pod wpływem enzymów bakteryjnych w jelitach, głównie w jelicie grubym z pierwotnych kwasów żółciowych powstają wtórne kwasy żółciowe [14].

Kwasy żółciowe dzielimy na:

- pierwotne – syntezowane w wątrobie z cholesterolu, kwas cholowy (CA) i chenodeoksycholowy (CDCA),
- wtórne – syntezowane z pierwotnych kwasów żółciowych pod wpływem flory bakteryjnej jelit, kwas deoksycholowy i litocholowy, kwas ursodeoksycholowy – UDCA syntetyzowany jest u człowieka w ilościach śladowych, przez niektórych autorów zaliczany do trzeciorzędowych kwasów żółciowych. Zaburzenia w wytwarzaniu i wydzielaniu żółci prowadzące do nagromadzenia w hepatocytach i w surowicy krwi jej podstawowych składników: kwasów żółciowych i bilirubiny, określa się mianem cholestazy [14, 17, 18].

Klasycznie dzielimy cholestazę, ze względu na jej przyczyny, na wewnątrzwątrobową i zewnątrzwątrobową. Cholestaza wewnątrzwątrobowa może być spowodowana zaburzeniami formowania i przepływu żółci związanymi z defektami genetycznymi lub uszkodzeniami hepatocytu na tle zapalnym, nowotworowym, lub toksycznym (m.in. leki, alkohol). Zaburzenie przepływu w drogach żółciowych powyżej wnęki wątroby (duktopenia) również jest klasyfikowane, jako cholestaza

---

wewnątrzwątrobowa. Cholestaza zewnątrzwątrobowa występuje najczęściej w wyniku mechanicznego utrudnienia w odpływie żółci w wyniku kamicy żółciowej, zmian nowotworowych i zarostowych przewodów żółciowych, lub ucisku z zewnątrz (m.in. nowotwory trzustki). W jelicie krętym zarówno pierwotne jak i wtórne kwasy żółciowe ulegają resorpcji by wraz z krwią żyły wrotnej dotrzeć do bieguna naczyniowego hepatocyta. Tam wychwycone przez komórkę i przez nią przetransportowane zostają ponownie, jako składnik żółci, wydalone do kanalików żółciowych [17, 18].

Sprawne krążenie jelitowo - wątrobowe pozwala na odzyskanie około 95% kwasów żółciowych, a jedynie ~ 0,5 g (utraconych głównie z kałem), w celu uzupełnienia ich ogólnej puli, syntetyzowanych jest ponownie w hepatocytach. Niewielka ilość kwasów żółciowych dostaje się drogą dyfuzji do krwi, podlega filtracji w nerkach, częściowej absorpcji a pozostała ilość zostaje wydalona z moczem. 80% ogólnej puli ustrojowej stanowią pierwotne kwasy żółciowe w proporcji kwas cholowy/kwas chenodeoksycholowy <1,5. Sprzężony kwas deoksycholowy stanowi około 10%, a kwas litholowy występuje w śladowych ilościach (prawie w całości wydalany z kałem). W pochłanianiu, generowaniu przepływu i wydalaniu składników żółci, w tym kwasów żółciowych, kluczową rolę odgrywają białka transportowe (carrier proteins). Funkcjonujące prawidłowo zapewniają homeostazę pomiędzy kwasami żółciowymi a cholesterolem [17, 18].

Biorąc pod uwagę fizjologię kwasów żółciowych w życiu płodowym a transport przez łożysko, to wątroba płodu zdolna jest do syntezy kwasów żółciowych. Ich eliminacja z wątroby płodu w sposób zabezpieczający przed akumulacją w ilościach toksycznych dla komórki wątrobowej odbywa się na drodze: wątroba płodu, przez łożysko i następnie do wątroby matki. W polegającym przede wszystkim na dyfuzji ułatwionym transporcie kwasów żółciowych przez łożysko, rolę nośników (carriers) pełnią białka transportowe te same, które odpowiedzialne są za wychwyt i transport kwasów żółciowych przez błony komórkowe zarówno maczyny jak i płodowych hepatocytów [19].

Czynnościowo pasaż kwasów żółciowych przez łożysko oparty jest na jonowymiennych, częściowo zależnych od adenozynotrójfosforanu (ATP), układach transportowych. Obejmuje on wymianę anionów kwasów żółciowych na jony wodorowęglanowe ( $\text{HCO}_3^-$ ) zgodnie z gradientem dla kierunku od matki do płodu dla  $\text{HCO}_3^-$  (płodowa powierzchnia łożyska). Selektyny charakter aktywności tej wymiany w stosunku do różnych cząsteczek kwasów żółciowych decyduje o zachowaniu różnicy w ich kompozycji pomiędzy pulą matczyną i płodową. W części matczynej trofoblasteru, aniony płodowych kwasów żółciowych zostają wymienione na jony hydroksylowe lub niejonizowane, usuwane są z jego komórki do krążenia matczynego przy udziale adenozynotrójfosforanu (ATP), zależnych białek transportowych hepatocytów (MRPS) [19, 20].

W przebiegu ciąży fizjologicznej stężenia kwasów żółciowych w przedziale płodowym przewyższają stężenia we krwi matki (2 – 3-krotnie, porównując z surowicą krwi pępowinowej noworodków urodzonych w terminie porodu). Przeważają pierwotne kwasy żółciowe a kwas chenodeoksycholowy jest kwasem dominującym u płodu w proporcji CA/CDCA < 1 [18, 21].

Różnica stężeń kwasów żółciowych pomiędzy przedziałem matczynym i płodowym, sprzyjająca ich pasażowi w kierunku matki, utrzymywana jest dzięki barierze łożyskowej. Także organizm ciężarnej, zwiększając ich wydalanie z moczem, przyczynia się do jej zachowania poprzez obniżenie ich stężeń we krwi. Płód również eliminuje kwasy żółciowe z moczem, jednak pozostają one w środowisku płodowym. Wydalane do płynu owodniowego są absorbowane przez płód ponownie podczas połykania [20].

Stężenie kwasów żółciowych na czczo jest czułym wskaźnikiem choroby wątroby. Poposiłkowa ocena poziomu kwasów żółciowych charakteryzowała się większą czułością diagnostyczną, natomiast oznaczanie kwasów żółciowych na czczo charakteryzowało się większą swoistością [22, 23, 24, 25].

## **2.2. Epidemiologia i czynniki ryzyka wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych**

Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych jest związana z ciążowym zaburzeniem czynności wątroby charakteryzującym się świądem przy podwyższonym stężeniu kwasów żółciowych w surowicy. Jest to najczęstsza choroba wątroby występująca wyłącznie w okresie ciąży [9, 26].

Definicją „cholestaza” (zastój żółci) określamy zaburzenia w tworzeniu lub przepływie żółci na jakimkolwiek odcinku, od jej powstania w hepatocycie, aż do ujścia dróg żółciowych w dwunastnicy. Powyższa definicja nie precyzuje, ani etiologii, ani patomechanizmu tego powikłania (przyczyny niejednolite i złożone). Najczęściej zespoły cholestatyczne klasyfikuje się według lokalizacji czynnika sprawczego. Wyróżnia się cholestazę: komórkowo-wątrobową, kanalikową, przewodzikową, przewodową (wszystkie te rodzaje mieszczą się w kategorii cholestazy wewnątrzwątrobowej) i cholestazę zewnątrzwątrobową spowodowaną przyczynami zlokalizowanymi w określonym pozawątrobowym odcinku dróg żółciowych. Cholestaza ciężarnych stanowi klasyczny przykład cholestazy wewnątrzwątrobowej, gdzie dochodzi do zaburzeń w przemieszczeniu składników żółci od podstawnobocznej części hepatocyta do jego bieguna kanalikowego (żółciowego). Różne związki (hormony, cytokiny, leki, endotoksyny) mogą powodować zaburzenia transportu w hepatocycie, zaburzać transport śródkomórkowy i zwiększać przepuszczalność złącz międzykomórkowych, czego efektem jest pojawienie się składników żółci we krwi obwodowej, co stanowi istotę choroby [27].

Częstość występowania cholestazy wewnątrzwątrobowej ciężarnych jest bardzo zróżnicowana. Wśród grup etnicznych różnych geograficznych regionów, prawdopodobnie odzwierciedla różnice genetyczne i środowiskowe. Cholestaza wewnątrzwątrobowa występuje najczęściej w Ameryce Południowej i Północnej, u kobiet z ciążą wielopłodową, zaawansowanym wiekiem matki, poczęciem po zapłodnieniu in vitro, zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C oraz rodzinną historią cholestazy w ciąży. Wiadomo również, że wewnątrzwątrobowa cholestaza

ciężarnych ma występowanie sezonowe ze zwiększoną zachorowalnością w okresie zimowych miesięcy [9]. Cholestaza wewnątrzwątrobowa występuje częściej w miesiącach zimowych w Finlandii, Szwecji, Chile i Portugalii [28, 29].

Polska należy do krajów o średniej zachorowalności (ponad 100 przypadków na 10 000 ciąż) [1, 30, 31].

Szacuje się, że częstość występowania cholestazy wewnątrzwątrobowej ciężarnych wynosi 1,5%, ale opiera się to na nielicznych badaniach na małej populacji. Część autorów wskazuje, że wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych występuje częściej niż wynika to z doniesień. Mimo, że nie odnotowuje się śmiertelności matek, choroba wiąże się z dyskomfortem, brakiem snu i zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwotoku poporodowego. Wyniki płodowe są zmienne i zależą od ciężkości przebiegu choroby. Do tej pory nieznanym jest najlepszy sposób przewidywania dobrostanu płodu, ale jak wskazują badania pogarszający się stan biochemiczny ma negatywną wartość predykcyjną [32]. Współczynnik zachorowalności wzrasta wraz z wiekiem i liczbą ciąż [33].

Częstość występowania cholestazy w Stanach Zjednoczonych waha się od 0,32% w populacjach z przewagą rasy białej, do 5,6% w populacji z przewagą rasy Latynoskiej [26]. Na całym świecie najwyższą częstość występowania stwierdza się w regionie Mapuche, etnicznych Indian Ameryki Południowej, zamieszkujących południowo – centralne obszary Chile, u których zdiagnozowano cholestazę. Komplikuje ona ponad 27% ciąż. Ostatnie doniesienia świadczą o tym, że zachorowanie zmniejszyło się do około 1,5–4%. Przyczyny tego spadku są niejasne, ale nie wydają się odzwierciedlać zmieniających się kryteriów diagnostycznych, które stały się bardziej wszechstronne w ostatnich badaniach. Wcześniejsze badania powszechnie wykorzystywały żółtaczkę do diagnozowania cholestazy wewnątrzwątrobowej ciężarnych, jednak ostatnio wykorzystuje się nieprawidłowości w czynności wątroby. Autorzy uznają, że spadek jest spowodowany zmianami czynników środowiskowych [34, 35].

Wśród rasy kaukaskiej Europy i Ameryki Północnej, oraz w Australii, cholestaza wewnątrzwątrobowa ciężarnych komplikuje niewielki odsetek ciąż (0,5-1,8%). Ogólnie

w Europie zapadalność na cholestazę wewnątrzwątrobową waha się od 0,5% do 1,5% przy najwyższym poziomie w Skandynawii. Wśród mieszkańców Wielkiej Brytanii pochodzących z Pakistanu lub Indii, cholestaza ciężarnych jest rozpoznawana częściej niż wśród rasy kaukaskiej (1,24-1,46%) [36, 37].

Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych wiąże się z niekorzystnymi skutkami u noworodków, takimi jak poród przedwczesny, zielony płyn owodniowy, zespół niewydolności oddechowej noworodków i poród martwego płodu [10, 38].

Jako czynniki ryzyka wymienia się:

- obciążony wywiad rodzinny ( I<sup>o</sup> pokrewieństwa – matka, siostra ciężarnej),
- w wywiadzie objawy o charakterze cholestazy pojawiające się w trakcie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych,
- stosowanie preparatów progesteronu w ciąży zagrożonej poronieniem lub porodem przedwczesnym,
- ciążę powikłaną cholestazą ciążową w wywiadzie [30].

Wyższą częstość występowania obserwuje się w ciążach bliźniaczych (20%-22%) [30, 39, 40], oraz w przypadku rozrodu wspomaganego, np. zapłodnienie pozaustrojowe (In VITRO) (2,7% vs 0,7%) [41].

Istnieją również badania wskazujące, że cholestaza występuje częściej u kobiet w wieku powyżej 35 roku życia [30, 42]. Częściej także obserwuje się występowanie kamieni żółciowych zarówno u kobiet dotkniętych chorobą, jak i ich rodzin [43, 44]. Stwierdzono, że seropozytywność wirusa zapalenia wątroby typu C jest czynnikiem ryzyka cholestazy wewnątrzwątrobowej ciężarnych i może być związana z wczesnym początkiem choroby [45, 46]. Sugerowano także, że kobiety z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych mają dłużej trwające i cięższe niepowściągliwe wymioty ciężarnych oraz wyższe wskaźniki nadwrażliwości na leki [30, 47].

### **2.3. Etiologia i patogeneza wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych**

Etiologia wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych pozostaje nadal niewyjaśniona. W dostępnej literaturze istnieje zgodność, co do jej złożoności, udziału zarówno czynników hormonalnych i predyspozycji genetycznych jak i trudno uchwytnych uwarunkowań środowiskowych [1].

Wydaje się, że czynniki genetyczne nie są przyczyną choroby, ale mogą sprzyjać jej występowaniu. Poziomy kwasów żółciowych  $> 40 \mu\text{mol/l}$  są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych [38, 48].

Niedawny przegląd systematyczny wykazał, że ryzyko urodzenia martwego płodu znacznie wzrasta tylko w przypadku ciężkiej cholestazy, przy poziomie kwasów żółciowych  $\geq 100 \mu\text{mol/l}$  [10].

Zarówno Society for Maternal Fetal Medicine, jak i American College of Obstetricians and Gynecologists zalecają poród w 36 tygodniu ciąży dla pacjentek z poziomem kwasów żółciowych  $\geq 100 \mu\text{mol/l}$  oraz między 36 a 39 tygodniem ciąży dla pacjentek z poziomem kwasów żółciowych  $< 100 \mu\text{mol/l}$  [49].

Zwiększone wskaźniki ciężkiej cholestazy wewnątrzwątrobowej ciężarnych u kobiet z cukrzycą ciążową i przedciążową są zgodne z aktualnym piśmiennictwem dotyczącym kwasów żółciowych u kobiet z cukrzycą poza ciążą. Badania wykazały wzrost kwasów żółciowych na czczo i po posiłku u kobiet z opornością na insulinę [50].

Wydaje się, że kwasy żółciowe odgrywają kluczową rolę w glukoneogenezie, wydzielaniu insuliny, wrażliwości na insulinę i syntezie glikogenu, a zaburzenia w stężeniu kwasów żółciowych mogą być czynnikiem przyczyniającym się do patogenezy cukrzycy [51, 52, 53, 54].

Dodatkowo cholestaza wewnątrzwątrobowa ciężarnych wiąże się ze wzrostem stężenia glukozy u matki zarówno w warunkach ambulatoryjnych przez ciągłe monitorowanie glikemii, jak i po wykonanych testach tolerancji glukozy. To powiązanie



ma późniejszy wpływ na płód, ponieważ stwierdzono, że masa urodzeniowa noworodków była znacznie wyższa w ciążach z cholestazą ciążową [55].

Częstość występowania cukrzycy ciążowej u kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych występuje u 17,1% w wieloosrodkowym badaniu Liu i in. [56].

Obecnie badacze uważają, że rozpoznanie choroby powinno być stawiane na podstawie nieprawidłowości w wynikach enzymów wątrobowych, ze świadkiem lub bez, u ciężarnej [57, 58, 59].

### **2.3.1. Czynniki hormonalne**

Czynniki hormonalne są skorelowane z okresem największej aktywności łożyskowej estrogenów i progesteronu, czyli III trymestr ciąży, wówczas najczęściej pojawiają się objawy cholestazy wewnątrzwątrobowej ciężarnych nawet do 80% po 30 tygodniu ciąży. Ryzyko rośnie w ciąży mnogiej (5-krotne w ciąży bliźniaczej) charakteryzującej się wyższymi stężeniami tych hormonów. Objawy wewnątrzwątrobowej cholestazy ciążowej były podobne jak w trakcie stosowania antykoncepcji doustnej. Istnieje również wpływ terapii progesteronem na rozwój cholestazy ciążowej w ciąży zagrożonej poronieniem lub porodem przedwczesnym. Objawy ustępują po porodzie, kiedy normalizują się poziomy hormonów. Możliwość indukowania cholestazy egzogennymi estrogenami u zwierząt w celach badawczych, przemawiają za dominującą rolą czynników hormonalnych w patogenezie cholestazy ciążowej [1, 4, 30, 41].

Szacuje się, że istnieją mutacje wewnątrzwątrobowych białek transportowych (MDR3), które uczestniczą w wydzielaniu fosfolipidów do żółci i stanowią one 15% wszystkich przypadków cholestazy wewnątrzwątrobowej ciężarnych [60,61].

Jacquemin i wsp. wykazali, że heterozygotyczność pod względem defektu genu MDR3 (białko transportowe hepatocytów) predysponuje do wystąpienia cholestazy ciążowej. W takim układzie hormony płciowe i ich metabolity mogą modyfikować w ciąży ekspresję MDR3 doprowadzając do upośledzenia czynności układów

transportowych dla wydzielania żółci, co w efekcie może doprowadzić do wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych [61, 62].

Kolejnym białkiem transportowym, którego rola jest podnoszona w patogenezie cholestazy wewnątrzwątrobowej ciężarnych jest białko oporności wielolekowej MRP2 (Multidrug Resistance Related Protein 2). Metabolity hormonów sterydowych poprzez zmianę jego sprawności mogą doprowadzić do zmian w tworzeniu żółci i wydzielaniu bilirubiny [48, 63].

Wiele badań wskazuje na rolę steroidów płciowych w etiopatogenezie cholestazy wewnątrzwątrobowej. Świadczy o tym fakt częstszego jej występowania w ciążach wielopłodowych, pojawienie się cholestazy wewnątrzwątrobowej ciężarnych po stosowaniu doustnych leków antykoncepcyjnych, a także ujawnienie choroby w trzecim trymestrze, gdy stężenia zarówno estrogenów, jak i progesteronu jest najwyższe [1, 39, 64, 65].

Cechą charakterystyczną cholestazy ciążyowej jest zmieniony w jej przebiegu metabolizm progesteronu. Powstaje znacznie więcej wykazujących cholestatyczne właściwości siarczanowych pochodnych pregnandiolu i pregnenolonu. W patogenezie metabolitów progesteronu w cholestazie wewnątrzwątrobowej wydają się odgrywać nawet ważniejszą rolę niż estrogeny. Wczesna obserwacja opisywała rozwój objawów związanych z cholestazą wewnątrzwątrobową po podaniu progesteronu u kobiet z cholestazą ciążyową w wywiadzie. Ostatnie badania wykazały, że leczenie progesteronem w trzecim trymestrze było związane z cholestazą wewnątrzwątrobową ciężarnych. Profil metabolitów progesteronu w osoczu od kobiet z cholestazą ciążyową znacznie się różnił od obserwowanego w prawidłowej ciąży. Dyskutowano, czy zaburzenia można wyjaśnić na podstawie samej cholestazy lub specyficznych zaburzeń redukcyjnego metabolizmu progesteronu lub siarczanowania jego metabolitów. Warto zauważyć, że w ciąży u kobiet z cholestazą powikłaną wirusowym zapaleniem wątroby profil siarczanów steroidów we krwi jest prawidłowy, co sugeruje, że typowy wzór siarczanowych metabolitów progesteronu można przypisać jedynie cholestazie wewnątrzwątrobowej ciężarnych [1].

Uwzględniając sukcesywny wzrost wraz z wiekiem ciążowym stężeń estrogenów i progesteronu oraz ich wpływ na system transportu składników żółci, można przyjąć, że nawet ciąża o przebiegu fizjologicznym sprzyja pojawieniu się cholestazy [31, 66].

Wielu autorów w swoich publikacjach podkreśla, że występowanie u niektórych ciężarnych, składającego się na obraz cholestazy ciążowej, upośledzonego procesu detoksykacji komórki wątrobowej obejmującego wydalanie do żółci produktów inaktywacji żeńskich hormonów steroidowych, uzależnione jest prawdopodobnie od współistniejącej, genetycznie uwarunkowanej nadwrażliwości tkanek na zmiany stężeń tych hormonów [14, 67].

### **2.3.2. Czynniki genetyczne**

Na genetyczne podłoże występowania wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych wskazuje przede wszystkim, dodatni wywiad rodzinny dotyczący nietolerancji doustnych środków antykoncepcyjnych oraz występowanie rodzinne choroby, geograficzne i etniczne zróżnicowanie w ilości zachorowań [1, 67, 68].

W 1998 r odkryto mutacje genów kodujących białka transportowe hepatocytów u pacjentów z wrodzonymi zespołami cholestatycznymi [1].

Wśród czynników genetycznych mutacje rodzinne cholestazy wewnątrzwątrobowej typu 3 ABCB4 (MDR3) dotyczą wydzielania fosfolipidów z żółcią, co można zaobserwować w około 16% wszystkich przypadków cholestazy ciążowej. Fosfolipidy żółciowe są odpowiedzialne za neutralizację detergentowego działania hydrofobowych soli żółciowych poprzez tworzenie mieszanych miceli. Zatem defekty białka ABCB4 mogą prowadzić do cholestazy wewnątrzwątrobowej. Jednak zaburzenia kodowania białka ABCB4 mogą również wystąpić w dziedzicznej kamicy żółciowej związanej z niskimi stężeniami fosfolipidów (LPAC) i cholestazie polekowej [5]. Co więcej, mutacje genu kodującego białko ABCB11 (BSEP) mogą powodować ICP, a kilka badań wykazało mutacje ABCB11 u kobiet dotkniętych ICP [69,70].

Do występujących rodzinnie dziedziczonych w sposób recesywny zespołów cholestatycznych należą, występująca w trzech postaciach, prowadząca we wczesnej młodości do marskości wątroby a nawet zgonu postępująca rodzinie cholestaza

wewnątrzwątrobowa - (Progressive Familia Intra – Hepatic Cholestasis, PFIC1-3), łagodna nawracająca cholestaza wewnątrzwątrobowa - (Benign Recurrent Intra – Hepatic Cholestasis), której objawy pojawiające się u dorosłych (możliwe zmanifestowanie się objawów po raz pierwszy w okresie ciąży) utrzymują się około 3 miesiące, ustępują samoistnie a okresy remisji trwają nawet kilka lat. Może jednak przejść BRIC w postać postępującą w późniejszym okresie życia [1, 14, 18].

Częste występowanie cholestazy ciążowej u heterozygotycznych pod względem defektu genu kodującego białko MDR3 matek dzieci z PFIC3 (rodzinnie występująca cholestaza wewnątrzwątrobowa) było powodem rozpoczęcia badań nad mutacjami genów mogących mieć udział w patogenezie ICP [1].

Największa liczba badań przeprowadzona w grupach ciężarnych z rozpoznaną wewnątrzwątrobową cholestazą ciążową potwierdza u niektórych z nich obecność mutacji zmiany delecji genu kodującego białko transportowe MDR3, choć wykazywano również defekty genów kodujących białka FIC1, BSEP. Nie wyklucza się także mutacji złożonych. Zbyt małe grupy pacjentek objętych badaniami oraz brak jednolitych kryteriów diagnostycznych nie pozwala określić precyzyjnie roli defektów genów w patogenezie ICP. Uważa się, że heterozygotyczność pod względem mutacji genów jedynie predysponuje do wystąpienia choroby [1, 30, 31, 71].

Zdaniem niektórych autorów u ciężarnych z taką predyspozycją hormony płciowe hamują ekspresję prawidłowego allela [71, 72].

Wydaje się, że ścisły związek między czynnikami hormonalnymi, genetycznymi odgrywa w patogenezie wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych rolę główną. Brak jest jednak odpowiedzi jednoznacznej na pytanie czy to defekt genetyczny upośledza ekskrecje (wydalanie) powstających w wątrobie w okresie ciąży metabolitów czy też nieprawidłowe pod względem ilości i składu metabolity bezpośrednio upośledzają funkcje białek transportowych. Nie jest, więc znany mechanizm pierwotny zaburzeń towarzyszących cholestazie ciążowej [1].

### **2.3.3. Wpływ czynników środowiskowych**

Zróznicowanie geograficzne oraz sezonowe wahania w ilości zachorowań obserwowane w Chile, Boliwii i Finlandii (więcej przypadków w miesiącach zimowych). Przypadkowy, bez uchwytnej reguły charakter nawrotów i intensywności objawów obserwuje się w kolejnych ciążach. Malejący odsetek zachorowań w rejonach endemicznych mogący mieć związek z poprawą warunków ekonomicznych regionu są powodem przypuszczeń, że na wystąpienie cholestazy wewnątrzwątrobowej mogą mieć wpływ egzogenne czynniki środowiskowe, w tym żywieniowe. Wśród czynników środowiskowych zwraca się uwagę właśnie na czynniki dietetyczne, np. niedoboru selenu w diecie. W osoczu krwi ciężarnych kobiet z cholestazą stężenie selenu jest obniżone. Bierze on udział w metabolizmie wątroby jednak nieznanym jest jego związek z mechanizmem sekrecji żółci [1, 4, 73].

Nadmiar kwasu erukowego i pestycydów w diecie, sugeruje rolę wzrostu przepuszczalności jelita dla endotoksyn bakteryjnych u ciężarnych z cholestazą tzw. „Nieszczelne jelito”, jako możliwe w patogenezie choroby [74].

Dotychczasowe wyniki badań nie dostarczyły jednak dowodów o znaczeniu statystycznym potwierdzających znaczenie tych czynników w patogenezie [4, 30].

### **2.3.4. Wpływ czynników infekcyjnych i immunologicznych**

Interesującą, aczkolwiek nie do końca potwierdzoną hipotezę wysunęli chilijscy badacze postulując, że znaczenie w rozwoju cholestazy może mieć również zaburzenie bariery jelitowej, prowadzące do absorpcji endotoksyn bakteryjnych i powodujące uruchomienie kaskady cytokin zapalnych w wątrobie [75].

Rozważany jest również udział czynników immunologicznych w patogenezie wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych. Wang i wsp. [76] opisali podwyższone stężenia neopteryny (marker aktywacji makrofagów) i rozpuszczalnego receptora interleukiny 2 (marker aktywacji limfocytów) u pacjentek z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych. Odpowiedź na pytanie, czy obwodowe pobudzenie układu

immunologicznego odgrywa znaczącą rolę w powstaniu cholestazy ciążyowej, wymaga dalszych badań.

## **2.4. Diagnostyka różnicowa w wewnątrzwątrobowej cholestazie ciężarnych**

Obecnie najbardziej czułym markerem biochemicznym stosowanym w diagnostyce wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych jest stężenie kwasów żółciowych całkowitych, które mogą być pierwszym lub jedynym wykrywanym laboratoryjnie objawem. U zdrowych kobiet w ciąży poziomy kwasów żółciowych są zbliżone do kobiet niebędących w ciąży. Punkt odcięcia definiuje się, jako całkowite stężenie kwasów żółciowych przekraczające 10 mikromoli/l [77]. Również Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) [49], uznaje że do rozpoznania ICP często wykorzystuje się całkowity poziom kwasów żółciowych w surowicy  $>10 \mu\text{mol/l}$ . Takie same rekomendacje podaje Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego odnośnie postępowania i diagnozy wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych[74].

Jednak RCOG Green-Top Guidelines No.43 June 2022 [78] uważa, że rozpoznanie wewnątrzwątrobowej cholestazy ciążyowej (ICP) należy rozważyć u kobiet w ciąży, u których występuje swędzenie skóry o prawidłowym wyglądzie i podwyższone maksymalne losowe całkowite stężenie kwasów żółciowych wynoszące 19 mikromoli/l lub więcej.

Castano i in., wykazali, że wysoka hipercholanemia nie zawsze prowadzi do rozwoju cholestazy wewnątrzwątrobowej ciężarnych. Badanie retrospektywne przeprowadzone przez Kondrackiene i wsp., wykazało, że same poziomy kwasów żółciowych nie są wystarczająco czułym i swoistym markerem tej choroby. Zdaniem autorów lepszymi markerami są stężenia kwasu cholowego, kwasu chenodeoksycholowego, oraz stosunek CA/CDCA. Samo oznaczenie kwasów żółciowych całkowitych bez wskaźnika kwasów żółciowych zmniejsza wartość predykcyjną wyników dodatnich o ponad 2% [24, 38, 79, 80, 81, 82].

Wzrostowi poziomu kwasów tłuszczowych towarzyszy głównie wzrost aktywności aminotransferaz, zwłaszcza aminotransferazy alaninowej (ALAT). Około 2–

15-krotny wzrost aktywności ALAT, sięgający nawet ponad 1000 IU/l, obserwowano u 60–85% kobiet ciężarnych [83]. Jednak zakres referencyjny dla ALAT u kobiet w ciąży jest nadal kwestią sporną. Zabiega się o obniżenie górnej granicy zakresu referencyjnego, aby ułatwić dokładniejszą identyfikację ciężarnych z zaburzeniami czynności wątroby, w tym wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych. Kondrackiene i wsp. określili wartości odcięcia dla ALAT (31 IU/l) u kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych [82].

Chociaż u ciężarnych z wewnątrzwątrobową cholestazą występuje również zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, jej wartość diagnostyczna jest niska ze względu na wytwarzanie fosfatazy alkalicznej przez łożysko i kości, z drugiej strony nie zaobserwowano podwyższonej aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) w wewnątrzwątrobowej cholestazie ciężarnych. Czasami można zaobserwować dyslipidemię ze zwiększonym poziomem cholesterolu całkowitego, cholesterolu lipoprotein o małej gęstości i apolipoprotein [84].

Najnowsze piśmiennictwo wykazało, że niektóre składowe rutynowego oznaczania pełnej liczby krwinek, takich jak liczba białych krwinek, hemoglobina, liczba neutrofilii, liczba limfocytów, liczba płytek krwi, szerokość dystrybucji krwinek czerwonych, średnia objętość płytek krwi i niektóre z ich wskaźników, takie jak stosunek liczby neutrofilii do limfocytów i stosunek liczby płytek do limfocytów, mogą pomóc w diagnostyce nowotworów złośliwych, chorób układu krążenia, chorób autoimmunologicznych i niektórych patologii ciąży [85, 86, 87, 88].

Związek wartości pełnej liczby krwinek i cholestazy wewnątrzwątrobowej ciężarnych został słabo zbadany w aktualnym piśmiennictwie. Tylko dwa badania korelują składowe morfologii i płytek krwi z ciążą. W tureckim badaniu z 2017 roku Yayla Abide i in. stwierdzili, że średnia objętość płytek krwi była zwiększona w ciężkich przypadkach wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych w porównaniu z łagodną cholestazą ciężarnych lub grupą kontrolną w trzecim tryestrze ciąży. Ponadto stwierdzili niższe zróżnicowanie wielkości erytrocytów, wyższą liczbę krwinek białych, wyższą liczbę średniej objętości płytek krwi i wyższy stosunek liczby płytek do limfocytów u pacjentek z cholestazą ciążową w porównaniu z grupą kontrolną [89].

Kirbas i in. stwierdzili wyższe poziomy neutrofilii do leukocytów w grupie z łagodną cholestazą wewnątrzwątrobową ciężarnych w porównaniu z fizjologicznymi ciążami i wyższe poziomy neutrofilii do leukocytów w grupie z ciężką cholestazą wewnątrzwątrobową ciężarnych w porównaniu z fizjologicznymi ciążami i łagodną cholestazą wewnątrzwątrobową [90].

W badaniach przeprowadzonych przez Silva J i in. w 2020 roku średnia objętość płytki krwi była istotnie podwyższona u pacjentek z rozpoznaniem cholestazy ciążowej w trzecim trymestrze ciąży w porównaniu z ciążami zdrowymi. Wynik w badaniach Silva J i in. był zgodny z badaniem przeprowadzonym w Turcji przez Yayla Abide i in. gdzie stwierdzili, że średnia objętość płytki krwi jest podwyższona u ciężarnych z wewnątrzwątrobową cholestazą [89, 91].

Średnia objętość płytki krwi może być podwyższona w stanach klinicznych związanych procesem zapalnym i jako takie może być wykorzystywane, jako marker określający przebieg i rokowanie w wielu chorobach. Średnia objętość płytki krwi, będąc markerem aktywności płytek krwi, zmienia się w odpowiedzi na liczbę płytek krwi. W patologicznych stanach zapalnych dochodzi do zwiększonej agregacji płytek krwi i wzrostu odsetka większych płytek krwi do produkcji mediatorów stanu zapalnego, które powodują wzrost średniej objętości płytki krwi. Uważa się, że cholestaza wewnątrzwątrobowa jest spowodowana zapaleniem hepatocytów przez podwyższone kwasy żółciowe, również zbadano, że zwiększony jest poziom: krwinek białych, średniej objętości płytki krwi i płytek krwi [88, 91, 92].

W badaniu przeprowadzonym przez Silva J i in. zaobserwowali znaczny spadek wskaźnika neutrofilowo-limfocytowego w grupie ciężarnych z cholestazą ciążową w porównaniu z grupą kontrolną. W przeciwieństwie do tego, w badaniu Kirbas i in. [90] oraz w badaniu Yayla Abide i wsp. poziomy wskaźnika neutrofilowo-limfocytowego były podobne w obu grupach [89, 91].

W badaniu, ilość krwinek czerwonych była niższa w łagodnej cholestazie ciążowej w porównaniu z ciężką cholestazą ciążową w trzecim trymestrze ciąży. Kontrastuje to z badaniem Yayla Abide i in. opublikowanym w 2017 r., gdzie nie znaleźli



związku pomiędzy ciężkością cholestazy a liczbą erytrocytów. Sprzeczne wyniki można wytłumaczyć ograniczoną liczbą przypadków w badaniu prowadzonym przez Silva j i in. Natomiast zaobserwowali znaczny spadek WBC i liczby neutrofilów w ICP w porównaniu ze zdrowymi ciężarnymi w trzecim trymestrze ciąży [56, 89, 91].

Podwyższony poziom kwasów żółciowych powoduje uszkodzenie hepatocytów, co prowadzi do reakcji zapalnej. W tej odpowiedzi następuje aktywacja limfocytów i neutrofilów do wątroby i poza krwioobieg. Badania krwi w trzecim trymestrze zostały pobrane w momencie pierwszego klinicznego podejrzenia cholestazy ciążyowej. Zatem można postawić hipotezę, że spadek liczby białych krwinek, neutrofilów i stosunku liczby neutrofilów do leukocytów w grupie ciężarnych z cholestazą był spowodowany reakcją układu odpornościowego na uszkodzenie hepatocytów. Uraz ten prowadzi do aktywacji komórek odpornościowych z krwioobiegu do wątroby, zmniejszając w ten sposób ich poziom w surowicy. Razem może to wyjaśniać niższą liczbę leukocytów i neutrofilów krążących we krwi [87, 91, 92].

## **2.5. Obraz kliniczny wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych**

Pierwszym i dominującym objawem wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych jest świąd skóry, który pojawia się w II/III trymestrze ciąży (zwykle po 30 tygodniu). Najczęściej objawy dotyczą skóry dłoni i podeszw stóp, ale wraz z rozwojem choroby dotyczyć może nie tylko całych kończyn, ale również skóry pleców i brzucha. Na skórze obserwuje się przeczasy, często z odczynem zapalnym na skutek bakteryjnych nadkażeń. Świąd ma tendencję do zaostrzania się w nocy, powoduje bezsenność, drażliwość, a nawet depresję. Staje się to coraz bardziej dotkliwy w miarę czasu trwania ciąży i zwykle ustępuje w ciągu 48 godzin od porodu. Nie ma powiązanych problemów dermatologicznych innych niż ślady otarć, które mogą być poważne. Około 80% kobiet dotkniętych chorobą zgłasza się po 30 tygodniu ciąży, ale w literaturze można odnaleźć przypadki tej choroby już w 8 tygodniu ciąży [28, 43, 93, 94, 95].

Świąd skóry jest konsekwencją działania soli kwasów żółciowych gromadzących się w tkance podskórnej, zdolnych do drażnienia czuciowych zakończeń nerwowych. Objaw ten występuje w 98% przypadków cholestazy. Nasilenie świądu skóry może

świadczą o wzroście stężenia kwasów żółciowych, a tym samym o progresji choroby [96].

Nasilenie świądu ocenia się, jako mierne, gdy nie zaburza snu, średnie, gdy zaburza sen i budzi pacjentkę oraz nasilone, gdy zaburza normalne funkcjonowanie kobiety. Żółtaczka i odbarwienie stolca występuje rzadko i pojawia się około 4 tygodnie po wystąpieniu świądu skóry. Powikłanie to występuje u około 10 - 17% kobiet z cholestazą [48, 96].

Świąd to jeden z najbardziej uciążliwych objawów w chorobach wewnętrznych, jest źle tolerowany przez pacjentów doświadczających go. Dolegliwość skłania do drapania, które w konsekwencji może powodować ból, trudno gojące się owrzodzenia, zapalenie czy infekcje bakteryjne skóry. Czasami jednak uczucie swędzenia występuje bez współistniejących zmian skórnych i może być spowodowane chorobą ogólnoustrojową, co zawsze należy rozważyć podczas różnicowania. Efektywne leczenie choroby podstawowej skutkuje minimalizacją uczucia swędzenia. Jednak istnieją choroby, których rozwój postępuje, ich pełne wyleczenie jest niemożliwe, a świąd im towarzyszący narasta. Należy wtedy zastosować leczenie objawowe [97, 98, 99].

Świąd wpływa zarówno, na jakość życia, jak i na odczuwanie bólu. Dynamika rozwoju fizjologii odczuwania świądu doprowadziła do odkrywania coraz bardziej szczegółowych mechanizmów leżących u podstaw i przyczyniających się do odczuwania świądu. Jeszcze w latach 40. XX wieku, świąd interesował niewielką liczbę fizjologów i dermatologów. Obecnie identyfikuje się nowe mediatory symptomu. Mechanizmy odpowiadające za swędzenie zacierają granice pomiędzy neurologią i immunologią, psychofizyką i psychologią behawioralną. Pojawiają się nowe możliwości znacznego złagodzenia przewlekłego swędzenia, stanu, który co prawda nie doprowadza do śmierci, ale często wpływa niekorzystnie, na jakość życia [95].

W ciąży fizjologicznej obserwuje się wyższe stężenia kwasów żółciowych niż poza nią. Wraz z rozwojem ciąży stężenie kwasów żółciowych rośnie osiągając wartości do 3  $\mu\text{mol/l}$ . Zjawisko to zależne jest od sprzężonych z tauryną dwuhydroksykwasów żółciowych [100].

W badaniach przeprowadzonych przez Glantza i in. w latach 1999–2002 u ponad 45 000 ciężarnych, częstość występowania świądu oszacowano na około 2,1% badanych, natomiast cholestazę potwierdzono dodatkowymi badaniami u 1,5% badanych. Rzadkie objawy cholestazy ciąży obejmują ból brzucha, nudności i wymioty [48].

Czasami u pacjentek z cholestazą ciążową obserwuje się tłuszczowe stolce z powodu zaburzeń wchłaniania, zwłaszcza lipidów. W konsekwencji rozwijają się niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, w tym witaminy K, co może prowadzić do wydłużenia czasu protrombinowego i powodować krwotoki okołoporodowe oraz krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego płodu [82].

Samoistne ustąpienie objawów w ciągu 2–3 tygodni po porodzie jest charakterystyczne dla cholestazy wewnątrzwątrobowej ciężarnych [80].

W innych badaniach zwiększone ryzyko samoistnego porodu przedwczesnego, zaobserwowano w przypadku aż 60% porodów, ale większość badań podaje wskaźniki 30%-40% w przypadkach cholestazy ciąży bez aktywnego leczenia [101].

Reid i wsp. [102] stwierdzili, że ogólna częstość występowania porodu przedwczesnego wynosi 36%, ale co interesujące, odsetek ten wzrósł do 48% u kobiet z podwyższonym poziomem bilirubiny. W dwóch badaniach powiązано poziom kwasów żółciowych w surowicy matki z częstością spontanicznych porodów przedwczesnych. Częstość tego powikłania była znacznie wyższa w ciążach powikłanych cholestazą z kwasami żółciowymi w surowicy matki na czczo  $> 40 \mu\text{mol/L}$  w większym badaniu szwedzkich przypadków cholestazy wewnątrzwątrobowej ciężarnych. Jednak nie było wyższe w ciążach z łagodnie podwyższonym ( $< 20 \mu\text{mol/l}$ ) lub wyraźnie podwyższonym kwasem żółciowym w surowicy matki w badaniu przypadków amerykańskich Latynosów [48, 93].

W nowszych badaniach większość porodów przedwczesnych ma charakter jatrogeny, co odzwierciedla stosunkowo częstą praktykę planowego ukończenia ciąży z cholestazą ciążową około 37 tyg., w celu zmniejszenia ryzyka powikłań u płodu. Niestety pojawiają się obawy, czy samo przedwczesne zakończenie ciąży, nie niesie za sobą zwiększonego ryzyka zachorowalności noworodków. Badania wykazały, że istnieje

zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu niewydolności oddechowej noworodków w przypadku indukcji porodu lub planowego cięcia cesarskiego na tym etapie ciąży. Należy zauważyć, że ryzyko niewydolności oddechowej u noworodków jest znacznie większe w przypadku planowego cięcia cesarskiego jak i porodach indukowanych u większości ciężarnych z cholestazą ciążową. Istnieją również dane sugerujące, że niewydolność oddechowa noworodków matek z cholestazą ciążową może być konsekwencją procesu chorobowego [103].

W ostatnich doniesieniach zwrócono uwagę na występującą niewydolność oddechową w kilku przypadkach noworodków z dojrzałością 36 a 37 t.c. u matek obciążonych cholestazą. Pomimo, że noworodki osiągały dobre wskaźnikami dojrzałości płuc w płynie owodniowym i ujemne posiewy krwi, moczu i płynu mózgowo-rdzeniowego [104].

Dlatego autorzy zaproponowali, że rozwój zespołu zaburzeń oddychania noworodka był bezpośrednią konsekwencją cholestazy ciążowej. W dalszych badaniach stwierdzono, że zespół zaburzeń oddychania występuje u 28,6% noworodków z ciąż cholestatycznych, a w płynie oskrzelowo-pęcherzykowym 10 niemowląt z zespołem zaburzeń oddychania stwierdzono wysoki poziom kwasów żółciowych [105, 106].

Ryzyko urodzenia martwego płodu jest zwiększone u kobiet z ciężką cholestazą ciążową oraz gdy stężenie kwasów żółciowych w surowicy wynosi 100  $\mu\text{mol/l}$  i więcej. Ponieważ większość kobiet z cholestazą ciążową i ciążami pojedynczymi ma poziom kwasów żółciowych poniżej tego stężenia, można je prawdopodobnie zapewnić, że ryzyko urodzenia martwego płodu jest podobne do ryzyka kobiet w ciąży w populacji ogólnej, pod warunkiem powtarzania badań kwasu żółciowego aż do porodu. Ovadia i in. stwierdzili, że w przypadku ciąż pojedynczych częstość martwych urodzeń wynosiła trzy (0,13%) z 2310 przypadków cholestazy wewnątrzwątrobowej kobiet w ciąży ze stężeniem kwasów żółciowych w surowicy poniżej 40  $\mu\text{mol/l}$  w porównaniu z czterema (0,28%) z 1412 przypadków z całkowitymi kwasami żółciowymi 40–99  $\mu\text{mol/l}$  i w porównaniu z 18 (3,44%) z 524 przypadków dla kwasów żółciowych o stężeniu 100  $\mu\text{mol/l}$  lub większym [10] .

Germain i in. Zaobserwowali także podobną korelację jak wcześniejsi autorzy. Zdaniem badaczy kwasy żółciowe zwiększają ekspresję i wrażliwość receptorów oksytocyny w mięśniach macicy, potencjalnie prowadząc do zwiększonego odsetka przedwczesnych porodów u ciężarnych z cholestazą ciążową [107].

### **2.5.1. Wpływ kwasów żółciowych na funkcje łożyska**

W warunkach fizjologicznych łożysko zawiera 50% rezerwy objętościowej tlenu we krwi, przy czym tylko 50% przepływu krwi w przestrzeni międzykosmkowej jest zaangażowane w wymianę tlenu we krwi płodu [108].

W fizjologicznych warunkach jednostka maciczno-łożyskowo-płodowa ma ponad dwukrotnie większą rezerwę objętościową tlenu we krwi w porównaniu z tymi w warunkach stresu związanego z niedotlenieniem. Przestrzeń międzykosmkowa, objętość naczyń zrazikowych i szybkość ich aktualizacji w krwi w jednostce maciczno-łożyskowo-płodowej są kluczowymi elementami kompensacyjnymi niedotlenienia. U ciężarnych z wewnątrzwątrobową cholestazą stwierdzono powikłania ostrej niewydolności jednostki maciczno-łożyskowo-płodowej — przestrzeń międzykosmkowa łożyska zmniejszyła się o 29% a objętość naczyń zrazikowych również się zmniejszyła [109, 110]. Objętość naczyń kosmków zrazikowych łożyska była ujemnie skorelowana ( $r = -0,413$ ) z poziomem całkowitego stężenia kwasów żółciowych w osoczu matki ( $P > 0,05$ ) i dodatnio skorelowana ( $r = 0,302$ ) z początkiem tygodnia rozpoznania wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych ( $P > 0,05$ ), jednak korelacje nie były istotne statystycznie [111]. Mechanizm regulacji przepływu krwi w ludzkim układzie maciczno-łożyskowo-płodowym (UPF) charakteryzuje się dużą objętością przepływu krwi, niskim oporem naczyniowym i brakiem regulacji nerwowej [112, 113].

Istnieją dowody na to, że nagła wewnątrzmaciczna śmierć płodu w ICP była związana z ostrym wewnątrzmacicznym niedotlenieniem płodu, co może być związane z dysregulacją przepływu krwi w jednostce maciczno-łożyskowo-płodowej [114].

Najniższe wartości przepływu w naczyniach zaobserwowano w cholestazie ciążowej z cukrzycą i stanie przedrzucawkowym [108].

Powikłania u płodu w ICP są procesem ostrym, a nieprawidłowa ekspresja miejscowych czynników rozszerzających naczynia krwionośne łożyska odgrywa zasadniczą rolę. Urokortyna (UCN) wykazuje silne, zależne od poziomu działanie rozszerzające naczynia krwionośne w jednostce maciczo-łożyskowo-płodowej [115].

## **2.6. Wpływ cholestazy wewnątrzwątrobowej u kobiet na okres adaptacyjny noworodków**

W piśmiennictwie toczy się dyskusja na temat stopnia zagrożenia dla płodu związanego z cholestazą wewnątrzwątrobową ciężarnych. Istnieją spójne doniesienia o niekorzystnych skutkach dla płodu w związku z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych. Jednak większość badań nie jest przeprowadzona na reprezentatywnych grupach, aby umożliwić dokładną ilościową ocenę częstości powikłań. W wielu badaniach próbowano skorelować biochemię surowicy matki z wynikami dla płodu. W jednej serii odnotowano wyższy odsetek powikłań płodowych u kobiet z żółtaczką w porównaniu z kobietami z samym świądem [102, 116, 117].

W związku z tym kwasy żółciowe były wielokrotnie brane pod uwagę w etiologii chorób płodu. Czułość kwasów żółciowych, jako markera predykcyjnego dla ryzyka płodu została zbadana w kilku badaniach obejmujących niewielką liczbę przypadków [40, 118, 119, 120].

W okresie życia wewnątrzmacicznego, ze względu na niedojrzałość anatomiczną i czynnościową rozwijającej się wątroby płodu, występują pewne różnice czynnościowe i strukturalne w przemianie i eliminacji substancji szkodliwych. Głównym narządem odpowiedzialnym za metabolizm i eliminację produktów przemiany materii w życiu płodowym jest łożysko. Procesy w nim zachodzące są znacząco podobne do tych w wątrobie dorosłego człowieka [121,122].

Etiologia powikłań u płodu związanych z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych jest słabo poznana, ale uważa się, że odnosi się do zwiększonego przepływu kwasów żółciowych do krążenia płodowego, na co wskazuje podwyższony ich poziom w płynie owodniowym, w surowicy krwi pępowinowej czy smółce. W badaniach in vitro

izolowanych zrazików łożyska wykazano, że transfer kwasów żółciowych od płodu do matki jest zaburzony w ICP i że jest to w szczególności wynikiem spadku wydajności ATP (Adenozynotrójfosforan) zależnego transportu. Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych w przypadku płodów powoduje więcej niekorzystnych skutków niż u matek, w tym większe ryzyko porodu przedwczesnego (20–60%), zamartwicy wewnątrzmacicznej (do 44%), zielonego płynu owodniowego, bradykardii u płodu, zespół zaburzeń oddychania i poród martwego płodu [80, 123,124].

Prosta analiza regresji logistycznej wykazała, że prawdopodobieństwo powikłań płodowych (samoistne porody przedwczesne, incydenty niedotlenienia i zielony płyn owodniowy) wzrasta o 1%-2% na każdy dodatkowy mikromol/l kwasów żółciowych w surowicy. Analizy uzupełniające wykazały, że powikłania u płodu nie występowały, do czasu, gdy poziom kwasów żółciowych nie wynosił  $>$  lub  $=$  40 mikromoli/l. Na podstawie odnotowanych prospektywnie wskaźników powikłań zdefiniowano łagodną i ciężką postać ICP, przy czym ciężka postać ze stężeniem kwasów żółciowych  $>$  lub  $=$  40 mikromoli/l. Stwierdzono występowanie cholestazy ciążowej w populacji na poziomie 1,5% (Szwecja). Świąd zgłaszało (2,1%) kobiet, a ICP rozpoznano u (1,5%). Nie wykryto wzrostu ryzyka dla płodu u pacjentek z ICP ze stężeniem kwasów żółciowych  $<$  40 mikromol/l, dlatego badacze zaproponowali, aby te kobiety były pozostawione do obserwacji, co znacznie obniżyłoby koszty opieki medycznej [48].

Wiele badań wykazało, że cholestaza ciążowa zwiększa ryzyko wystąpienia niekorzystnych skutków dla płodu, nie tylko takich jak wewnątrzmaciczna śmierć płodu, spontaniczny poród przedwczesny, zespół zaburzeń oddychania, ale również niski ( $<7$ ) po 5-minutach wynik w skali Apgar [125, 126, 127].

Badanie na gryzoniach wykazało, że potomstwo samic matek z cholestazą rozwinęło fenotyp ciężkiej otyłości i cukrzycy ze stłuszczeniem wątroby. Podkreślili również, że cholestaza ciążowa może, zaprogramować chorobę metaboliczną u potomstwa [128].

Częstość występowania zielonego płynu owodniowego w normalnych ciążach o czasie wynosi około 15% i jest uważana za oznakę zagrożenia płodu. W cholestazie ciążowej zielony płyn owodniowy odnotowano w 16- 58% wszystkich przypadków i do

100% przypadków dotkniętych zgonem wewnątrzmacicznym. Częstość występowania zielonego płynu owodniowego jest większa w ciążach z wyższymi poziomami kwasów żółciowych w surowicy matki [48, 93, 102, 116, 118, 119, 120]. Zbadano również o ryzyko krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego płodu [80].

W wewnątrzwątrobowej cholestazie ciążowej zaobserwowano nieprawidłowości w zapisie kardiograficznym zarówno przed, jak i w trakcie porodu, w tym zmniejszoną zmienność rytmu serca płodu, tachykardię i bradykardię (< 100 uderzeń na minutę). Al Inizi i wsp. w opisie przypadku opisali tachykardię u płodu (220-230 uderzeń na minutę) prowadzącą do trzepotania przedsionków podczas porodu w 37 tygodniu ciąży powikłanej cholestazą ciążową [102, 120, 129, 130, 131].

Cholestaza ciążowa zwiększa pasaż smółki w jelitach płodu i stymuluje produkcję prostaglandyn przyczyniając się do obkurczania żyły pępowinowej, co prowadzi do drastycznej redukcji przepływu pępowinowego. Istnieją również teorie o bezpośrednim działaniu kwasów żółciowych na komórki mięśnia sercowego prowadzącym do arytmii i nagłego zatrzymania krążenia [73].

Aspiracja kwasów żółciowych lub ich gromadzenie w krwiobiegu płodu jest odpowiedzialne za zwiększoną częstość występowania zespołu zaburzeń oddychania w cholestazie wewnątrzwątrobowej ciężarnych. Na modelach zwierzęcych wykazano, że kwasy żółciowe powodowały ciężkie chemiczne zapalenie płuc oraz obrzęk płuc. Ponadto, dotchawicze wstrzykiwanie kwasów żółciowych u królików powodowało niedodmę, naciek eozynofilowy i tworzenie zespołu błon szklistych, które mogą być odwrócone przez podanie surfaktantu [74].

## **2.7. Postępowanie w rozpoznanej cholestazie ciążowej**

Postępowanie terapeutyczne ma na celu złagodzenie objawów klinicznych, normalizację biochemii matki oraz zapobieganie powikłaniom u płodu. Nadal przedmiotem dyskusji jest częstość i forma monitorowania. Czasami zmiany laboratoryjne rozwijają się z opóźnieniem. Monitorowanie jest koniecznością. Jeśli objawy kliniczne są dynamiczne i stężenie kwasów żółciowych  $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ , ALAT i/lub

---



ASPAT > 200 IU/l, należy częściej wykonywać badania laboratoryjne (kwasy żółciowe, ALAT, ASPAT, gamma GT, bilirubina i czas protrombinowy). Jeśli to konieczne, należy rozważyć monitorowanie kobiety w warunkach szpitalnych. Nie ma ustalonych częstości kontroli opartych na dowodach – nie zaleca się przeprowadzania seryjnych badań kontrolnych (np. cotygodniowych) [49]. Najnowsze wytyczne RCOG Green-Top Guidelines 2022 [78], nie zalecają dodatkowych badań laboratoryjnych i/lub obrazowych, chyba, że świąd jest związany z nietypowymi objawami klinicznymi, obecnością chorób współistniejących lub ciężką ICP o wczesnym początku. Należy rozważyć dodatkowe badania poporodowe u kobiet, u których ustąpienie nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby jest opóźnione lub nie występuje. Należy omówić opiekę nad kobietami z ciężkim, bardzo wczesnym lub nietypowym objawem ICP z hepatologiem. Potwierdzić rozpoznanie ICP w okresie poporodowym, co najmniej 4 tygodnie po porodzie, z ustąpieniem świądu i normalizacją wyników badań czynności wątroby (w tym kwasów żółciowych). Kobiety z izolowaną ICP i ciążą pojedynczą należy poinformować, że ryzyko urodzenia martwego dziecka wzrasta w porównaniu z częstością populacyjną tylko wtedy, gdy stężenie kwasów żółciowych w surowicy wynosi 100 mikromoli/l lub więcej. W przypadku kobiet ze szczytowym stężeniem kwasów żółciowych 19–39 mikromol/l (łagodna ICP) i brakiem innych czynników ryzyka należy poinformować je, że ryzyko urodzenia martwego noworodka jest podobne do ryzyka podstawowego. Należy rozważyć możliwość planowanego porodu do 40. tygodnia ciąży lub stałej opieki przedporodowej zgodnie z krajowymi wytycznymi. W przypadku kobiet ze szczytowym stężeniem kwasów żółciowych 40–99 mikromol/l (umiarkowana ICP) i brakiem innych czynników ryzyka należy poinformować kobiety, że znane ryzyko urodzenia martwego noworodka jest podobne do ryzyka podstawowego do 38–39 tygodnia ciąży. Rozważyć należy planowany poród w 38–39 tygodniu ciąży. W przypadku kobiet, u których szczytowe stężenie kwasów żółciowych wynosi 100 mikromol/l lub więcej (ciężka ICP), należy poinformować kobiety, że ryzyko urodzenia martwego dziecka jest wyższe niż ryzyko podstawowe. Wówczas planowany poród powinien się odbyć w 35–36 tygodniu ciąży. Kobiety z ICP i ciążą bliźniaczą należy poinformować, że ryzyko urodzenia martwego dziecka jest

---

wyższe w porównaniu z ciążą bliźniaczą bez ICP. Należy mieć świadomość, że USG płodu i/lub kardiokografia nie pozwalają przewidzieć ani zapobiec urodzeniu martwego dziecka w ICP. Należy poinformować kobiety z ICP, że obecność czynników ryzyka lub chorób współistniejących (takich jak cukrzyca ciążowa i/lub stan przedrzucawkowy i/lub ciąża wielopłodowa) wydaje się zwiększać ryzyko urodzenia martwego dziecka i może wpływać na podejmowanie decyzji dotyczących terminu planowanego porodu [78].

### **2.7.1. Farmakoterapia w wewnątrzwątrobowej cholestazie ciężarnych**

Leczenie farmakologiczne wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych polega na podawaniu kwasu ursodeoksycholowego w celu obniżenia stężenia kwasów żółciowych i ewentualnie zmniejszenia świądu. Mechanizm działania leku polega na wypieraniu hydrofobowych kwasów żółciowych w celu zapewnienia ochrony błon hepatocytów. Wykazano, że kwas ursodeoksycholowy stymuluje przezłożyskową eliminację kwasów żółciowych z płodu. Kwas ursodeoksycholowy podaje się doustnie w dawce 300 mg 2–3 razy dziennie (lub 10–16 mg/kg mc./dobę). Lek jest dobrze tolerowany przez ciężarne. W przebiegu leczenia kwasem ursodeoksycholowym nie wykazano toksycznego wpływu na płód [132]. Wytyczne RCOG Green-Top Guidelines 2022 [78] sugerują, że nie należy rutynowo podawać kwasu ursodeoksycholowego w celu ograniczenia niekorzystnych skutków okołoporodowych u kobiet z ICP. W badaniu Chappell i in. zbadano, że u kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych kwas ursodeoksycholowy nie był skuteczny w zmniejszaniu zespołu niekorzystnych wyników okołoporodowych, nie miał klinicznie znaczącego wpływu na objawy świądu u matki. Nie zmniejszyło to stężenia kwasów żółciowych u kobiety, a zmniejszenie aktywności aminotransferaz alaninowych miało niepewne znaczenie kliniczne. Należy ponownie rozważyć jego rutynowe stosowanie w wewnątrzwątrobowej cholestazie ciążowej. Kwas ursodeoksycholowy jest zalecany w sześciu krajowych wytycznych dotyczących leczenia wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych, głównie w celu złagodzenia objawów matczyńskich i wyników badań biochemicznych. Ankiety dotyczące praktyki wykazały, że 97% położników w Wielkiej Brytanii stosuje kwas ursodeoksycholowy w leczeniu cholestazy wewnątrzwątrobowej ciężarnych. Jednak Chappell i in. zasugerowali, że brak dowodów *in vivo* na korzyści ze

stosowania leku powinno wykluczać dalsze rutynowe kliniczne stosowanie kwasu ursodeoksycholowego, nawet przy braku szkód, aby uniknąć oferowania kobietom niesprawdzonego leczenia [133].

W przebiegu choroby monitorowane są parametry biochemiczne i dobrostan płodu. Ciężarne powinny stosować dietę lekkostrawną i niskotłuszczową. Raz w tygodniu należy analizować parametry biochemiczne, takie jak kwasy żółciowe, transaminazy (ASPAT, ALAT) i profil krzepnięcia krwi (APTT, PT, INR, D-dimery, fibrynogen). W celu zbadania wątroby należy wykonać USG jamy brzusznej. Ocena dobrostanu płodu powinna polegać na monitorowaniu ruchów płodu, wykonywaniu kardiotokografii oraz na ocenie przepływów w żyłę pępowinową i w tętnicy pępowinowej (UA) oraz tętnicy środkowej mózgu (MCA) w badaniu ultrasonograficznym płodu [134].

Wewnątrzwątrobową cholestaza ciężarnych może zmniejszać wchłanianie witaminy K, prowadząc do wydłużenia czasu protrombinowego, co może skutkować krwawieniem poporodowym u noworodka, dlatego podawanie witaminy K w dawce 10 mg uważa się za zasadne. W przypadku ciąż powikłanych wewnątrzwątrobową cholestazą ciążową praktyka w wielu ośrodkach polega na przedwczesnej indukcji porodu w 37 lub 38 tygodniu ciąży [135].

Postępowanie w cholestazie ciążowej powinno obejmować: reżim łóżkowy (pozycja leżąca powoduje najlepszy przepływ krwi przez wątrobę, nawet niewielki wysiłek fizyczny powoduje wzrost oporu w naczyniach pępowinowych), dietę lekkostrawną, unikanie stresu, badanie USG nadbrzusza, próby czynnościowe wątroby i parametry krzepnięcia raz w tygodniu, monitorowanie dobrostanu płodu dostępnymi metodami biofizycznymi, farmakoterapię i terapeutyczne zakończenie ciąży, w przypadku poważnej choroby i/lub zagrożenia płodu [74].

Można również zastosować leczenie miejscowe w postaci różnych kremów i maści: na przykład 2% krem mentolowy na bazie wody lub żel maleinianu dimetyndenu może pomóc złagodzić swędzenie. Leczenie miejscowe nie wpływa na parametry laboratoryjne ani wyniki okołoporodowe [136].

Kolejnym lekiem jest ryfampicyna, to antybiotyk o szerokim spektrum działania, podawany w ciąży w celu leczenia gruźlicy [137]. Lek obniża stężenie kwasów żółciowych w surowicy w cholestazie poza ciążą [138]. Jest to pierwsze doniesienie dotyczące zastosowania ryfampicyny w cholestazie wewnątrzwątrobowej ciężarnych. Doświadczenie z leczeniem wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych ogranicza się do kilku raportów dotyczących kobiet w ciąży stosujących skojarzone leczenie z kwasem ursodeoksycholowym po nieudanej terapii jednym lekiem [139, 140]. Całkowita dzienna dawka ryfampicyny wynosiła od 300 do 1200 mg. W badaniu Wiktorii Geenes i wsp. świąd zmniejszył się u 11 z 16 (69%) pacjentów, a poziom kwasów żółciowych zmniejszył się u 14 z 27 (54%). Wszystkie noworodki urodziły się pomiędzy 32. a 37. tygodniem ciąży. Australijskie badanie rekrutacyjne TURRIFIC (numer EudraCT: 2018-004011-44) [141] ma na celu porównanie ryfampicyny z kwasem ursodeoksycholowym. Ryfampicyna w porównaniu z UDCA poprawia markery czynności wątroby matki w przypadku ciężkiego ICP o wczesnym początku, w tym stężenie kwasów żółciowych w surowicy i stężenie transaminaz w surowicy.

### **2.7.2. Monitorowanie stanu płodu u kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych**

Ciągle poszukiwana jest najlepsza metoda monitorowania stanu płodu, która pozwoliłaby przewidzieć wewnątrzmaciczny zgon płodu. Do stosowanych metod w praktyce klinicznej, według różnych podawanych w piśmiennictwie schematów, konwencjonalnych form monitorowania należą [20, 142];

1. Liczenie ruchów płodu przez matkę, jako metoda najprostsza i niewymagająca nakładów finansowych.
2. Test niestresowy uważa się za metodę o ograniczonej skuteczności w przewidywaniu stanu płodu. Niewiele doniesień w piśmiennictwie dotyczy przypadków wykonania pilnego cięcia cesarskiego z powodu zapisu wskazującego na terminalny stan płodu. Wykazano jednak istnienie korelacji

- pomiędzy wysokimi stężeniami kwasów żółciowych a nieprawidłowymi zapisami.
3. Wykonanie profilu biofizycznego w przypadku nieprawidłowego testu niestresowego.
  4. Ultrasonografia mająca na celu ocenę dobrostanu płodu: ocena przepływów obwodowych i wewnątrzsercowych (w zależności od umiejętności badającego) oraz ocena objętości płynu owodniowego. Dopplerowskie badanie przepływów w tętnicy pępowinowej, których okresowe wykonywanie zaleca większość autorów publikacji pomimo wielu danych świadczących o tym, iż uzyskane wyniki nie różnią się od wyników uzyskiwanych w ogólnej populacji ciężarnych.
  5. Przeszyjkowa amnioskopia była często wykonywana po 36 tygodniu ciąży w celu stwierdzenia smółki w płynie owodniowym. Obecnie odchodzi się od tej metody.
  6. Amniocenteza wykonywana w celu zarówno stwierdzenia smółki w wodach płodowych przy braku warunków do wykonania amnioskopii jak i oceny dojrzałości płuc płodu uważana jest zdaniem wielu autorów za metodę zbyt inwazyjną mogącą przynieść nie przydatne wyniki [20, 142].

Postępowanie mające na celu zapobieganie powikłaniom w okresie okołoporodowym w przebiegu cholestazy ciążowej ma jednak nieudowodnioną skuteczność. Opiera się na różnych podejściach i schematach postępowania, które polegają na ścisłym monitorowaniu płodu. Celem zmniejszenia ryzyka powikłań, w tym zamartwicy i zgonu zaleca się częste wykonywanie testu nie stresowego. Testy niestresowe mają niski odsetek wyników fałszywie ujemnych (mniej niż 1%) jednak istnieje ryzyko urodzenia martwego dziecka w ciągu 7 dni od wykonania testu reaktywnego (prawidłowego). Jest to niezwykle ważne w sytuacji, gdy przebieg cholestazy wewnątrzwątrobowej związany jest z ryzykiem zgonu. Jednakże nie wykazano, żeby wykonywane testy niestresowe zmniejszały liczbę zgonów płodów, ponieważ w kilku przypadkach zgon płodu został udokumentowany w ciągu kilku dni po wykonaniu reaktywnego testu bezstresowego [38, 79, 143, 144].

Nie ma idealnej metody przewidywania dobrostanu płodu, ale test niestresowy przy udziale kardiokografii i profil biofizyczny może dostarczyć informacji na temat dobrostanu płodu w momencie badania. Badanie położnicze za pomocą ultrasonografii może pomóc w wykluczeniu ciąży wysokiego ryzyka czy w ocenie dobrostanu płodu [145].

Z uwagi na zagrożenie cholestazą ciążową dla płodu istotna jest ocena jego dobrostanu poprzez obserwację ultrasonograficzną współczynnika mózgowo-łożyskowego. Jest to iloraz indeksu pulsacji w tętnicy pępowinowej i indeksu pulsacji w tętnicy środkowej mózgu, mierzonych w badaniu ultrasonograficznym. Współczynnik ten jest bardziej dokładny w wykrywaniu stanów hipoksji płodowej od współczynników indeksu pulsacji w tętnicy środkowej mózgu i pępowinowej obliczanych oddzielnie [146, 147].

Przewlekłe niedotlenienie powoduje redystrybucję przepływu krwi do mózgu płodu zapewniając mu odpowiednią ilość substancji odżywczych i tlenu. Rozszerzenie naczyń w ośrodkowym układzie nerwowym jest określane pojęciem brain spaling. W wyniku tego zjawiska dochodzi do wzrostu prędkości późno-rozkurczowej i spadku wartości indeksu pulsacji w tętnicy środkowej mózgu, przez którą przepływa >80% krwi zasilającej ośrodkowy układ nerwowy. U płodów z niedokrwistością, na skutek spadku prężności tlenu w krwi, dochodzi do wzrostu pojemności minutowej serca i przyspieszenia prędkości przepływu w tętnicy środkowej mózgu. Podobne zjawisko można również zaobserwować wśród płodów hipotroficznymi, ale nie jest ono związane ze współistnieniem anemii [148].

Jatrogeny poród przedwczesny rozważa się w przypadkach braku poprawy parametrów klinicznych i jednoczesnego zaostrzenia objawów klinicznych. Ryzyko śmierci płodu należy porównać z potencjalnym ryzykiem przedwczesnego porodu. Cykl kortykosteroidów należy podać przed 34. tyg. ciąży, aby zmniejszyć śmiertelność płodów oraz częstość występowania niewydolności oddechowej i krwawień dokomorowych. Po 38. tyg. ryzyko wewnątrzmacicznego niedotlenienia płodu wzrasta nawet przy umiarkowanej cholestazie [149].

Wytyczne Royal College of Obstetricians and Gynecologists zawierają zalecenie indukowania porodu przedwczesnego w ciążach powikłanych ICP u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami biochemicznymi w 37+0 tygodniu [78, 142].

Ze względu na brak zaleceń opartych na badaniach z randomizacją wg. Puljic i wsp. optymalne postępowanie polega na indukowaniu porodu w 36–37 tygodniu ciąży, szczególnie w przypadku stężeń kwasów żółciowych ogółem przekraczających 40 mmol/l. W zależności od wskazań położniczych należy rozważyć poród drogami natury lub cesarskim cięciem [7].

### **3. Metodologia badania własnego**

Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych wiąże się z poważnymi powikłaniami okołoporodowymi, najczęściej z jatrogennym porodem przedwczesnym, oddaniem smółki do płynu owodniowego, niedotlenieniem płodu oraz zgonem wewnątrzmacicznym. W związku z powyższym interesujące jest, jakie zmienne warunkują przebieg okresu okołoporodowego w badanej próbie kobiet w ciąży z cholestazą wewnątrzwątrobową i w grupie kontrolnej? Jakie zmienne warunkują przebieg okresu adaptacyjnego u noworodków, których matki hospitalizowano z powodu cholestazy wewnątrzwątrobowej oraz w grupie kontrolnej?

#### **3.1. Cel pracy, problemy i hipotezy badawcze**

Celem niniejszego badania było określenie wpływu (związku) cholestazy wewnątrzwątrobowej u kobiet, z przebiegiem ciąży, porodu oraz okresu adaptacyjnego u noworodków.

**W celu weryfikacji hipotez badawczych określono następujące problemy badawcze:**

1. Czy zmienne laboratoryjne różnią się w okresie okołoporodowym u kobiet z cholestazą wewnątrzwątrobową i w grupie kontrolnej?

2. Czy zmienne socjo-demograficzne, kliniczne i zachowania zdrowotne różnią się w okresie okołoporodowym u kobiet z cholestazą wewnątrzwątrobową i w grupie kontrolnej?
3. Czy zmienne laboratoryjne różnią się w okresie adaptacyjnym u noworodków matek z cholestazą wewnątrzwątrobową i w grupie kontrolnej?
4. Czy zmienne kliniczne różnią się w okresie adaptacyjnym u noworodków matek z cholestazą wewnątrzwątrobową i w grupie kontrolnej?

**W pracy sformułowano następujące hipotezy badawcze:**

1. Zmienne laboratoryjne różnią się w okresie okołoporodowym u kobiet z cholestazą wewnątrzwątrobową i w grupie kontrolnej.
2. Zmienne socjo-demograficzne, kliniczne i zachowania zdrowotne różnią się w okresie okołoporodowym u kobiet z cholestazą wewnątrzwątrobową i w grupie kontrolnej.
3. Zmienne laboratoryjne różnią się w okresie adaptacyjnym u noworodków matek z cholestazą wewnątrzwątrobową i w grupie kontrolnej.
4. Zmienne kliniczne różnią się w okresie adaptacyjnym u noworodków matek z cholestazą wewnątrzwątrobową i w grupie kontrolnej.

### **3.2. Materiał i metody badania**

Badanie zostało przeprowadzone w dwóch grupach kobiet w ciąży hospitalizowanych w Klinice Perinatologii i Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi w latach 2014-2016, po uzyskaniu zgody Kierownika Kliniki Perinatologii i Ginekologii oraz Komisji Bioetycznej (opinia numer 69/2016). Uzyskano zgodę Dyrektora Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki na wykorzystanie dokumentacji medycznej do przeprowadzenia badania. Do projektu włączono 84 ciężarne hospitalizowane w okresie od 01.01.2014 r. do 31.12.2016 roku.



### **3.2.1. Zmienne badawcze**

W badanym projekcie badawczym określono następujące zmienne laboratoryjne (biochemiczne) w surowicy kobiet badanych: stężenie kwasów żółciowych (TBA), aminotransferaza alaninowa (ALAT), aminotransferaza asparaginianowa (ASPAT), krwinki białe (WBC), krwinki czerwone (RBC), hemoglobina (HGB), hematokryt (HCT) oraz w surowicy badanych noworodków: bilirubina, fosfataza alkaiczna, kwasy żółciowe (TBA), aminotransferaza alaninowa (ALAT), aminotransferaza asparaginianowa (ASPAT).

W opisywanym projekcie badawczym określono zmienne socjodemograficzne, kliniczne i prozdrowotne u kobiet: wiek, miejsce zamieszkania (wieś/miasto), historia położnicza, sposób zapłodnienia, stosowanie antykoncepcji hormonalnej przed ciążą, uczulenie ciężarnej na leki, spożywanie alkoholu, przebytą kamicę pęcherzyka żółciowego i cholecystektomię w wywiadzie, niktyнизм, przyrost masy ciała, dieta, choroby wirusowe (HIV, zapalenie wątroby typu B oraz typu C, kiła), cholestaza w poprzedniej ciąży, stosowanie gestagenów przez ciężarną, wystąpienie niepowściągliwych wymiotów u ciężarnych, niedokrwistość, nadciśnienie indukowane ciążą, zaburzenia funkcji tarczycy, małopłytkowość, choroby metaboliczne gospodarki węglowodanowej, sposób rozwiązania ciąży, tydzień rozwiązania ciąży.

W przedstawionym projekcie badawczym określono następujące zmienne kliniczne noworodka: masa ciała, stan urodzeniowy według skali V. Apgar, metoda porodu, płeć, okres hospitalizacji, wynik USG p/ciemiączkowego OUN, obecność krwanienia śródczaszkowego w USG, zaburzenia oddychania.

### **3.2.2. Kryteria włączenia do badanej próby**

Badaną próbę podzielono na grupę badaną oraz kontrolną. Grupę badaną stanowiły kobiety z rozpoznaną wewnątrzwątrobową samoistną cholestazą ciężarnych. Wewnątrzwątrobową samoistną cholestazą ciężarnych diagnozowana była na podstawie następujących kryteriów: obecność objawów charakterystycznych dla wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych tj. świąd, który nasila się w godzinach nocnych, podwyższone stężenie kwasów żółciowych w surowicy krwi ciężarnej (na

---

czczo  $\geq 10$   $\mu\text{mol/l}$ ). Grupę kontrolną stanowiły ciężarne, u których wykluczono wewnątrzwątrobową samoistną cholestazę ciężarnych.

W badaniu, jako podstawę do zdefiniowania wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych przyjęto stężenie kwasów żółciowych. Rozpoznanie ICP postawiono na podstawie stężenia kwasów żółciowych  $\geq 10$   $\mu\text{mol/l}$  lub więcej. Jako podstawę do zdefiniowania poziomu cholestazy u poszczególnych kobiet zastosowano maksymalny wynik TBA. Zwykle w analizie poziomu cholestazy przyjmuje się trzy wartości progowe: poniżej 10  $\mu\text{mol/l}$  – brak cholestazy; przynajmniej 10  $\mu\text{mol/l}$ , ale mniej niż 40  $\mu\text{mol/l}$  – cholestaza łagodna; przynajmniej 40  $\mu\text{mol/l}$ , ale mniej niż 100  $\mu\text{mol/l}$  – cholestaza ciężka; 100  $\mu\text{mol/l}$  lub więcej – cholestaza bardzo ciężka. Kobiety ze stężeniem kwasów żółciowych niższym niż 10  $\mu\text{mol/l}$  stanowiły grupę kontrolną. W niniejszym badaniu wyróżniono grupę badaną (ciężarnych z cholestazą ogółem: cholestazą łagodną i cholestazą ciężką) i porównywano ją z grupą kontrolną. Ponadto, porównano trzy grupy – kontrolna vs. cholestaza łagodna (stężenie kwasów żółciowych z przedziału 10,00 - 39,99  $\mu\text{mol/l}$ ) i cholestaza ciężka (stężenie kwasów na poziomie 40  $\mu\text{mol/l}$  lub więcej).

### 3.2.3. Charakterystyka badanej próby

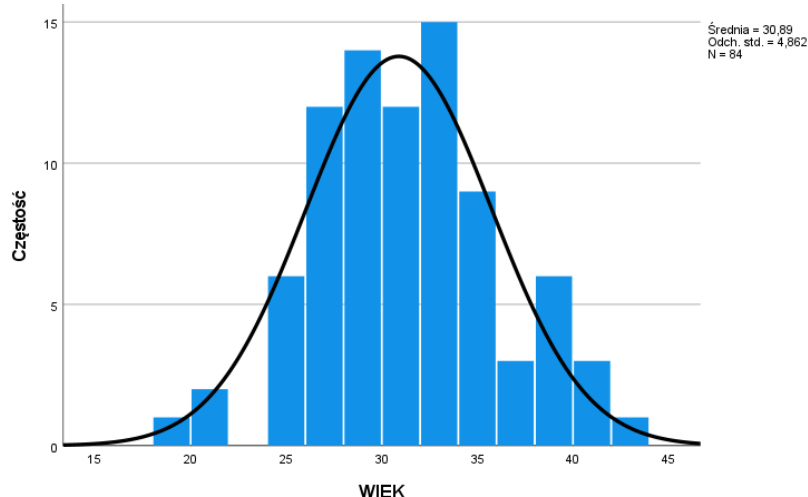
Wiek kobiet wahał się między 19 a 42 lata. Średnia wieku to 30,9 lat (z przeciętnym odchyleniem 4,9 lat), a połowa kobiet była w wieku nie większym niż 30,5 lat (tab.1). Test Shapiro-Wilka potwierdza zgodność rozkładu wieku z rozkładem normalnym ( $p=0,301$ ). Potwierdza to również bliska 0 wartość współczynnika skośności, jak i histogram (rys. 1).

Tabela 1: Badane ciężarne według wieku – statystyki opisowe i ocena normalności rozkładu ( $n = 84$ )

Wyszczególnienie	Min.	Max.	M	Me	SD	S	W(df)	p
Wiek (w latach)	19	42	30,89	30,50	4,86	0,10	W(84) = 0,982	0,301

M – średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, S – współczynnik skośności, W – statystyka Shapiro-Wilka, df – liczba stopni swobody, p – prawdopodobieństwo w teście Shapiro-Wilka

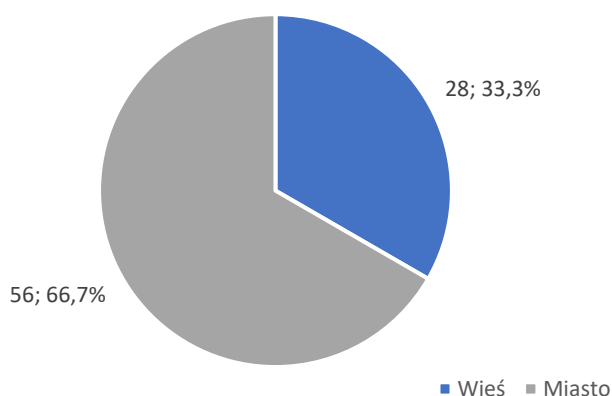
Źródło: badanie własne



Rys. 1: Rozkład wieku ciężarnych (n = 84)

Źródło: badanie własne

Większość badanych pacjentek (2/3) mieszkała w mieście (rys. 2).



Rys. 2: Miejsce zamieszkania ciężarnych (n = 84)

Źródło: badanie własne.

### 3.2.4. Narzędzia badawcze

Weryfikacja sformułowanych hipotez, wymagała zastosowania narzędzi badawczych, które umożliwiły wyróżnienie kobiet z cholestazą wewnątrzwątrobową i grupy kontrolnej. Podstawą klasyfikacji do badania była dokumentacja medyczna, rozpoznanie na podstawie badań laboratoryjnych i wywiadu z ciężarną kobietą. Analizowano także stan kliniczny noworodków oraz analizę laboratoryjną surowicy krwi. U wszystkich kobiet w grupie badanej (n = 64) i kontrolnej (n = 20), wykonano

oznaczenia biochemiczne poziomu stężeń całkowitych kwasów żółciowych od momentu rozpoznania choroby do czasu ich normalizacji po porodzie. Krew do badań u ciężarnych pobrano rano na czczo, z żyły odłokciowej, w ilości 5 ml. Analizie poddano wyniki trzech pomiarów: (0) przy przyjęciu, (1) przed porodem, (2) po porodzie. Całkowite stężenie kwasów żółciowych (TBA) w surowicy oznaczono kolorymetrycznie przy długości fali 340-800 nm, stosując testy 5 generacji enzymatyczne seria RX. Norma dla ciężarnej i noworodka od 2 do 10  $\mu\text{mol/l}$ .

Ilościowe oznaczanie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) i aminotransferazy asparaginianowej (ASPAT) w surowicy kobiet wykonano za pomocą analizatorów biochemicznych VITROS 250/350/5,1 FS/4600/XT 3400 System oraz systemów zintegrowanych VITROS 5600/XT 7600. Długość fali 670 nm. Wartości referencyjne aminotransferazy alaninowej (ALAT) od 9 IU/L do 52 IU/L i aminotransferazy asparaginianowej (ASPAT) od 14 IU/L do 36 IU/L.

Oznaczenie morfologii krwi zostało wykonane na analizatorze Sysmex XN 2000. Krwinki białe (WBC)  $\text{k/ul}$  ( $10^3/\text{ul}$ ) wartości referencyjne od 4 do 10. Krwinki czerwone (RBC)  $\text{Mm/ul}$  ( $10^6/\text{ul}$ ) wartości referencyjne od 3,8 do 5,8. Hemoglobina (HGB)  $\text{g/dl}$  wartości referencyjne od 12 do 15. Hematokryt (HCT) % wartości referencyjne od 36 do 45.

Stan noworodków po urodzeniu oceniono na podstawie skali V. Apgar w 1, 3, 5 i 10 minucie życia noworodka, gdzie niska punktacja (1-4) punktów świadczy o ciężkim stanie, (5-7) punktów oznacza stan średni i (8-10) punktów oznacza stan dobry noworodka. Oceniono masę urodzeniową noworodka i uwzględniono czas i sposób zakończenia ciąży. Stan płodów monitorowano w trakcie ciąży i porodu za pomocą kardiologii i ultrasonografii.

Ilościowe oznaczanie stężenia bilirubiny (NBIL) w surowicy i osoczu noworodków wykonano za pomocą analizatorów biochemicznych VITROS 5.1/ VITROS 350. Badanie kolorymetrycznie wykonano przy długości fali 540 i 460 nm. Norma od 1,0  $\text{mg/dl}$  do 10,5  $\text{mg/dl}$ . Fosfataza alkaliczna, wartości referencyjne dla noworodka od 65 IU/L do 270 IU/L.

Ilościowe oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) i aminotransferazy asparaginianowej (ASPAT) w surowicy noworodków wykonano za pomocą analizatorów biochemicznych VITROS 5.1/350. Długość fali 670 nm. Wartości referencyjne aminotransferazy alaninowej (ALAT) od 6 IU/L do 40 IU/L, aminotransferazy asparaginianowej (ASPAT) od 30 IU/L do 100 IU/L.

Wszystkie badania zostały wykonane w laboratorium diagnostycznym w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

### **3.2.5. Metody statystyczne**

Wyniki poddano analizie statystycznej [150,151].

Wyniki badania opracowano w oparciu o metody statystyczne z zastosowaniem Microsoft Excel oraz programów do analizy statystycznej Statistica V.10.

Wykorzystano testy statystyczne służące porównaniu rozkładów zmiennych w dwóch i więcej niż dwóch niezależnych populacjach. Jeśli zmienna zależna była mierzona na skali ilościowej (np. parametry laboratoryjne) i porównywano dwie grupy stosowano parametryczny test t-Studenta dla prób niezależnych lub (w sytuacji znaczących odstępstw od rozkładu normalnego) – jego nieparametryczny odpowiednik, tj. test Manna-Whitneya. Z kolei przy porównaniu trzech grup stosowano test F analizy wariancji – jednoczynnikową ANOVA lub jego odporną wersję – test Browna-Forsythe’a, bądź nieparametryczny odpowiednik – test Kruskala-Wallisa. W przypadku porównania trzech populacji, w kolejnym kroku stosowano testy post hoc (test Gamesa-Howella lub Bonferroniego). Porównując dwie lub więcej niż dwie populacje z punktu widzenia zmiennej mierzonej na skali nominalnej (np. występowanie danej choroby) stosowano test niezależności chi-kwadrat ( $\chi^2$ ) lub jego alternatywne wersje: dokładny test Fishera lub dokładny test Fishera-Freemana-Haltona. We wszystkich testach różnice między grupami uznawano za istotne statystycznie, gdy  $p < \alpha$ , przy czym uwzględniano w opisie trzy poziomy  $\alpha$ : \*\*  $p < 0,01$ , \*  $p < 0,05$  i t  $p < 0,10$ .

Oprócz oceny istotności efektu, badano również wielkość efektu – stosując adekwatną do danego testu statystykę. W przypadku testu Manna-Whitneya jest to statystyka delta, dla testu t Studenta – statystyka d-Cohena. W obu przypadkach o silnym

efekcie mówimy wówczas, gdy współczynnik przekracza 0,8, 0,5 to zwykle proponowana granica dla efektu przeciętnego, zaś 0,3 – słabego. W przypadku epsilon-kwadrat (test Kruskala-Wallisa) i eta-kwadrat (ANOVA) przyjmuje się zwykle progi: 0,14 – efekt silny, 0,06 – efekt przeciętny, 0,01 – efekt słaby. Współczynnik V-Cramera, używany dla zmiennych dyskretnych (w przypadku dokładnego testu Fishera i testu Fishera-Freemana-Haltona) przyjmuje się zwykle progi: 0,5 / 0,3 / 0,1.

Oprócz porównania prób niezależnych, oceniano również istotność zmian wybranych zmiennych w czasie, stosując metody dla prób zależnych. Po pierwsze, porównywano wyniki w dwóch pomiarach testem Wilcoxon, a także w trzech pomiarach równocześnie – testem Friedmana. Zastosowano również dwuczynnikową analizę wariancji dla powtarzanych pomiarów, która pozwala uwzględnić zarówno czynnik wewnątrzobiektywny (pomiar), jak i międzyobiektywny (grupę). Efekt główny czynnika wewnątrzobiektywnego i efektu interakcji badano stosując test F lub jego odporną wersję, tj. test Greenhouse'a Geissera. Efekt główny czynnika międzyobiektywnego badano testem F. Wielkość efektu oceniano stosując cząstkowe eta-kwadrat (interpretowane analogicznie jak eta-kwadrat).

Wśród stosowanych metod statystycznych znalazły się także miary korelacji – współczynnik korelacji liniowej Pearsona ( $r$ ) lub współczynnik korelacji rang Spearmana ( $\rho$ ). Istotność związku badano testem  $t$  oceny istotności korelacji (korelację uznawano za statystycznie istotną, gdy  $p < \alpha$ ). Wielkość efektu ocenia się analogicznie jak statystyki  $d$ -Cohena (o silnym związku świadczy  $r$  lub  $\rho$  na poziomie przynajmniej 0,5).

Oceniając, jakie czynniki wpływają na ryzyko wystąpienia cholestazy zastosowano również regresję logistyczną. Zmienną wynikową było występowanie cholestazy ogółem ( $y = 1$  oznaczało występowanie cholestazy ogółem,  $y = 0$  – brak cholestazy). Istotność efektu poszczególnych czynników oceniano testem Walda, zaś wielkość efektu – na podstawie ilorazu szans (OR). Własności statystyczne modelu oceniono stosując: test zbiorowy współczynników modelu, test Hosmera-Lemeshowa,  $R^2$  Nagelkerkego, tabelę klasyfikacji (bada się jakość klasyfikacji dla  $y = 1$ , im jest większa, tym lepiej) i zliczeniowy  $R^2$ .

## **4. Wyniki badania własnego**

Głównym zadaniem niniejszej pracy była weryfikacja postawionych hipotez. Poniższe tabele i wykresy zawierają wartości opisowe danych pochodzących z przeprowadzonego badania.

### **4.1. Zmienne laboratoryjne w badanej próbie kobiet z cholestazą wewnątrzwątrobową i w grupie kontrolnej**

Zgodnie z założeniami pracy dokonano analizy wartości badań laboratoryjnych diagnozujących cholestazę wewnątrzwątrobową w okresie okołoporodowym w badanej próbie.

#### **4.1.1. Stężenie kwasów żółciowych w badanej próbie kobiet**

Analizie poddano wyniki trzech pomiarów: (0) przy przyjęciu, (1) przed porodem, (2) po porodzie. Odnotowano także maksymalny wynik kwasów żółciowych.

Przy przyjęciu do szpitala poziom kwasów żółciowych wahał się między 3,4 a 120,2  $\mu\text{mol/l}$ . Biorąc pod uwagę średnią rzędu 18,3  $\mu\text{mol/l}$  tak duży rozrzut wskazuje na to, że niektóre wyniki kwasów żółciowych u ciężarnych wysoce odstawały od pozostałych, zróżnicowanie mierzone odchyleniem standardowym ( $SD = 18,9$ ) przekracza średnią. Rzutuje to na silną prawostronną skośność rozkładu kwasów żółciowych ( $S = 3,18$ ). W badanej próbie 95% kobiet w momencie przyjęcia do szpitala kwasy żółciowe były na poziomie nie przekraczającym 50  $\mu\text{mol/l}$ , u 93% nie przekraczały one progu 40  $\mu\text{mol/l}$ . Natomiast u pojedynczych kobiet był on bardzo wysoki – u jednej wynosił ok. 68  $\mu\text{mol/l}$ , u dwóch sięgał 81-83  $\mu\text{mol/l}$ , a u jednej – nawet 120  $\mu\text{mol/l}$ . Oceniając poziom kwasów żółciowych znacznie lepiej posłużyć się w takiej sytuacji medianą (u połowy pacjentek stężenie kwasów żółciowych nie przekraczało 13,2  $\mu\text{mol/l}$ ) (tab. 2).

Tabela 2: Poziom kwasów żółciowych (TBA) badanych ciężarnych – statystyki opisowe i ocena normalności rozkładu ( $n = 84$ )

TBA	n	Min.	Max.	M	Me	M-est	SD	W(df)	p
Przy przyjęciu	84	3,4	120,2	18,32	13,20	11,73	18,86	W(84) = 0,641	<0,001**
Przed porodem	84	3,0	139,5	19,93	13,00	11,28	24,36	W(84) = 0,587	<0,001**
Po porodzie	14	3,1	28,9	9,22	6,85	6,74	6,90	W(14) = 0,784	0,003**
Wynik maksymalny	84	3,4	139,5	24,0	15,30	15,03	24,89	W(84) = 0,668	<0,001**

n – liczebność próby, M – średnia, Me – mediana, M-est – M-estymator Tukeya, SD – odchylenie standardowe, W – statystyka Shapiro-Wilka, df – liczba stopni swobody, p – prawdopodobieństwo w teście Shapiro-Wilka, \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$

Źródło: badanie własne

Analogiczne wnioski dotyczą stężenia kwasów żółciowych przed porodem – dla całej próby rozkład również znacząco odbiega od rozkładu normalnego, przy czym wyniki są jeszcze silniej zróżnicowane – wahają się od 3 do ok. 140  $\mu\text{mol/l}$ . Wyniki powyżej 100  $\mu\text{mol/l}$  odnotowano u dwóch pacjentek (126 i 140  $\mu\text{mol/l}$ ), w przedziale 40-99  $\mu\text{mol/l}$  – u pięciu. Średnia, mierzona medianą sięga ok. 13  $\mu\text{mol/l}$ , a średnią arytmetyczną – ok. 20  $\mu\text{mol/l}$  (SD = 24,4). Maksymalny poziom kwasów żółciowych odnotowany w trakcie hospitalizacji sięgał średnio ok. 24  $\mu\text{mol/l}$ , u połowy pacjentek był nie niższy niż 15,3  $\mu\text{mol/l}$ . Zróżnicowanie wyników jest duże (SD = 24,9). Po porodzie stężenie kwasów żółciowych u zdecydowanej większości położnic obniżyło się do 9,22  $\mu\text{mol/l}$  (SD = 6,90), a połowa miała wynik nie niższy niż 6,85  $\mu\text{mol/l}$  (tab. 2).

Pomimo pewnych różnic w wynikach przy przyjęciu i przed porodem (dla ogółu badanych), wyniki testu Wilcozona wskazują, że różnice te nie były istotne ( $p = 0,589$ ). Natomiast wyniki po porodzie były istotnie niższe w porównaniu z pozostałymi wcześniejszymi pomiarami (w porównaniu z wynikiem przy przyjęciu –  $p = 0,069^t$ , w porównaniu z wynikiem przed porodem –  $p = 0,011^*$ ).

Zróżnicowanie wyników w analizowanych pomiarach jest oczywiście powiązane z tym, że nie wszystkie pacjentki były obciążone cholestazą.



W badanej próbie maksymalny poziom kwasów żółciowych przekraczał ostatni próg w przypadku dwóch pacjentek – wyniki, jakie osiągnęły to 126,4 i 139,5. Kobiety ze stężeniem kwasów żółciowych niższym niż 10  $\mu\text{mol/l}$  stanowiły grupę kontrolną.

W niniejszym badaniu analiza wpływu cholestazy na stan zdrowia kobiet i noworodków przeprowadzona została z uwzględnieniem ww. progów, przy czym dokonano jej dwutorowo. Po pierwsze, porównana została grupa badana (ciężarnych z cholestazą ogółem) z grupą kontrolną. Po drugie, porównania dotyczą trzech grup – kontrolna vs. cholestaza łagodna (stężenie kwasów żółciowych z przedziału 10,00- 39,99  $\mu\text{mol/l}$ ) i cholestaza ciężka (stężenie kwasów na poziomie 40  $\mu\text{mol/l}$  lub więcej).

W obrębie próby kobiety ciężarne z cholestazą stanowią 76,2%, w tym cholestazę ciężką stwierdzono u 10 kobiet, a łagodną u 54. (tab. 3).

Tabela 3: Struktura próby według stężenia kwasów żółciowych

Wyszczególnienie		n	%
Grupa kontrolna		<b>20</b>	23,8
Grupa badana	Cholestaza ogółem	<b>64</b>	76,2
	w tym		
	Cholestaza łagodna	<b>54</b>	64,3
	Cholestaza ciężka	<b>10</b>	11,9

Źródło: badanie własne

W przypadku kobiet z cholestazą średnie stężenie kwasów żółciowych przy przyjęciu do szpitala to ok. 22  $\mu\text{mol/l}$ , a średni wynik maksymalny – ok. 29  $\mu\text{mol/l}$ . Przed porodem sięgał on średnio ok. 24  $\mu\text{mol/l}$ , a po porodzie – średnio 10,5  $\mu\text{mol/l}$  (tab. 4). Podobne wnioski dotyczą ciężarnych z łagodną cholestazą. Biorąc pod uwagę, że grupa obejmowała wyniki [10-39,99]  $\mu\text{mol/l}$ , średnia jest niezbyt wysoka – ok. 16  $\mu\text{mol/l}$  przy przyjęciu, ok. 15  $\mu\text{mol/l}$  przed porodem, ok. 9 – po porodzie i ok. 20 – wynik maksymalny. Zróżnicowanie jest umiarkowane, a skośność prawostronna, aczkolwiek (poza wynikami po porodzie) niezbyt silna.

Tabela 4 Stężenie kwasów żółciowych w badanych grupach – statystyki opisowe

TBA	Cholestaza															
	Kontrolna (df = 20)				Ogółem (df = 51)				Łagodna				Ciężka			
	przy przyjęciu porodem	przed porodem	po porodzie	wynik max.	przy przyjęciu porodem	przed porodem	po porodzie	wynik max.	przy przyjęciu porodem	przed porodem	po porodzie	wynik max.	przy przyjęciu porodem	przed porodem	po porodzie	wynik max.
Min.	3,4	3,40	3,6	3,40	4,2	3,00	3,1	10,10	4,2	3,00	3,1	10,10	6,9	16,50	7,2	43,70
Max.	9,7	9,40	6,3	9,90	120,2	139,50	28,9	139,50	39,9	39,90	16,0	39,90	120,2	139,50	28,9	139,50
M	6,82	6,95	4,73	7,15	21,91	23,99	10,45	29,27	16,06	14,86	8,76	19,75	53,49	73,24	18,50	80,69
Me	7,40	7,50	4,30	7,80	15,70	14,55	7,40	18,25	14,80	14,20	7,40	17,30	46,50	67,55	18,05	79,15
SD	2,24	2,00	1,40	2,13	20,30	26,65	7,33	26,39	7,98	7,40	4,49	7,95	34,58	38,13	15,34	31,94
S	-0,25	-0,52	1,26	-0,53	2,90	2,80	1,75	2,53	1,31	1,10	0,43	0,86	0,61	0,51	x	0,76
K	-1,68	-1,19	x	-1,20	9,82	8,28	3,59	6,75	1,60	1,55	-1,23	-0,30	-0,09	-0,28	x	-0,03
W(df)	0,877	0,898	0,471	0,896	0,661	0,627	0,428	0,667	0,880	0,915	0,455	0,892	0,957	0,949	0,474	0,907
p	0,015*	0,038*	<0,001**	0,035*	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**	0,746	0,659	<0,001**	0,264

M – średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, S – współczynnik skośności, K – kurtozna, W – statystyka Shapiro-Wilka, p – prawdopodobieństwo w teście Shapiro-Wilka, \* p < 0,05, \*\* p < 0,01

Źródło: badanie własne

Ciężarne kobiety z ciężką cholestazą w momencie przyjęcia do szpitala uzyskały stężenie kwasów żółciowych na poziomie średnio 53,5  $\mu\text{mol/l}$  (połowa z nich – nie niższe niż 46,5  $\mu\text{mol/l}$ ). Przed porodem stężenie kwasów żółciowych jeszcze wzrosło – do poziomu średnio 73,2  $\mu\text{mol/l}$ , przy medianie 67,6  $\mu\text{mol/l}$ . Po porodzie średnia 18,5  $\mu\text{mol/l}$ , (SD=15,34). W przypadku pozostałych pomiarów zróżnicowanie jest umiarkowane, a skośność umiarkowanie silna prawostronna. Z kolei maksymalne stężenie kwasów żółciowych pacjentek z tej grupy sięgało średnio 80,7  $\mu\text{mol/l}$  – tab. 4. We wszystkich grupach odstępstwa od rozkładu normalnego są znaczące<sup>1</sup>.

Zauważmy, że w porównaniu ze stanem z momentu przyjęcia do szpitala i przed porodem wynik kwasów żółciowych 31 pacjentek nie uległ zmianie. Niemniej jednak w niektórych przypadkach nastąpiło wyraźne pogorszenie wyników – nawet o 70  $\mu\text{mol/l}$ . W przypadku dwóch kobiet poziom kwasów żółciowych w porównaniu ze stanem z momentu przyjęcia do kliniki przekroczył próg ciężkiej cholestazy (wyniki 43,7 i 86,2  $\mu\text{mol/l}$ ), ale też w przypadku jednej kobiety – zaobserwowano poprawę (z 81,4 do poziomu 16,5  $\mu\text{mol/l}$ ). Porównując stan z momentu przyjęcia i przed porodem stężenie kwasów żółciowych nie zmieniło się istotnie w grupie wszystkich pacjentek z cholestazą (w teście Wilcoxon,  $p = 0,634$ ), ale też w przypadku ciężarnych z łagodną ( $p = 0,597$ ) i ciężką ( $p = 0,213$ ) cholestazą. W porównaniu ze stanem po porodzie, wszystkie wyniki istotnie się różnią (są istotnie niższe,  $p < 0,001^{**}$ ).

W momencie przyjęcia do szpitala poziom kwasów żółciowych w wyróżnionych dwóch / trzech grupach różnił się w stopniu statystycznie istotnym i silnym. Porównując trzy grupy w teście Browna-Forsythe'a  $F(2; 9,459) = 14,163$ ,  $p = 0,001^{**}$ , eta-kwadrat = 0,518. Wyniki testu Gamesa-Howella wskazują, że w grupie kontrolnej stężenie kwasów żółciowych było istotnie niższe, znacząco niższe było też w grupie z cholestazą łagodną w stosunku do ciężkiej. Istotne różnice obserwowane były także przed porodem

---

<sup>1</sup> W grupie ciężarnych z ciężką cholestazą wyniki są najbardziej jednorodne – odchylenie standardowe jest relatywnie niskie, średnia i mediana mają podobne wartości, skośność jest słaba. Grupa ta liczy tylko dziesięć pacjentek, niemniej jednak nie ma w niej wyników odstających – tab. 4.

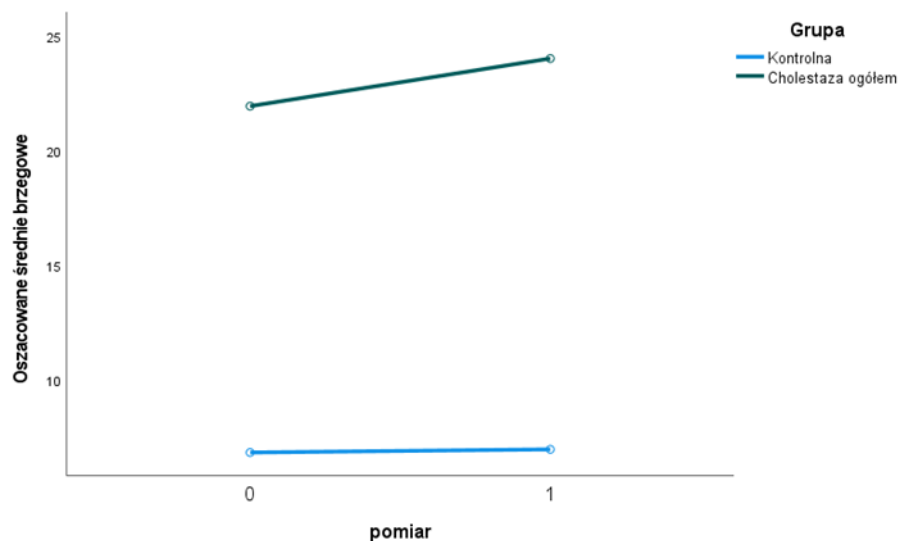
---

–  $F(2; 9,320) = 25,451$ ,  $p < 0,001^{**}$ , eta-kwadrat = 0,674, a także w odniesieniu do wyniku maksymalnego –  $F(2; 9,528) = 41,952$ ,  $p < 0,001^{**}$ , eta-kwadrat = 0,755. Wielkość efektu jest duża w każdym ujęciu. Jedynie wyniki po porodzie nie różnią się istotnie –  $F(2; 1,088) = 1,037$ ,  $p = 0,560$ , eta-kwadrat = 0,353, choć wielkość efektu jest i w tym przypadku znacząca.

Porównując grupę kontrolną z pacjentkami z cholestazą ogółem różnice również są istotne we wszystkich ujęciach (w teście t Studenta  $p < 0,001^{**}$ ) poza wynikami po porodzie ( $t(12) = 1,305$ ,  $p = 0,108$ ).

Z uwagi na to, że mamy tu do czynienia ze schematem badania z uwzględnieniem czynnika wewnątrzobiektywnego (pomiar) i międzyobiektywnego (grupa), bardziej adekwatnym rozwiązaniem niż stosowanie testów dla prób zależnych dla każdej grupy oddzielnie jest zastosowanie modelu mieszanego – dwuczynnikowej analizy wariancji dla powtarzanych pomiarów, która pozwoli uchwycić ewentualny efekt interakcji, czyli ocenić (uwzględniając oba czynniki jednocześnie), czy zmiany w czasie następowały w takim samym stopniu we wszystkich grupach. Analiza ta zostanie przeprowadzona dla stężenia kwasów żółciowych.

Porównując w pierwszej kolejności stężenie kwasów żółciowych w dniu przyjęcia do szpitala i przed porodem w dwóch grupach – badanej (cholestaza ogółem) i kontrolnej (rys. 3), można wnioskować, że efekt interakcji nie jest istotny statystycznie, a więc zmiany w czasie stężenia kwasów żółciowych następowały w podobnym zakresie w grupie kontrolnej i z cholestazą.



0 – przy przyjęciu, 1 – przed porodem

Rys. 3: Porównanie zmian stężenia kwasów żółciowych przy przyjęciu i przed porodem w grupie kontrolnej i badanej

Źródło: badanie własne

Tabela 5: Wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji – ocena zmian stężenia kwasów żółciowych w czasie z uwzględnieniem grupy kontrolnej (K) i badanej (ChO, cholestaza ogółem)

Źródło zmienności	F	df1; df2	p	cz.eta-kw	Jakie różnice?
Pomiar	0,260	1; 82	0,612	0,003	nd.
Grupa	10,912	1; 82	0,001**	0,117	ChO > K
Pomiar*Grupa	0,200	1; 82	0,656	0,002	nd.

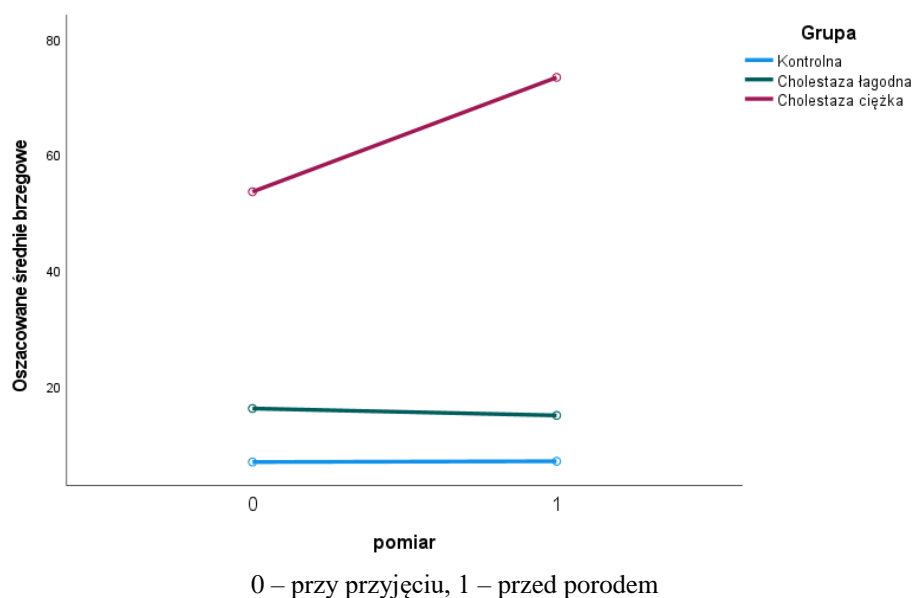
F – statystyka F (dla czynnika pomiar i efektu interakcji – w teście Greenhouse’a-Geissera, dla efektu czynnika grupa – w teście F), df1, df2 – liczba stopni swobody, p – prawdopodobieństwo w teście, cz. eta-kw – miara wielkości efektu: cząstkowe eta-kwadrat. <sup>1</sup>p < 0,10, \* p < 0,05, \*\* p < 0,01

Źródło: badanie własne

W teście F dla efektu interakcji  $p = 0,656$ , efekt ten jest znikomy (cząstkowe eta-kwadrat = 0,002). Linie są niemal równoległe, a więc zmiany stężenia kwasów żółciowych przed porodem w porównaniu z momentem przyjęcia do szpitala przebiegały analogicznie w grupie kontrolnej i badanej. Z drugiej strony, prezentowane dane wskazują na duże różnice w poziomie kwasów żółciowych (w obu pomiarach) między grupą kontrolną i pacjentkami z cholestazą – *ceteris paribus*, efekt czynnika „Grupa” jest statystycznie istotny ( $p < 0,001^{**}$ ) i umiarkowanie silny (cząstkowe eta-kwadrat =

0,117). A zatem uśredniając wyniki z dwóch pomiarów, pacjentki z cholestazą miały istotnie wyższy poziom kwasów żółciowych niż grupa kontrolna.

W kolejnym kroku pod uwagę wzięto nie tylko sam fakt występowania cholestazy, ale też jej stopień (rys. 4 i tab. 6).



Rys. 4: Porównanie zmian poziomu stężenia kwasów żółciowych przy przyjęciu i przed porodem według stopnia cholestazy

Źródło: badanie własne

Tabela 6: Wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji – ocena zmian stężenia kwasów żółciowych w dwóch pomiarach według stopnia cholestazy

Źródło zmienności	F	df1; df2	p	cz.eta-kw	Jakie różnice?
Pomiar	8,473	1; 81	0,005**	0,095	0 < 1
Grupa	92,552	2; 82	<0,001**	0,696	ChC > ChŁ (p < 0,001**) ChŁ > K (p < 0,001**) ChC > K (p < 0,001**)
Pomiar*Grupa	7,685	2; 82	<0,001**	0,159	ChC: 0 < 1

F – statystyka F (dla czynnika pomiar i efektu interakcji – w teście Greenhouse’a-Geissera, dla efektu czynnika grupa – w teście F), df1, df2 – liczba stopni swobody, p – prawdopodobieństwo w teście, cz. eta-kw – miara wielkości efektu: cząstkowe eta-kwadrat. † p < 0,10, \* p < 0,05, \*\* p < 0,01

Źródło: badanie własne

W takim ujęciu efekt interakcji jest statystycznie istotny (p < 0,001\*\*) i silny (cząstkowe eta-kwadrat = 0,159 > 0,14). Polega on na tym, że jedynie w grupie pacjentek

z ciężką cholestazą wyniki istotnie się zmieniły – przed porodem stężenie kwasów żółciowych było wyższe niż w dniu przyjęcia do szpitala. W grupie kontrolnej różnice te praktycznie nie występują ( $p = 0,969$ ), słabe są też w przypadku pacjentek z łagodną cholestazą ( $p = 0,576$ ). Istotne są też różnice między grupami – efekt główny czynnika grupa jest statystycznie istotny ( $p < 0,001^{**}$ ) i bardzo silny (cząstkowe eta-kwadrat = 0,696). A zatem, uśredniając wyniki z dwóch pomiarów, istotnie różnią się we wszystkich grupach – ciężarne z cholestazą ciężką i łagodną mają istotnie wyższe stężenie kwasów żółciowych niż grupa kontrolna, a także ciężarne z ciężką cholestazą mają, *ceteris paribus*, wyższe TBA niż przy łagodnym jej stopniu (tab.6). Również efekt główny czynnika „Pomiar” jest statystycznie istotny ( $p = 0,005^{**}$ ) – uśredniając, wyższe stężenia osiągnęto przed porodem niż w dniu przyjęcia do szpitala.

#### **4.1.2. Parametry laboratoryjne kobiet według stopnia cholestazy**

Ciężarne z cholestazą w porównaniu z grupą kontrolną w momencie przyjęcia do szpitala osiągnęły podobny poziom leukocytów (WBC) – różnice między nimi nie są statystycznie istotne ( $p = 0,212$ ), aczkolwiek wielkość efektu jest umiarkowanie wysoka (d-Cohena = 0,328). Nieznacznie wyższą średnią leukocytów odnotowano w grupie kontrolnej ( $M = 11,23$  k/ul) niż badanej ( $M = 10,23$  k/ul), jednak różnica ta jest nieznaczna. Istotne są natomiast różnice w poziomie leukocytów, jeśli pod uwagę weźmie się stopień cholestazy – w porównaniu z pozostałymi grupami (kontrolną, ale i łagodną cholestazą) istotnie niższą średnią dla leukocytów odnotowano u pacjentek z ciężką cholestazą – średnia sięga tu tylko ok. 8 k/ul,  $p = 0,016^*$  (również w takim ujęciu wielkość efektu jest umiarkowanie wysoka) (tab.7-8). Ciężarne z ciężką cholestazą to jedyna grupa, w której średnia poziomu leukocytów mieści się w normie, dla pozostałych średnia przekracza górny wynik referencyjny (jest wyższa niż 10 k/ul). W przypadku ciężarnych z ciężką cholestazą tylko u dwóch na dziesięć pacjentek poziom leukocytów nie mieści się w normie, wśród mających łagodną cholestazę dotyczy to 43% pacjentek, a wśród mających zdiagnozowaną cholestazę ogółem – 39%. W grupie kontrolnej dotyczy to 40% ciężarnych. W przypadku żadnej z ciężarnych nie stwierdzono poziomu leukocytów

poniżej normy – wyniki spoza referencyjnych przedziałów dotyczą podwyższonego poziomu leukocytów (niezależnie od grupy).

Silniejsze są różnice w poziomie czerwonych krwinek (RBC) – wielkość efektu mierzona statystyką d-Cohena wynosi  $0,644 > 0,5$  (efekt przeciętny, istotny statystycznie:  $p = 0,014^*$ ). Ciężarne z cholestazą uzyskały niższy poziom czerwonych krwinek niż grupa kontrolna ( $M = 4,01$  Mm/ul vs.  $M = 4,34$  Mm/ul). Silny jest efekt cholestazy wtedy, gdy pod uwagę wzięty zostanie jej stopień (eta kwadrat =  $0,141 > 0,14$ ). Najwyższy wynik odnotowano u pacjentek z ciężką cholestazą ( $M = 4,38$  Mm/ul,  $Me = 4,31$  Mm/ul), podczas gdy poziom czerwonych krwinek u kobiet z łagodną cholestazą sięgał średnio  $3,94$  Mm/ul ( $Me = 3,92$  Mm/ul). U co trzeciej kobiety z cholestazą (31%) poziom ten był poniżej normy (tj. poniżej  $3,8$  Mm/ul), dotyczy to, co trzeciej kobiety z łagodną cholestazą (33%), ale już tylko co piątej z ciężką cholestazą. W grupie kontrolnej czerwone krwinki poniżej normy dotyczyły, co dziesiątej ciężarnej. U żadnej ciężarnej w próbie nie odnotowano wyniku przekraczającego górną wartość referencyjną.



Analiza przebiegu ciąży i porodu u kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych

Tabela 7: Parametry laboratoryjne ciężarnych według cholestazy – morfologia

Wyszczególnienie		Statystyki opisowe							Odsetek		
		n	Min.	Max.	M	Me	SD	S	LP	N	UP
Ogółem	WBC k/ul w dniu przyjęcia	83	4,83	19,30	10,46	9,84	3,02	0,87	0	57	43
	RBC Mm/ul w dniu przyjęcia	84	2,49	5,55	4,09	4,05	0,53	0,13	26	74	0
	HGB g/dl w dniu przyjęcia	84	7,30	16,70	12,03	12,10	1,41	-0,11	42	57	1
	HCT % w dniu przyjęcia	84	21,80	48,20	35,21	35,10	3,86	-0,09	57	42	1
Kontrolna	WBC k/ul w dniu przyjęcia	19	7,46	15,61	11,22	10,69	2,80	0,18	0	55	40
	RBC Mm/ul w dniu przyjęcia	20	3,35	4,87	4,34	4,48	0,40	-1,30	10	90	0
	HGB g/dl w dniu przyjęcia	20	10,70	14,20	12,45	12,55	0,94	-0,24	20	80	0
	HCT % w dniu przyjęcia	20	31,60	41,30	36,76	37,30	2,50	-0,56	30	70	0
Cholestaza ogółem	WBC k/ul w dniu przyjęcia	64	4,83	19,30	10,23	9,62	3,07	1,10	0	61	39
	RBC Mm/ul w dniu przyjęcia	64	2,49	5,55	4,01	3,92	0,54	0,49	31	69	0
	HGB g/dl w dniu przyjęcia	64	7,30	16,70	11,90	12,05	1,51	0,06	48	50	2
	HCT % w dniu przyjęcia	64	21,80	48,20	34,72	34,45	4,09	0,15	66	32	2
Cholestaza łagodna	WBC k/ul w dniu przyjęcia	54	4,83	19,30	10,65	9,86	2,98	1,35	0	57	43
	RBC Mm/ul w dniu przyjęcia	54	2,49	5,55	3,94	3,92	0,50	0,22	33	67	0
	HGB g/dl w dniu przyjęcia	54	7,30	16,70	11,85	12,05	1,57	0,09	48	50	2
	HCT % w dniu przyjęcia	54	21,80	48,20	34,54	34,45	4,20	0,17	69	31	0
Cholestaza ciężka	WBC k/ul w dniu przyjęcia	10	4,89	12,27	7,99	7,82	2,69	0,65	0	80	20
	RBC Mm/ul w dniu przyjęcia	10	3,66	5,43	4,38	4,31	0,65	0,68	20	80	0
	HGB g/dl w dniu przyjęcia	10	10,70	14,20	12,18	12,00	1,18	0,34	50	50	0
	HCT % w dniu przyjęcia	10	31,40	42,00	35,73	34,95	3,48	0,64	50	50	0

M - średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, S – współczynnik skośności, LP – poniżej normy, N – w normie, UP – powyżej normy.

Źródło: badanie własne

Istotne różnice odnotowano również dla innego parametru krwi, tj. hematokrytu (HCT) ( $p = 0,039^*$ ,  $d$ -Cohena = 0,537, a więc efekt cholestazy jest umiarkowanie silny). Poziom hematokrytu u kobiet z cholestazą był w momencie przyjęcia do szpitala istotnie niższy niż w grupie kontrolnej ( $M=34,72\%$  vs.  $M=36,76\%$ ). Niższy poziom hematokrytu odnotowano u kobiet z łagodną postacią cholestazy ( $M = 34,72\%$ ) niż ciężką (35,73%), wielkość efektu jest umiarkowana i w tym ujęciu ( $\eta^2 = 0,061 > 0,06$ ). HCT poniżej normy (tj. niższe niż 36%) odnotowano u 2/3 (66%) pacjentek z cholestazą, w tym u 69% kobiet z łagodną cholestazą i połowy z ciężką, zaś HCT powyżej normy – tylko u jednej (z łagodną jej postacią). W grupie kontrolnej hematokryt poniżej normy stwierdzono u 30% ciężarnych, a więc ponad dwukrotnie rzadziej niż w grupie z cholestazą.

Tabela 8: Wyniki testów statystycznych dla wybranych zmiennych – morfologia

Wyszczególnienie	Według występowania cholestazy (cholestaza ogółem vs. kontrolna)			Według stopnia cholestazy (łagodna vs. ciężka vs. kontrolna)		
	p	Wielkość efektu	Test	p	Wielkość efektu	Test
WBC k/ul w dniu przyjęcia	0,212	0,328	t	0,016*	0,099	F
RBC Mm/ul w dniu przyjęcia	0,014*	0,644	t	0,002**	0,141	F
HGB g/dl w dniu przyjęcia	0,132	0,390	t	0,258	0,033	F
HCT % w dniu przyjęcia	0,039*	0,537	t	0,079 <sup>t</sup>	0,061	F

t – test t-Studenta dla prób niezależnych, F – test F analizy wariancji, p – prawdopodobieństwo w teście. Wielkość efektu – współczynnik  $d$  Cohena (test t),  $\eta^2$  (F). <sup>t</sup>  $p < 0,10$ , \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$

Źródło: badanie własne

Natomiast nie różnił się istotnie poziom hemoglobiny – HGB (tab.7-8). Ciężarne z cholestazą wykazały podobny poziom jak grupa kontrolna ( $p = 0,132$ , przy niskiej wielkości efektu:  $0,390 < 0,5$ ), nie ma też istotnych różnic, gdy pod uwagę wzięty zostanie stopień cholestazy ( $p = 0,258$ , niska wielkość efektu:  $\eta^2 = 0,033 < 0,06$ ). We wszystkich grupach hemoglobina sięga średnio wartości zbliżonej dolnej wartości referencyjnej. Wynik poniżej normy odnotowano u mniej więcej połowy (48%) pacjentek z cholestazą (zarówno z łagodną i ciężką jej postacią), zaś HGB powyżej normy – tylko u jednej (z łagodną jej postacią). W grupie kontrolnej zbyt niska

hemoglobina dotyczy tylko 20% ciężarnych, a więc występuje ponad dwukrotnie rzadziej niż u pacjentek z cholestazą. Pomimo tego, że średnie są podobne, udział ciężarnych z hemoglobina poniżej normy wskazuje, że kobiety z cholestazą (bez względu na jej stopień) mają pod tym względem większe problemy niż ciężarne z grupy kontrolnej.

Podsumowując, parametry krwi pacjentek z cholestazą były w momencie przyjęcia, na niższym lub ewentualnie podobnym poziomie jak w grupie kontrolnej, przy czym wyższy ich poziom odnotowywano w grupie z ciężką cholestazą niż łagodną. Znacząca liczba kobiet z cholestazą trafiła do szpitala z wynikami spoza wartości referencyjnych ( niski poziom: czerwonych krwinek, hematokrytu, hemoglobiny, wysoki poziom leukocytów). Dotyczy to zwłaszcza kobiet z łagodną postacią cholestazy. U ciężarnych z cholestazą największy problem dotyczy hematokrytu (aż 2/3 pacjentek z HCT poniżej normy), a następnie – hemoglobiny (połowa pacjentek z HGB poniżej normy), rzadziej, bo u mniej więcej, co trzeciej ciężarnej, stwierdzono niedobór czerwonych krwinek bądź nadmiar leukocytów. Wnioski dotyczące ciężarnych z cholestazą łagodną są zbliżone do osiągniętych przez ogół pacjentek z cholestazą. Przy ciężkiej cholestazie wyniki są bliższe wynikom prawidłowym (średnie bliższe wynikom referencyjnym, wyższe odsetki osób z wynikami w normie). W grupie kontrolnej większość pacjentek miało morfologię w normie – dotyczy to 55-90% ciężarnych (najrzadziej występuje problem z niedoborem czerwonych krwinek i hemoglobiny, częściej – z nadmiarem leukocytów).

W przeciwieństwie do morfologii krwi (badanie jednokrotne), próby wątrobowe badane były w dniu przyjęcia, przed i po porodzie. Zarówno poziom ASPAT, jak i ALAT średnio przekraczał górne wartości referencyjne (tj. 36 IU/l dla ASPAT i 52 IU/l dla ALAT). Dotyczy to również grupy kontrolnej (tab.9). We wszystkich pomiarach kobiety z cholestazą (ogółem i łagodną) charakteryzują się silną prawostronną skośnością rozkładu ASPAT i ALAT, co wskazuje na występowanie przypadków o nietypowo wysokich poziomach tych parametrów. Silne jest też zróżnicowanie wyników (odchylenie standardowe jest wysokie, nawet wyższe niż średnia).

Analiza przebiegu ciąży i porodu u kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych

Tabela 9: Parametry laboratoryjne ciężarnych – próby wątrobowe

		Statystyki opisowe							Odsetek		
		n	Min.	Max.	M	Me	SD	S	LN	N	UN
Ogółem	ASPAT IU/L w dniu przyjęcia	84	18,00	463,00	111,00	68,50	106,98	1,75	0	24	76
	ASPAT przed porodem	81	14,00	623,00	109,81	76,00	110,79	2,08	0	25	75
	ASPAT po porodzie	38	16,00	359,00	77,13	47,50	81,07	2,32	0	32	68
	ALAT IU/L w dniu przyjęcia	84	14,00	927,00	170,90	110,00	170,48	1,93	0	26	74
	ALAT przed porodem	81	14,00	1475,00	184,96	111,00	214,62	3,15	0	30	70
	ALAT po porodzie	38	18,00	961,00	147,08	85,00	182,13	2,90	0	29	71
Kontrolna	ASPAT IU/L w dniu przyjęcia	20	20,00	223,00	72,70	51,50	53,71	1,19	0	35	65
	ASPAT przed porodem	18	14,00	290,00	87,17	49,00	78,40	1,41	0	28	72
	ASPAT po porodzie	6	47,00	203,00	91,33	76,50	57,57	1,94	0	0	100
	ALAT IU/L w dniu przyjęcia	20	14,00	507,00	133,15	97,50	122,28	1,63	0	35	65
	ALAT przed porodem	18	14,00	507,00	157,28	103,50	144,84	1,08	0	28	72
	ALAT po porodzie	6	31,00	407,00	171,33	147,00	139,63	0,98	0	17	83
Cholestaza ogółem	ASPAT IU/L w dniu przyjęcia	64	18,00	463,00	122,97	83,00	116,61	1,52	0	20	80
	ASPAT przed porodem	63	14,00	623,00	116,29	78,00	118,15	2,03	0	24	76
	ASPAT po porodzie	32	16,00	359,00	74,47	40,50	85,23	2,40	0	38	62
	ALAT IU/L w dniu przyjęcia	64	14,00	927,00	182,70	110,00	182,17	1,85	0	23	77
	ALAT przed porodem	63	14,00	1475,00	192,87	111,00	231,07	3,15	0	30	70
	ALAT po porodzie	32	18,00	961,00	142,53	82,00	190,56	3,05	0	31	69
Cholestaza łagodna	ASPAT IU/L w dniu przyjęcia	54	18,00	395,00	103,91	65,50	97,14	1,68	0	14	76
	ASPAT przed porodem	53	14,00	623,00	97,21	64,00	105,49	2,90	0	28	72
	ASPAT po porodzie	28	16,00	359,00	72,71	40,00	89,63	2,43	0	39	61
	ALAT IU/L w dniu przyjęcia	54	14,00	927,00	165,48	102,50	182,42	2,31	0	26	74
	ALAT przed porodem	53	14,00	1475,00	177,60	84,00	241,68	3,44	0	34	66
	ALAT po porodzie	28	18,00	961,00	139,07	66,00	198,62	3,12	0	36	64
Cholestaza ciężka	ASPAT IU/L w dniu przyjęcia	10	37,00	463,00	225,90	176,00	160,19	0,52	0	0	100
	ASPAT przed porodem	10	38,00	400,00	217,40	188,50	135,55	0,17	0	28	72
	ASPAT po porodzie	4	31,00	148,00	86,75	84,00	50,32	0,26	0	25	75
	ALAT IU/L w dniu przyjęcia	10	51,00	482,00	275,70	319,50	157,96	-0,41	0	10	90
	ALAT przed porodem	10	37,00	482,00	273,80	303,50	147,30	-0,36	0	10	90
	ALAT po porodzie	4	82,00	374,00	166,75	105,50	138,87	1,94	0	0	100

M - średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, S – współczynnik skośności, LP – poniżej normy, N – w normie, UP – powyżej normy.

Źródło: badanie własne

Tabela 10: Wyniki testów statystycznych dla wybranych zmiennych – próby wątrobowe

Wyszczególnienie	Według występowania cholestazy (cholestaza ogółem vs. kontrolna)			Według stopnia cholestazy (łagodna vs. ciężka vs. kontrolna)		
	p	Wielkość efektu	Test	p	Wielkość efektu	Test
ASPAT IU/L w dniu przyjęcia	0,129	0,226	M-W	0,009**	0,173	K-W
ASPAT IU/L przed porodem	0,388	0,134	M-W	0,008**	0,136	K-W
ASPAT IU/L po porodzie	0,072 <sup>t</sup>	0,469	M-W	0,076 <sup>t</sup>	0,009	K-W
ALAT IU/L w dniu przyjęcia	0,326	0,146	M-W	0,053 <sup>t</sup>	0,058	K-W
ALAT IU/L przed porodem	0,674	0,265	M-W	0,063 <sup>t</sup>	0,026	K-W
ALAT IU/L po porodzie	0,317	0,260	M-W	0,292	0,006	K-W

M-W – test Manna-Whitneya, KW – test Kruskala-Wallisa, p – prawdopodobieństwo w teście. Wielkość efektu – delta (M-W), epsilon-kwadrat (K-W). <sup>t</sup>p < 0,10, \* p < 0,05, \*\* p < 0,01

Źródło: badanie własne

W przypadku kobiet ze stwierdzoną cholestazą poziom ASPAT i ALAT jest średnio wyższy, niemniej jednak różnice względem grupy kontrolnej są istotne (na poziomie istotności 0,10, p = 0,072) tylko w odniesieniu do ASPAT po porodzie. Efekt ten jest dość silny (delta = 0,469) – porównując mediany widzimy, że pacjentki z cholestazą osiągnęły po porodzie ASPAT na poziomie blisko dwukrotnie niższym niż grupa kontrolna, chociaż wcześniej był on w grupach podobny (tab.10). W przypadku pacjentek z cholestazą połowa kobiet miała ASPAT w momencie przyjęcia nie niższy niż 83 IU/l (w grupie kontrolnej Me = 51,5 IU/l). Wynik powyżej normy odnotowano u 80% z nich (aczkolwiek w grupie kontrolnej odsetek ten też był wysoki – 65%). W przypadku ciężkiej cholestazy ASPAT sięgał nawet 463 IU/l (max przed przyjęciem), a średnia (przy niskiej skośności) sięgała 226 UI/l, mediana – 176 UI/l, a wszystkie ciężarne wykazały ASPAT powyżej normy. Przed porodem udział kobiet z wynikiem powyżej normy pozostał wysoki i bardzo podobny we wszystkich grupach (ok.75%). Po porodzie pacjentki z łagodną cholestazą już tylko w 61% osiągnęły wynik powyżej normy, a z ciężką jej postacią – w 75%, podczas gdy w grupie kontrolnej dotyczyło to wszystkich badanych. Zróżnicowanie wyników było silne we wszystkich trzech pomiarach.

Analizując, jak zmieniał się ASPAT w czasie od przyjęcia do szpitala do badania po porodzie zauważyć można, że u pacjentek z cholestazą poziom ASPAT średnio obniżał się w kolejnych pomiarach (po porodzie w porównaniu ze stanem z przyjęcia do szpitala średnie były dwukrotnie niższe), podczas gdy w grupie kontrolnej ASPAT nieznacznie wzrastał (tab.9). Zmiany ASPAT w trzech pomiarach były statystycznie istotne w przypadku kobiet z cholestazą, podczas gdy w grupie kontrolnej wyniki nie zmieniły się w stopniu statystycznie istotnym. Zawężając analizę do pacjentek, dla których odnotowano wyniki we wszystkich trzech pomiarach (a przypomnijmy, w trzecim pomiarze liczebności te były niższe) zauważyć można istotnie niższy poziom ASPAT po porodzie względem pozostałych pomiarów (tab. 9). Z kolei porównując większe grupy, ale tylko przed przyjęciem i przed porodem, również zauważamy spadek poziomu ASPAT w czasie, w grupie badanej (brak istotnych zmian w grupie kontrolnej – tab. 9).

Uwzględniając stopień cholestazy, w przypadku pacjentek z ciężką cholestazą podkreślić należy niższy niż we wcześniejszych pomiarach wynik ASPAT po porodzie (ale nadal powyżej normy) – mediana wynosiła 84 IU/l,  $M = 87$  IU/l wobec ok. 180-190 IU/l wcześniej. Jednak zmiany w czasie nie są istotne ( $p > 0,05$ ) – tab. 9-10. Również w przypadku łagodnej cholestazy obserwowano spadek ASPAT w czasie – mediana przed przyjęciem ( $Me = 65,5$  IU/l) była wyższa niż przed porodem (64 IU/l), a po porodzie obniżyła się wyraźnie, do 40 IU/l (tab. 9).

Podsumowując, zarówno w porównaniu dwóch początkowych pomiarów (na większej próbie – tab. 10), jak i na zawężonej – dla trzech pomiarów (tab. 9), zauważyć można istotne zmiany w czasie u kobiet z cholestazą (ogółem, a w tym – z jej łagodną) potwierdza się istotnie niższy poziom ASPAT po porodzie – zarówno w porównaniu ze stanem sprzed porodu i z dnia przyjęcia do szpitala. Dla większej próby (tab. 9) potwierdza się również istotnie niższy niż w dniu przyjęcia ASPAT przed porodem.

Tabela 11: Wyniki testów statystycznych – ocena zmian ASPAT i ALAT w trzech pomiarach według stopnia cholestazy

Wyszczególnienie		ASPAT	ALAT
Grupa kontrolna	p	0,143	0,692
	Które pomiary się różnią?	nd.	nd.
Cholestaza ogółem	p	<0,001**	<0,001**
	Które pomiary się różnią?	2 < 0 (p = 0,004**) 2 < 1 (p < 0,001**)	2 < 0 (p = 0,001**) 2 < 1 (p = 0,026*)
Cholestaza łagodna	p	<0,001**	<0,001**
	Które pomiary się różnią?	2 < 0 (p < 0,001**) 2 < 1 (p < 0,008**)	2 < 0 (p = 0,001**) 2 < 1 (p < 0,033*)
Cholestaza ciężka	p	0,549	0,779
	Które pomiary się różnią?	nd.	nd.

0 – przy przyjęciu, 1 – przed porodem, 2 – po porodzie. p – prawdopodobieństwo w teście Friedmana lub teście post-hoc. †p < 0,10, \* p < 0,05, \*\* p < 0,01

Źródło: badanie własne

Tabela 12: Wyniki testów statystycznych – ocena zmian ASPAT i ALAT w dwóch pomiarach (przy przyjęciu i przed porodem) według stopnia cholestazy

Wyszczególnienie		ASPAT	ALAT
Grupa kontrolna	p	0,799	0,345
	Jak pomiary się różnią?	nd.	nd.
Cholestaza ogółem	p	0,012*	0,003**
	Jak pomiary się różnią?	1 < 0	1 < 0
Cholestaza łagodna	p	0,017*	0,004**
	Jak pomiary się różnią?	1 < 0	1 < 0
Cholestaza ciężka	p	0,374	0,465
	Jak pomiary się różnią?	nd.	nd.

0 – przy przyjęciu, 1 – przed porodem. p – prawdopodobieństwo w teście Wilcoxon. †p < 0,10, \* p < 0,05, \*\* p < 0,01

Źródło: badanie własne

Podobne wyniki odnotowano dla ALAT (tab. 9-10). Tu również średnie znacząco przekraczają górną wartość referencyjną (52 IU/l), w przypadku kobiet z cholestazą – blisko czterokrotnie, a dla jej ciężkiej postaci – nawet ponad pięciokrotnie (średnia ok. 275 IU/l w dwóch początkowych pomiarach). W grupie kontrolnej ALAT również jest wysoki, ale średnie są niższe niż w grupie badanej (różnice te nie są jednak istotne). Bardziej różnicuje wynik ALAT jeśli bierzemy pod uwagę stopień cholestazy – wyraźnie wyższe wyniki odnotowano w przypadku kobiet z ciężką cholestazą, różnice te są

statystycznie istotne na poziomie istotności 0,10 i dotyczą dwóch pierwszych pomiarów (tab. 9). Wyniki ALAT powyżej normy odnotowano przy przyjęciu u 77% kobiet z cholestazą (w tym było to nawet 927 IU/l i 711 IU/l), przed porodem – u 70% (w tym nawet 1475 IU/l), po porodzie – u 69% (w tym u jednej pacjentki był on nadal na wysokim poziomie – aż 961 IU/l, u kolejnej – 534 IU/l). Te skrajnie wysokie ALAT dotyczyły kobiet z łagodną cholestazą. U kobiet z łagodną cholestazą wynik w normie zwiększył się w kolejnych pomiarach (podczas, gdy przy ciężkiej cholestazie, ale i w grupie kontrolnej – zwłaszcza po porodzie był znacznie niższy – pierwszej z tych grup wszystkie ciężarne uzyskały ALAT powyżej normy, w grupie kontrolnej dotyczyło to (aż) 83%) – tab. 9. Ogólnie, zmiany ALAT w czasie miały podobny charakter, jak w przypadku ASPAT (tab. 9-10).

Dodajmy, że poziom ASPAT i ALAT w dniu przyjęcia był istotnie dodatnio, choć umiarkowanie silnie skorelowany ze stężeniem kwasów żółciowych (odpowiednio,  $\rho = 0,275$ ,  $p = 0,028^*$  dla ASPAT i  $\rho = 0,233$ ,  $p = 0,064^t$  dla ALAT). A zatem wyższe kwasy żółciowe miały ciężarne z wyższym ASPAT i ALAT. Przed porodem istotny statystycznie związek utrzymywał się między stężeniem kwasów żółciowych a ASPAT ( $\rho = 0,333$ ,  $p = 0,008^{**}$ ), ale stan ten utrzymał się również po porodzie (wyższe ASPAT po porodzie odnotowano u tych kobiet, które miały wyższe stężenie kwasów żółciowych przed porodem –  $\rho = 0,337$ ,  $p = 0,034^*$ ). Dla ALAT nie obserwujemy już istotnych związków, są one nieco słabsze, ale też dość wyraźne ( $\rho$  ma wartość ok. 0,2-0,3). Istotnie i dodatnio skorelowany jest ALAT po porodzie ze stężeniem kwasów żółciowych po porodzie ( $\rho = 0,561$ ,  $p = 0,092^t$ ), korelacja ta jest silna dodatnia – jeśli po porodzie utrzymywały się wysokie kwasy żółciowe, to towarzyszył temu wysoki ALAT. Dla ASPAT korelacja ta jest słabsza (nieistotna statystycznie,  $p = 0,316$ ), choć też dość wyraźna ( $\rho = 0,354$ ). W grupie kontrolnej korelacja ta jest znacznie słabsza, nieistotna statystycznie dla wszystkich pomiarów.

Zamykając analizę dotyczącą prób wątrobowych przyjrzyjmy się ich korelacji z parametrami morfologii (tab.13). Analiza przeprowadzona dla grupy kontrolnej i badanej (cholestaza ogółem) wykazała brak istotnego związku między ASPAT, ALAT



i stężenia kwasów żółciowych, a wynikami morfologii. Relatywnie najsilniejsza, choć tylko umiarkowanie silna, jest relacja między stężeniem kwasów żółciowych i poziomem czerwonych krwinek. Korelacja ta jest dodatnia, a zatem pacjentki (m. in. z grupy kontrolnej) o wyższym poziomie czerwonych krwinek charakteryzowały się też wyższym poziomem kwasów żółciowych. Wniosek ten nie wskazuje przy tym związku przyczynowo-skutkowego – obserwujemy taką prawidłowość, ale nie ma dowodów na to, że wysokie stężenie kwasów żółciowych jest efektem wysokiego poziomu czerwonych krwinek (tylko z nim współwystępuje). W przypadku grupy kontrolnej pominięto – z uwagi na niewielkie liczebności – ocenę korelacji dla prób wątrobowych po porodzie. W przypadku kobiet z cholestazą, relacje są silniejsze, zwłaszcza dla ASPAT i ALAT (tab.13). Wyższy poziom ASPAT i ALAT występował u kobiet z wyższym poziomem czerwonych krwinek, hemoglobiny i hematokrytu. Korelacja ta dotyczyła badania z dnia przyjęcia do szpitala, ale również zestawiając wyniki morfologii z momentu przyjęcia do szpitala z późniejszymi pomiarami prób wątrobowych związek ten się utrzymywał, a nawet stawał się silniejszy (zwłaszcza dla ALAT, w przypadku czerwonych krwinek – również dla ASPAT). Natomiast słabo powiązany z wynikami prób wątrobowych jest poziom leukocytów (WBC) – jedynie w stosunku do stężenia kwasów żółciowych w dniu przyjęcia korelacja jest istotna statystycznie, umiarkowanie silna ( $r = -0,343$ ), a przy tym ujemna. A zatem kobiety z cholestazą, u których stwierdzono wyższy poziom leukocytów miały średnio niższy poziom kwasów żółciowych (ponownie, stany te współwystępują, zastosowane metody nie pozwalają na ocenę, co jest przyczyną, a co skutkiem). Korelacje te są umiarkowanie silne.

Tabela 13: Korelacja między wynikami morfologii (przy przyjęciu do szpitala) a wynikami prób wątrobowych – grupa kontrolna vs. badana (cholestaza ogółem)

Parametr	Pomiar	Grupa kontrolna				Cholestaza ogółem			
		WBC	RBC	HGB	HCT	WBC	RBC	HGB	HCT
ASPAT	0	-0,060	0,162	-0,001	0,156	-0,097	0,277*	0,289*	0,315*
	1	-0,174	0,254	0,081	0,239	-0,098	0,339**	0,382**	0,397**
	2	x	x	x	x	-0,097	0,453**	0,359*	0,358*
ALAT	0	-0,044	0,243	-0,061	0,108	-0,191	0,270*	0,323**	0,353**
	1	-0,109	0,329	0,038	0,219	-0,141	0,317*	0,368**	0,400**
	2	x	x	x	x	-0,185	0,465**	0,400*	0,418*
TBA	0	0,244	0,317	-0,140	-0,036	-0,343**	0,444**	0,148	0,158
	1	0,183	0,363	0,009	0,117	-0,187	0,446**	0,175	0,173
	2	x	x	x	x	0,034	0,549*	0,289	0,490

x – dla grupy kontrolnej pominięto wyniki z uwagi na niskie liczebności, dla których wyznaczana jest korelacja (liczebność rzędu 2-6). Kolorem pomarańczowym oznaczono korelacje dodatnie, zielonym ujemne. Im silniejsze nasycenie koloru, tym silniejsza zależność. W tabeli podano wartości współczynnika korelacji liniowej Pearsona (r). \* p < 0,05, \*\* p < 0,01.

Źródło: badanie własne

Stężenie kwasów żółciowych generalnie słabo koreluje z wynikami morfologii (tab.13). Oprócz wskazanego związku z poziomem leukocytów, istotnie powiązany jest z poziomem czerwonych krwinek – korelacja jest dodatnia, a więc wyższe stężenie kwasów żółciowych odnotowuje się u pacjentek z cholestazą o wyższym poziomie czerwonych krwinek. Relacje te są dość silne (współczynnik korelacji przekracza 0,5 lub jest od niego tylko nieznacznie niższy), co potwierdza, że wskazywana prawidłowość jest dość wyraźna w badanej zbiorowości. W przypadku stężenia kwasów żółciowych po porodzie dość silny jest też związek z wynikiem dotyczącym hematokrytu (r = 0,490).

Również analizując omawiane relacje dla kobiet z cholestazą łagodną i osobno – z ciężką (tab. 14), można potwierdzić relację między próbami wątrobowymi a morfologią.

Tabela 14: Korelacja między wynikami morfologii (przy przyjęciu do szpitala) a wynikami prób wątrobowych – cholestaza łagodna vs. ciężka

Parametr	Pomiar	Cholestaza łagodna				Cholestaza ciężka			
		WBC	RBC	HGB	HCT	WBC	RBC	HGB	HCT
ASPAT	0	-0,173	0,260 <sup>t</sup>	0,235 <sup>t</sup>	0,261 <sup>t</sup>	0,827**	-0,014	0,567 <sup>t</sup>	0,519
	1	-0,111	0,351*	0,365**	0,381**	0,686*	-0,052	0,541	0,468
	2	-0,059	0,466*	0,362 <sup>t</sup>	0,360 <sup>t</sup>	x	x	x	x
ALAT	0	-0,204	0,342*	0,339*	0,362**	0,416	-0,396	0,091	0,153
	1	-0,147	0,401**	0,379**	0,414**	0,409	-0,446	0,154	0,159
	2	-0,172	0,512**	0,427*	0,449*	x	x	x	x
TBA	0	-0,035	0,154	0,200	0,179	-0,552	0,679*	0,136	0,122
	1	0,150	0,110	0,137	0,103	0,188	0,759*	0,491	0,361
	2	0,701*	-0,003	-0,056	0,118	x	x	x	x

x – dla pacjentek z ciężką cholestazą pominięto wyniki z uwagi na niskie liczebności, dla których wyznaczana jest korelacja (liczebności rzędu 2-4). Kolorem pomarańczowym oznaczono korelacje dodatnie, zielonym ujemne. Im silniejsze nasycenie koloru, tym silniejsza zależność. W tabeli podano wartości współczynnika korelacji liniowej Pearsona (r). \* p < 0,05, \*\* p < 0,01.

Źródło: badanie własne

Relacja między morfologią a próbami wątrobowymi jest dość silna dla kobiet z cholestazą łagodną, w stosunku do poziomu czerwonych krwinek, hemoglobiny i hematokrytu w zestawieniu z ASPAT i ALAT, natomiast słabiej związki te zaznaczają się dla stężenia kwasów żółciowych, a jeśli chodzi o morfologię – dla leukocytów. Jedynie między poziomem leukocytów w momencie przyjęcia do szpitala i stężeniem kwasów żółciowych po porodzie korelacja jest silna dodatnia (r = 0,701), a zatem u kobiet z łagodną cholestazą, których poziom leukocytów był wyższy przy przyjęciu do szpitala, kwasy żółciowe po porodzie pozostały na wysokim poziomie. Brak natomiast istotnych relacji między poziomem leukocytów, a ASPAT i ALAT, a także między leukocytami i stężeniem kwasów żółciowych w pozostałych pomiarach. W przypadku kobiet z ciężką cholestazą wyniki dla pomiarów po porodzie zostały pominięte (korelacje liczone byłyby w oparciu o zaledwie 2-4 osoby, co nie uprawnia do wnioskowania o zależnościach). Wracając do pacjentek z lekką cholestazą, poziom ASPAT i ALAT we wszystkich trzech pomiarach pozostawał w związku z wynikami morfologii z dnia przyjęcia do szpitala,

a siła tej korelacji jest umiarkowana, a nawet silna (ALAT po porodzie a poziom czerwonych krwinek,  $r = 0,512$ ). Najsilniej relacje względem poziomu hemoglobiny i hematokrytu zaznaczają się dla ostatniego pomiaru, po porodzie – zwłaszcza w tym pomiarze wysoki poziom ASPAT i ALAT współwystępuje z wysokim poziomem obu tych parametrów krwi w dniu przyjęcia do szpitala. Niemniej jednak nie można zapominać, że dla tego pomiaru znane są wyniki prób wątrobowych dla mniejszej liczby pacjentek, co może oznaczać wyłączenie dla pacjentek słabiej doświadczających objawów cholestazy.

W przypadku kobiet z ciężką cholestazą próby są wyraźnie mniejsze, większą wagę należy w tej sytuacji przywiązywać do miary wielkości efektu (wartości współczynnika korelacji) niż jego istotności. Poziom leukocytów, hemoglobiny i hematokrytu jest najsilniej powiązany w tej grupie z ASPAT, zaś poziom czerwonych krwinek – ze stężeniem kwasów żółciowych. Korelacje te są dodatnie, a zatem wyższy poziom ASPAT osiągnęły kobiety z ciężką cholestazą, które miały wyższy poziom leukocytów, hemoglobiny i hematokrytu, zaś wyższy poziom kwasów żółciowych współwystępował w tej grupie z wysokim poziomem erytrocytów. Szczególnie silnie zaznacza się związek między leukocytami i ASPAT oraz erytrocytami i kwasami żółciowymi. Z kolei niższy poziom ALAT osiągnęły kobiety z ciężką cholestazą o wyższym poziomie erytrocytów i niższym poziomie leukocytów, a wyższe stężenie kwasów żółciowych w pierwszym pomiarze – przy niższym poziomie leukocytów, natomiast przed porodem – przy wyższym hematokrycie i hemoglobinie (tab.14). Z uwagi na niewielkie liczebności, w oparciu, o które prowadzona była analiza korelacji dla tej grupy, wskazana jest replikacja badania na większej próbie.

### **Wielowymiarowa analiza uwarunkowań występowania cholestazy**

Dotychczas prowadzona analiza uwzględniała przeważnie tylko jeden potencjalny czynnik występowania cholestazy u ciężarnych. Wprawdzie w przypadku dwuczynnikowej analizy wariancji uwzględniono dwa czynniki, niemniej jednak drugi z nich dotyczył zmiany poziomu parametrów prób wątrobowych w czasie (a więc był to

czynnik różnicujący wyniki wewnątrzobiekto, a nie międzyobiekto). W tym miejscu zaprezentowane zostaną wyniki analizy regresji logistycznej, w której ocenie poddane zostaną potencjalne czynniki ryzyka wystąpienia cholestazy. Jako zmienną wynikową przyjęto występowanie cholestazy ogółem (dla tego stanu  $y = 1$ , dla grupy kontrolnej  $y = 0$ ). W roli potencjalnych zmiennych objaśniających uwzględnione zostały te zmienne, które są w przynajmniej umiarkowanym stopniu powiązane z występowaniem cholestazy (dla których wcześniejsze analizy wykazały, że wielkość efektu jest większa niż dla innych, przynajmniej umiarkowana). Są to: (1) okres stosowania antykoncepcji, (2) tydzień ciąży, w którym pacjentka zaczęła być hospitalizowana, (3) tydzień ciąży, w którym nastąpiło zagrożenie porodem przedwczesnym, (4) tydzień ciąży, w którym pojawiły się objawy cholestazy, (5) morfologia, a także zmienne kontrolne – (6) wiek i (7) miejsce zamieszkania. W tab.15 zaprezentowano wyniki estymacji modelu regresji logistycznej bez uwzględnienia zmiennych kontrolnych.

Spośród uwzględnionych czynników, występowanie cholestazy istotnie determinują (przy ustalonych wartościach pozostałych zmiennych, tj. *ceteris paribus*) tylko dwa parametry morfologii – RBC, czyli poziom erytrocytów (w teście Walda,  $p = 0,037^*$ ) i WBC, czyli poziom leukocytów ( $p = 0,075^1$ ). Ryzyko wystąpienia cholestazy, *ceteris paribus*, jest niższe u pacjentek z niższym poziomem erytrocytów ( $OR = 0,091$ ) i leukocytów ( $OR = 0,825$ ). Również w przypadku tygodnia ciąży, w którym pacjentka zaczęła być hospitalizowana ( $p = 0,106$ ) i okresu stosowania antykoncepcji ( $p = 0,182$ ) prawdopodobieństwo w teście Walda jest stosunkowo niskie, co – biorąc pod uwagę liczebność próby – również warto zaznaczyć. Ryzyko cholestazy jest tym większe, im wcześniej pacjentka zaczęła być hospitalizowana ( $OR = 0,676$ ) i im dłużej stosowała antykoncepcję ( $OR = 1,211$ ).

Tabela 15: Wyniki estymacji modelu ryzyka wystąpienia cholestazy

	B	SE(B)	W	df	p	OR	OR	
							DCI	GCI
Tydzień ciąży (HBD), w którym pacjentka zaczęła być hospitalizowana	-0,392	0,243	2,610	1	0,106	0,676	0,420	1,087
Okres stosowania antykoncepcji	0,192	0,143	1,783	1	0,182	1,211	0,914	1,604
HBD PPI	0,042	0,155	0,073	1	0,787	1,043	0,770	1,412
WBC k/ul w dniu przyjęcia	-0,192	0,108	3,179	1	0,075 <sup>t</sup>	0,825	0,668	1,019
RBC Mm/ul w dniu przyjęcia	-2,400	1,150	4,357	1	0,037*	0,091	0,010	0,864
HGB g/dl w dniu przyjęcia	0,547	0,753	0,527	1	0,468	1,728	0,395	7,564
HCT % w dniu przyjęcia	-0,088	0,302	0,084	1	0,771	0,916	0,507	1,655
Stała	21,924	7,498	8,550	1	0,003	x		
Test zbiorowy współczynnik modelu	$\chi^2 (8) = 21,669; p = 0,006^{**}$							
R <sup>2</sup> Nagelkerkego	0,349							
Test Hosmera-Lemeshowa	$\chi^2 (8) = 8,419; p = 0,394$							
Jakość klasyfikacji dla y=1	76,6%							
Zliczeniowy R <sup>2</sup>	75,9%							

B – współczynnik regresji, SE(B) – błąd szacunku współczynnika regresji, W – statystyka Walda, df – liczba stopni swobody, p – prawdopodobieństwo w teście Walda, OR – iloraz szans, DCI/GCI – dolna/górna granica przedziału ufności dla ilorazu szans

Źródło: badanie własne

Oszacowany model ma dobre własności statystyczne (tab. 15) – test zbiorowy współczynników modelu jest istotny ( $p < 0,05$ ), w teście Hosmera-Lemeshowa  $p > 0,05$ , a R-kwadrat Nagelkerkego jest umiarkowanie wysoki: 0,394, co wskazuje na to, że model ten jest w sensie statystycznym dopasowany do danych. Jakość klasyfikacji dla ciężarnych doświadczających cholestazy jest dość wysoka (76,6% kobiet z cholestazą sklasyfikowanych jest poprawnie w oparciu o oszacowane równanie), dość wysoki jest też zliczeniowy R-kwadrat (75,9%). Wskazuje to, że wybrany zestaw czynników w znaczącym stopniu opisuje ryzyko wystąpienia cholestazy.

Uwzględnienie zmiennych kontrolnych (tab. 16) daje analogiczne wnioski np. tydzień w którym pacjentka zaczęła być hospitalizowana ( $p = 0,085^t$ ). Istotny (na poziomie istotności 0,10) pozostaje poziom erytrocytów ( $p = 0,059^t$ ) i leukocytów

( $p = 0,068^t$ ). Dość silnie zaznacza się też wpływ długości okresu stosowania antykoncepcji. Dotychczasowe wnioski dotyczące kierunku oddziaływania (ograniczania bądź nie ryzyka wystąpienia cholestazy u ciężarnych) pozostają w mocy. Obie zmienne kontrolne nie są, *ceteris paribus*, powiązane z prawdopodobieństwem wystąpienia cholestazy. W obrębie próby ryzyko to jest większe u mieszkających na wsi niż w mieście (w porównaniu z grupą odniesienia, tj. mieszkankami wsi, prawdopodobieństwo wystąpienia cholestazy jest niższe, o czym świadczy  $OR = 0,682 < 1$ ). Ryzyko wystąpienia cholestazy prawie się nie zmienia z wiekiem pacjentek ( $OR = 0,958$ , a więc bliskie 1).

Oszacowany model ma dobre własności statystyczne (tab. 16) – test zbiorowy współczynników modelu jest istotny ( $p < 0,05$ ), w teście Hosmera-Lemeshowa  $p > 0,05$ , a R-kwadrat Nagelkerkego jest umiarkowanie wysoki: 0,360, co wskazuje na to, że również ten model jest w sensie statystycznym dopasowany do danych. Jakość klasyfikacji dla ciężarnych cierpiących na cholestazę jest dość wysoka (79,7% kobiet z cholestazą klasyfikowanych jest poprawnie w oparciu o oszacowane równanie), dość wysoki jest też zliczeniowy R-kwadrat (79,5%). Wskazuje to, że zastosowany zestaw czynników w znaczącym stopniu opisuje ryzyko wystąpienia cholestazy.

Tabela 16: Wyniki estymacji modelu ryzyka wystąpienia cholestazy z uwzględnieniem zmiennych kontrolnych

	B	SE(B)	W	df	p	OR	OR	
							DCI	GCI
Tydzień ciąży (HBD), w którym pacjentka zaczęła być hospitalizowana	-0,446	0,259	2,975	1	0,085 <sup>t</sup>	0,640	0,386	1,063
Okres stosowania antykoncepcji	0,214	0,148	2,072	1	0,150	1,238	0,926	1,656
HBD PPI	0,073	0,161	0,207	1	0,649	1,076	0,785	1,474
WBC k/ul w dniu przyjęcia	-0,200	0,109	3,339	1	0,068 <sup>t</sup>	0,819	0,661	1,015
RBC Mm/ul w dniu przyjęcia	-2,275	1,204	3,572	1	0,059 <sup>t</sup>	0,103	0,010	1,088
HGB g/dl w dniu przyjęcia	0,534	0,767	0,485	1	0,486	1,706	0,379	7,677
HCT % w dniu przyjęcia	-0,112	0,315	0,127	1	0,722	0,894	0,483	1,657
Miejsce zamieszkania <sup>1</sup>	-0,383	0,718	0,285	1	0,593	0,682	0,167	2,782
Wiek	-0,043	0,069	0,381	1	0,537	0,958	0,837	1,097
Stała	24,906	8,776	8,054	1	0,005	x		
Test zbiorowy współczynnik modelu	$\chi^2 (10) = 22,500, p = 0,013^*$							
R <sup>2</sup> Nagelkerkego	0,360							
Test Hosmera-Lemeshowa	$\chi^2 (8) = 6,069, p = 0,639$							
Jakość klasyfikacji dla y=1	79,7%							
Zliczeniowy R <sup>2</sup>	79,5%							

B – współczynnik regresji, SE(B) – błąd szacunku współczynnika regresji W – statystyka Walda, df – liczba stopni swobody, p – prawdopodobieństwo w teście Walda, OR – iloraz szans, DCI/GCI– dolna/górna granica przedziału ufności dla ilorazu szans. Grupa odniesienia: <sup>1</sup> wieś

Źródło: badanie własne

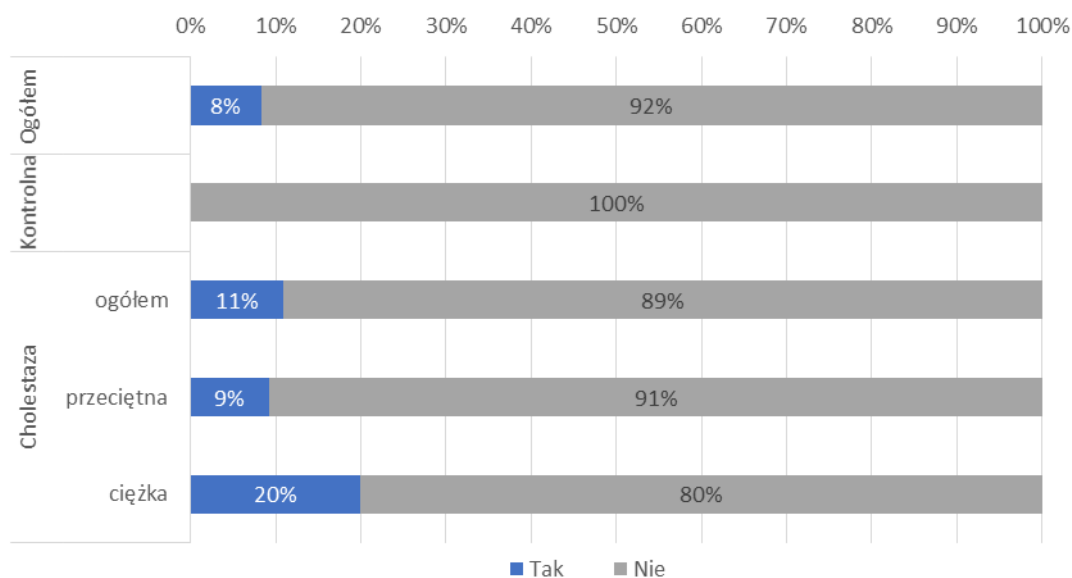
#### 4.2. Zmienne socjo-demograficzne, kliniczne i zachowania zdrowotne w badanej próbie kobiet z cholestazą wewnątrzwątrobową i w grupie kontrolnej

Zgodnie z założeniami pracy dokonano analizy zmiennych socjo-demograficznych, klinicznych i zachowań zdrowotnych w badanej próbie. W poniższych tabelach i rysunkach przedstawiono wartości analizowanych zmiennych.

Siedem z badanych kobiet doświadczyło cholestazy w poprzedniej ciąży, były to wyłącznie kobiety, których maksymalny wynik kwasów żółciowych przekraczał 10  $\mu\text{mol/l}$ , czyli te, u których stwierdzono cholestazę w aktualnej ciąży (rys.5). U pięciu z siedmiu pacjentek obciążenie cholestazą jest łagodne, u dwóch – ciężkie. Dla

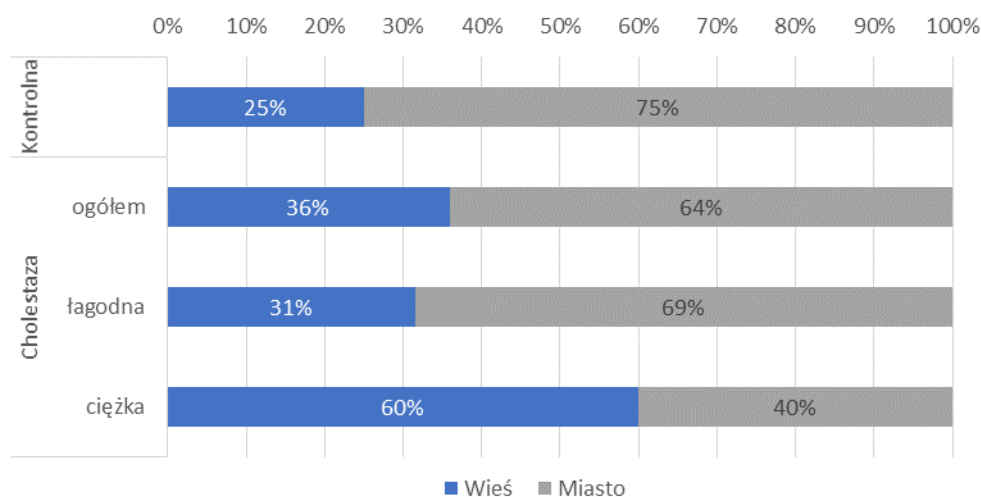


porównania, w grupie kontrolnej żadna z ciężarnych nie doświadczyła cholestazy w poprzedniej ciąży. Jednak porównując z grupą kontrolną ciężarne z cholestazą ogółem (w teście Fishera-Freemana-Haltona,  $p = 0,133$ ), jak i z różnym stopniem cholestazy (w dokładnym teście Fishera,  $p = 0,189$ ,  $V = 0,169$ ) zidentyfikowane w próbie badawczej różnice (z uwagi na niewielkie liczebności prób) nie są istotne.



Rys. 5: Cholestaza ciężarnych w przeszłości w analizowanych grupach (w %)

Źródło: badanie własne



Rys. 6: Miejsce zamieszkania ciężarnych w analizowanych grupach ( $n = 84$ )

Źródło: badanie własne

Z punktu widzenia cech demograficznych, ciężarne z porównywnych grup nie różniły się istotnie pod względem miejsca zamieszkania – rys. 6 (w dokładnym teście Fishera-Freemana-Haltona,  $p = 0,595$ ,  $V = 0,106$  dla porównania grupy kontrolnej z pacjentkami z cholestazą ogółem, oraz  $p = 0,355$ ,  $V = 0,103$  dla porównania trzech populacji). Pacjentki nie różnią się istotnie również pod względem wieku, zarówno, gdy porównujemy dwie populacje – kontrolna vs. cholestaza ogółem (w teście t-Studenta,  $t(82) = 0,568$ ,  $p = 0,570$ , d-Cohena = 0,128), jak i trzy grupy (w teście F analizy wariancji,  $F(2; 81) = 0,229$ ,  $p = 0,796$ , eta-kwadrat = 0,006).

Tabela 17: Charakterystyka ciąży badanych pacjentek (n = 84)

Wyszczególnienie		Ogółem		Kontrolna (0)		Cholestaza					
						Ogółem (1)		Łagodna (2)		Ciężka (3)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Która ciąża?	1	42	50,0	10	50,0	32	50,0	29	53,7	3	30,0
	2	23	27,4	5	25,0	18	28,1	16	29,6	2	20,0
	3	15	17,9	4	20,0	11	17,2	6	11,1	5	50,0
	4	3	3,6	1	5,0	2	3,1	2	3,7	0	0,0
	5	1	1,2	0	0,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
Który poród?	1	49	58,3	12	60,0	37	57,8	34	63,0	3	30,0
	2	26	31,0	7	35,0	19	29,7	14	25,9	5	50,0
	3	8	9,5	1	5,0	7	10,9	5	9,3	2	20,0
	4	1	1,2	0	0,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
Tydzień ciąży, w którym ciężarna zaczęła być hospitalizowana	26	1	1,2	0	0,0	1	1,6	0	0,0	1	10,0
	27	2	2,4	0	0,0	2	3,1	2	3,7	0	0,0
	28	1	1,2	0	0,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
	32	6	7,1	0	0,0	6	9,4	3	5,6	3	30,0
	33	6	7,1	0	0,0	6	9,4	6	11,1	0	0,0
	34	4	4,8	1	5,0	3	4,7	1	1,9	2	20,0
	35	13	15,5	5	25,0	8	12,5	7	13,0	1	10,0
	36	12	14,3	2	10,0	10	15,6	9	16,7	1	10,0
	37	16	19,0	4	20,0	12	18,8	11	20,4	1	10,0
	38	11	13,1	3	15,0	8	12,5	8	14,8	0	0,0
	39	9	10,7	4	20,0	5	7,8	4	7,4	1	10,0
40	3	3,6	1	5,0	2	3,1	2	3,7	0	0,0	
Zapłodnienie	Naturalne	81	96,4	20	100,0	61	95,3	51	94,4	10	100
	IVF	3	3,6	0	0,0	3	4,7	3	5,6	0	0,0

Źródło: badanie własne

Badane kobiety miały dotychczas od 1 do 5 ciąż, średnio – ok. 2, przy czym dla połowy badanych była to ciąża pierwsza, dla ponad 1/4 – druga, a tylko dla czterech kobiet – czwarta. Grupa kontrolna nie różni się pod tym względem od kobiet z cholestazą (tab. 17): ogółem (w teście Manna-Whitneya  $p = 0,918$ ) i w stosunku do obu grup porównawczych (w teście Kruskala-Wallisa,  $p = 0,217$ ). Pierwszy raz rodziło 49 kobiet (58% badanych), co trzecia kobieta rodziła drugi raz, a tylko jedna – czwarty. Pod względem liczby porodów kobiety z cholestazą nie różnią się istotnie od grupy kontrolnej ( $p = 0,693$ ), również analizując trzy grupy (stopniując poziom cholestazy) różnice nie są istotne ( $p = 0,161$ ) – tab. 20

Ciężarne przyjmowane były do szpitala najczęściej między 35. a 38. tygodniem ciąży – dotyczy to blisko 2/3 kobiet. Niektóre z ciężarnych zostały przyjęte do szpitala nawet w 26-28. tygodniu ciąży (te 4 kobiety są jednak nietypowe względem pozostałych), rzadkie były też kobiety w 40. tygodniu ciąży (3 osoby). Średnio, pacjentki były diagnozowane w 36. tygodniu ciąży, również mediana ma wartość 36 (połowa kobiet trafiła do szpitala, w co najmniej 36. tygodniu ciąży) – tab. 17. Pod tym względem kobiety z cholestazą różnią się istotnie od grupy kontrolnej ( $p = 0,046^*$ ), a wielkość efektu jest umiarkowana (delta = 0,295). Istotnie różnią się też grupa kontrolna i obie porównawcze – kobiety z łagodną i ciężką cholestazą ( $p = 0,020^*$ ), wielkość efektu jest słaba (epsilon-kwadrat = 0,081) – tab. 20. Kobiety z cholestazą, zwłaszcza ciężką, trafiały do szpitala istotnie wcześniej niż pozostałe ciężarne.

Większość badanych ciężarnych deklarowała zapłodnienie naturalne, jedynie w przypadku trzech było to zapłodnienie in vitro (tab.17). Również w tym względzie różnice nie są statystycznie istotne (w dokładnym teście Fishera,  $p$  jest bliskie 1 zarówno, gdy porównujemy grupę kontrolną z badaną, jak i dla trzech grup).

W trakcie ciąży kobiety zwiększyły swoją masę ciała średnio o ok. 13 kg (SD = 4,6), (tab. 18). Przyrost masy ciała jednej z nich sięgał 31 kg, a dla dwóch z nich – 25 kg. W przypadku kobiet z cholestazą przyrost masy ciała był nieco większy – porównując wartość mediany, w grupie kontrolnej w przypadku połowy kobiet nie przekraczał 12 kg., a wśród kobiet z cholestazą – 13 kg. Wyższy był w grupie kobiet ciężarnych z łagodną cholestazą (Me = 14) niż ciężką (Me = 12).

---

Tabela 18: Wybrane charakterystyki ciąży badanych pacjentek – statystyki opisowe (n = 84)

Wyszczególnienie	Grupa	Min.	Max.	M	Me	SD	S	K	W(df)	p
Tydzień ciąży, w którym kobieta ciężarna zaczęła być hospitalizowana	Ogółem	26	40	35,74	36,00	2,88	-1,28	2,19	W(84) = 0,895	<0,001**
	Kontrolna	34	40	36,95	37,00	1,76	0,2	0,26	W(20) = 0,930	0,154
	Cholestaza ogółem	26	40	35,36	36,00	3,06	-1,17	1,54	W(64) = 0,901	<0,001**
	Cholestaza łagodna	27	40	35,67	36,00	2,89	-1,28	1,96	W(54) = 0,888	<0,001**
	Cholestaza ciężka	26	39	33,7	34,00	3,56	-0,84	1,74	W(10) = 0,935	0,499
Przyrost masy ciała w ciąży	Ogółem	6	31	13,38	13,00	4,59	0,98	1,73	W(84) = 0,929	<0,001**
	Kontrolna	8	21	13,05	12,00	3,71	0,30	-0,66	W(20) = 0,943	0,278
	Cholestaza ogółem	6	31	13,48	13,00	4,85	1,03	1,73	W(64) = 0,924	<0,001**
	Cholestaza łagodna	6	31	13,52	14,00	4,87	0,97	1,89	W(54) = 0,925	0,002**
	Cholestaza ciężka	8	25	13,30	12,00	5,01	1,60	2,71	W(10) = 0,845	0,051 <sup>t</sup>
Okres zażywania środków antykoncepcyjnych <sup>a</sup>	Ogółem	1	10	3,90	4,00	2,20	0,62	0,37	W(41) = 0,931	0,016*
	Kontrolna	1	5	2,70	2,00	1,64	0,41	-1,68	W(10) = 0,840	0,044*
	Cholestaza ogółem	1	10	4,29	4,00	2,24	0,52	0,34	W(31) = 0,949	0,148
	Cholestaza łagodna	1	10	4,33	4,00	2,35	0,50	0,10	W(27) = 0,950	0,211
	Cholestaza ciężka	2	5	4,00	4,50	1,41	-1,41	1,50	W(4) = 0,827	0,161

M – średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, S – współczynnik skośności, K – kurtoza, W – statystyka Shapiro-Wilka, df – liczba stopni swobody, p – prawdopodobieństwo w teście Shapiro-Wilka, \* p < 0,05, \*\* p < 0,01, t p < 0,10, a n = 42

Źródło: badanie własne

Tabela 19: Doświadczenia ze stosowaniem środków antykoncepcyjnych

Wyszczególnienie		Ogółem		Kontrolna (0)		Cholestaza					
						Ogółem (1)		Łagodna (2)		Ciężka (3)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Stosowanie antykoncepcji w przeszłości	Tak	42	50,0	11	55,5	31	48,4	27	50,0	4	40,0
	Nie	42	50,0	9	45,0	33	51,6	27	50,0	6	60,0
Okres stosowania antykoncepcji (w latach)	1	7	8,3	3	15,0	4	,3	4	7,4	0	0
	2	6	7,1	3	15,0	3	4,7	2	3,7	1	10,0
	3	4	4,8	0	0,0	4	6,3	4	7,4	0	0
	4	8	9,5	2	10,0	6	9,4	5	9,3	1	10,0
	5	8	9,5	2	10,0	6	9,4	4	7,4	2	20,0
	6	4	4,8	0	0,0	4	6,3	4	7,4	0	0,0
	7	2	2,4	0	0,0	2	3,1	2	3,7	0	0,0
	9	1	1,2	0	0,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
	10	1	1,2	0	0,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
	Nie dot./brak odp.	43	51,2	10	50,0	33	51,6	27	50,0	6	30,0

Źródło: badanie własne

Tabela 20: Wyniki testów statystycznych dla wybranych zmiennych

	Według występowania cholestazy (cholestaza ogółem vs. kontrolna)			Według stopnia cholestazy (łagodna vs. ciężka vs. kontrolna)		
	p	Wielkość efektu	Test	p	Wielkość efektu	Test
Która ciąża?	0,918	0,014	M-W	0,217	0,004	K-W
Który poród?	0,693	0,052	M-W	0,161	0,012	K-W
Tydzień ciąży, w którym pacjenta zaczęła być hospitalizowana	0,046*	0,295	M-W	0,020*	0,081	K-W
Zapłodnienie	≈1,000	0,108	F	0,700	0,143	F-F-H
Stosowanie antykoncepcji w przeszłości	0,608	0,056	$\chi^2$	0,741	0,085	$\chi^2$
Okres stosowania antykoncepcji	0,047*	0,416	M-W	0,140	0,053	K-W
Przyrost masy ciała w ciąży	0,971	0,005	M-W	0,963	0,023	K-W

M-W – test Manna-Whitneya, K-W – test Kruskala-Wallisa,  $\chi^2$  – test niezależności chi-kwadrat, F – dokładny test Fishera, F-F-H – test Fishera-Freemana-Haltona, p – prawdopodobieństwo w teście. Wielkość efektu – M-W: delta, K-W – epsilon-kwadrat,  $\chi^2$ , F, F-F-H – współczynnik V Cramera

Źródło: badanie własne

Połowa kobiet ciężarnych stosowała w przeszłości środki antykoncepcyjne, również połowa ich nie stosowała i pod tym względem grupa kontrolna nie różni się istotnie od kobiet z cholestazą – badanych ogółem ( $p = 0,608$ ), czy też z uwzględnieniem stopnia obciążenia ( $p=0,741$ ). W przypadku stosujących antykoncepcję, trwało to od roku u 7 osób, w przypadku co trzeciej kobiety – nie dłużej niż 2 lata, a tylko w pojedynczych przypadkach – więcej niż 7 lat (tab. 19). Okres stosowania antykoncepcji był istotnie dłuższy w przypadku ciężarnych z cholestazą (średnio trwało to 4,3 lata, mediana rzędu 4 lat) niż w grupie kontrolnej ( $M = 2,7$ ,  $Me = 2$ ) (w teście Manna-Whitneya,  $p = 0,047^*$ ). Rozróżniając stopień obciążenia cholestazą nie występują istotne różnice (w teście Kruskala-Wallis  $p = 0,140$ ). Podsumowanie wyników testowania dla zmiennych uwzględnionych w tym punkcie zawiera (tab. 20).

W poniższych tabelach przedstawiono wartości analizowanych zmiennych.

Zachowania zdrowotne, które mogą negatywnie wpływać na przebieg ciąży podobnie często miały miejsce w przypadku kobiet z cholestazą i kobiet w grupie kontrolnej – w przypadku większości aspektów omawianych w tab. 21, różnice między grupami nie są istotne statystycznie (tab. 23).

Do spożywania alkoholu przed ciążą przyznała się, co dziesiąta ciężarna – trzy osoby w grupie kontrolnej i pięć w badanej, trzy z łagodnym stopniem cholestazy i dwie z ciężkim. Natomiast w ciąży spożywała alkohol tylko jedna ciężarna (z łagodną cholestazą). Znacznie częściej występował problem z nikotynizmem – przed ciążą dotyczyło ponad 1/3 kobiet, w podobnym stopniu w grupie kontrolnej i badanej, a także przy łagodnej cholestazie. Natomiast przy ciężkiej cholestazie dotyczy to sześciu na dziesięć kobiet. W trakcie ciąży problem nikotynizmu dotyczył, co dziesiątej kobiety. W próbie częściej dotyczył kobiet z cholestazą (2 vs. 6), również z tego punktu widzenia ciężarne z cholestazą nie wyróżniają się w sensie statystycznym na tle grupy kontrolnej.

Analiza przebiegu ciąży i porodu u kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych

Tabela 21: Zachowania zdrowotne ciężarnych a cholestaza

Wyszczególnienie	Ogółem		Kontrolna (0)		Cholestaza					
					Ogółem (1)		Łagodna (2)		Ciężka (3)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Spożywanie alkoholu przed ciążą	8	9,5	3	15,0	5	7,8	3	5,6	2	20,0
Alkohol w ciąży	1	1,2	0	0,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
Nikotynizm przed ciążą	31	36,9	7	35,0	24	37,5	18	33,3	6	60,0
Nikotynizm w ciąży	8	9,5	2	10,0	6	9,4	5	9,3	1	10,0
Dieta – wegetariańska	1	1,2	0	0,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
Dieta – tradycyjna kuchnia	54	64,3	16	80,0	38	59,4	33	61,1	5	50,0

Źródło: badanie własne

Tabela 22: Przebyte choroby a cholestaza

Wyszczególnienie	Ogółem		Kontrolna (0)		Cholestaza					
					Ogółem (1)		Łagodna (2)		Ciężka (3)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kamica pęcherzyka żółciowego/cholecystectomy	4	4,8	0	0,0	4	6,3	4	7,4	0	0,0
HIV	1	1,2	0	0,0	1	1,6	0	0,0	1	10,0
HCV	7	8,3	0	0,0	7	10,9	6	11,1	1	10,0
HBS	2	2,4	1	5,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
WR	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Uczulenia na leki	2	2,4	1	5,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0

Źródło: badanie własne

Tabela 23: Wyniki testów statystycznych dla wybranych zmiennych

Wyszczególnienie	Według występowania cholestazy (cholestaza ogółem vs. kontrolna)			Według stopnia cholestazy (łagodna vs. ciężka vs. kontrolna)		
	p	Wielkość efektu	Test	p	Wielkość efektu	Test
Spożywanie alkoholu przed ciążą	0,388	0,104	F	0,181	0,188	F-F-H
Alkohol w ciąży	≈1,000	0,061	F	≈1,000	0,082	F-F-H
Nikotynizm przed ciążą	≈1,000	0,022	F	0,288	0,270	F-F-H
Nikotynizm w ciąży	≈1,000	0,009	F	≈1,000	0,012	F-F-H
Dieta – wegetariańska	≈1,000	0,061	F	≈1,000	0,082	F-F-H
Dieta – tradycyjna kuchnia	0,093*	0,183	$\chi^2$	0,201	0,198	F-F-H
Kamica pęcherzyka żółciowego/ cholecystektomia	0,568	0,125	F	0,743	0,167	F-F-H
HIV	≈1,000	0,061	F	0,119	0,299	F-F-H
HCV	0,189	0,169	F	0,276	0,169	F-F-H
HBS	0,422	0,096	F	0,590	0,103	F-F-H
Uczulenia na leki	0,422	0,096	F	0,590	0,103	F-F-H

$\chi^2$  – test niezależności chi-kwadrat, F – dokładny test Fishera, F-F-H – test Fishera-Freemana-Haltona, p – prawdopodobieństwo w teście. Wielkość efektu – współczynnik V Cramera. \* p < 0,05

Źródło: badanie własne

W trakcie ciąży dietę wegetariańską stosowała tylko jedna z badanych kobiet, mająca łagodną cholestazę. Tradycyjną kuchnię deklarowało 16 kobiet z grupy kontrolnej, a więc cztery na pięć badanych (80%). W przypadku pacjentek z cholestazą odsetek ten był niższy (ok. 60%). Różnice te są istotne przy  $\alpha = 0,10$  (p = 0,093), a uwzględniając podział na łagodną i ciężką cholestazę – nie są istotne (p = 0,201). Dla pozostałych charakterystyk efekt jest słaby (cholestaza nie różnicuje ich znacząco, wyniki są podobne jak w grupie kontrolnej, nie ma też znaczenia stopień cholestazy).

Problemy zdrowotne, które mogą negatywnie rzutować na przebieg ciąży jedynie sporadycznie miały miejsce w przypadku badanych pacjentek (tab. 22). Kamicy pęcherzyka żółciowego/cholecystektomię odnotowano u co dwudziestej pacjentki, warto zaznaczyć, że tylko wśród doświadczających cholestazy (tylko łagodnej). WR dodatni nie stwierdzono u żadnej z kobiet, a HIV – wykazano u jednej (stwierdzono u niej również ciężką cholestazę). HBS dodatni odnotowano u dwóch badanych pacjentek, podobnie – uczulenie na leki, niemniej jednak u żadnej z nich nie stwierdzono cholestazy.



HCV zdiagnozowano u siedmiu badanych kobiet (8%), wyłącznie u kobiet z cholestazą, głównie łagodną (różnice nie są jednak istotne –  $p > 0,05$ ).

### **Ryzyko przedwczesnego porodu, a cholestaza ciążowa**

Trzy na cztery ciężarne miały ryzyko jatrogennego porodu przedwczesnego (PPI). U ciężarnych z cholestazą odsetek ten wynosił 77%, a w grupie kontrolnej – 65%. W przypadku ciężarnych z ciężką cholestazą dotyczyło to wszystkich kobiet. Grupa kontrolna nie różni się przy tym istotnie od grupy badanej, z cholestazą ogółem ( $p = 0,383$ ), różnice są natomiast istotne, gdy pod uwagę weźmie się stopień cholestazy ( $p = 0,092^t$ , jednak przy niskiej wielkości efektu –  $V = 0,229$ ).

W przypadku 40% pacjentek ryzyko to pojawiło się między 35. a 37. tygodniem ciąży (dotyczy to 37% kobiet z cholestazą ogółem, w tym 35% z łagodną). W przypadku ciężkiej cholestazy wyniki są bardziej zróżnicowane, przy czym tylko u jednej ciężarnej ryzyko to pojawiło się po 35. tygodniu ciąży (u pozostałych – wcześniej). W grupie kontrolnej w 55% ryzyko to pojawiło się między 34. a 37. tygodniem ciąży (tab.24). Średnia dla całej grupy to ok. 34 tydzień, przy czym dla kobiet z cholestazą było to istotnie ( $p = 0,065^t$ , tab. 27) wcześniej (średnio w ok. 33-34 tygodniu wobec  $M = 35$  w grupie kontrolnej). W związku z ryzykiem jatrogennego porodu przedwczesnego, kobiety otrzymywały progesteron i pochodne – dotyczyło to 55% badanych, w podobnym stopniu u ciężarnych z cholestazą i w grupie kontrolnej (tab. 24). Wyniki te nie różnią się istotnie w porównywanych grupach ( $p > 0,05$  – tab. 27).

Analiza przebiegu ciąży i porodu u kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych

Tabela 24: Ryzyko przedwczesnego porodu a wewnątrzwątrobowa cholestaza ciążowa

Wyszczególnienie	Ogółem		Kontrolna (0)		Cholestaza					
					Ogółem (1)		Łagodna (2)		Ciężka (3)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Zagrażający poród przedwczesny (PPI)	62	73,8	13	65,0	49	76,6	39	72,2	10	100,0
W którym tygodniu ciąży? (HBD PPI)										
26	2	2,4	0	0,0	2	3,1	0	0,0	2	20,0
27	5	6,0	0	0,0	5	7,8	5	9,3	0	0,0
28	1	1,2	0	0,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
30	1	1,2	0	0,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
31	5	6,0	1	5,0	4	6,3	1	3,7	2	20,0
32	6	7,1	1	5,0	5	7,8	5	9,3	0	0,0
33	4	4,8	0	0,0	4	6,3	4	7,4	0	0,0
34	5	6,0	2	10,0	3	4,7	2	3,7	1	10,0
35	12	14,3	2	10,0	10	15,6	6	11,1	4	40,0
36	11	13,1	2	20,0	7	10,9	7	13,0	0	0,0
37	10	11,9	3	15,0	7	10,9	6	11,1	1	10,0
Nie dot.	22	26,2	7	35,0	15	23,4	15	27,8	0	0,0
Statystyki opisowe i wyniki testowania normalności rozkładu										
M	33,55		35,08		33,31		33,14		32,50	
Me	35,00		36,00		34,00		34,00		34,50	
SD	3,22		1,89		3,28		3,39		3,89	
S	-1,01		-1,09		-0,79		-0,82		-0,94	
K	0,04		0,52		-0,47		-0,44		-0,40	
W(df)	W(84) = 0,863		W(13) = 0,869		W(49) = 0,878		W(39) = 0,873		W(10) = 0,833	
p	<0,001**		0,050*		<0,001**		<0,001**		0,036*	
Stosowano leki podtrzymujące ciążę (w tym pochodne progesteronu)	46	54,8	12	60,0	34	53,1	28	51,9	6	60,0
Progesteron w I trymestrze	4	4,8	0	0,0	4	6,3	4	7,4	0	0,0
Luteina	38	45,2	10	50,0	28	43,8	23	42,6	5	50,0
Dydrogesteron	18	21,4	2	10,0	16	25,0	12	22,2	4	40,0

Źródło: badanie własne

Tabela 25: Objawy towarzyszące ciąży a cholestaza ciążowa

Wyszczególnienie	Ogółem		Kontrolna (0)		Cholestaza					
					Ogółem (1)		Przeciętna (2)		Ciężka (3)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Wymioty	24	28,6	1	5,0	23	35,9	18	33,3	5	50,0
w tym:										
wymioty w I trymestrze	24	28,6	1	5,0	23	35,9	18	33,3	5	50,0
niepowściągliwe wymioty	2	2,4	0	0,0	2	3,1	2	3,7	0	0,0
Niedokrwistość	17	20,2	2	10,0	15	23,4	12	22,2	3	30,0
Nadciśnienie indukowane ciążą (PIH)	6	7,1	2	10,0	4	6,3	4	7,4	0	0,0
Nadczynność tarczycy	1	1,2	0	0,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
Niedoczynność tarczycy	9	10,7	3	15,0	6	9,4	6	11,1	0	0,0
Małopłytkowość	4	4,8	1	5,0	3	4,7	3	5,6	0	0,0
Wielowodzie	3	3,6	0	0,0	3	4,7	2	3,7	1	10,0
Choroby metaboliczne	17	20,2	4	20,0	13	20,3	10	18,5	3	30,0
w tym										
cukrzyca przedciążowa	4	4,8	0	0,0	5	7,8	3	5,6	1	10,0
cukrzyca ciążowa typu G1 (GDM-G1)	9	10,7	4	20,0	5	7,8	4	7,4	1	10,0
cukrzyca ciążowa typu G2 (GDM-G2)	5	6,0	0	0,0	5	7,8	4	7,4	1	10,0
Ospa wietrzna i półpasiec	1	1,2	0	0,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
Epilepsja	1	1,2	0	0,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
Zespół HELLP	1	1,2	0	0,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
Zapalenie żył w ciąży	2	2,4	1	5,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
Świąd	81	96,4	19	95,0	62	96,9	52	96,3	10	100,0

Źródło: badanie własne

Objawem towarzyszącym cholestazie są wymioty (tab. 25), występowały u 29% ciężarnych, istotnie częściej miało to miejsce w przypadku kobiet z cholestazą (36% vs. 5% dla grupy kontrolnej,  $p = 0,008^{**}$ ), zwłaszcza z cholestazą ciężką (połowa kobiet z tej grupy,  $p = 0,008^{**}$ ) – tab. 27. Wielkość efektu jest umiarkowana. Z punktu widzenia pozostałych parametrów, kobiety z cholestazą nie różnią się istotnie od grupy kontrolnej ( $p > 0,05$ ). Niedokrwistość stwierdzono u co piątej pacjentki ( $n = 17$ ), u kobiet z ciężką

cholestazą odsetek ten wynosił 30%, ale różnice te nie są istotne. Nadciśnienie indukowane ciążą (PIH) stwierdzono u 7% badanych. Choroby metaboliczne występowały, u co piątej kobiety, w podobnym stopniu we wszystkich grupach. Z kolei nadczynność tarczycy zdiagnozowano tylko u jednej z badanych, zaś niedoczynność – u dziewięciu (a więc co dziesiątej), a małopłytkowość – u czterech (5% ogółu badanych). Również w tym przypadku, podobnie jak w przypadku chorób tarczycy, u kobiet z ciężką cholestazą nie było takich przypadków. Tylko u pojedynczych kobiet wystąpiła epilepsja, zespół HELLP, a także ospa wietrzna lub półpasiec – kobiety te charakteryzowały się łagodną cholestazą. Wielowodzie zdiagnozowano u trzech kobiet, wyłącznie wśród mających cholestazę (dwie kobiety z łagodną i jedna z ciężką cholestazą). Zapalenie żył również występowało rzadko – tylko u dwóch pacjentek (po jednej w grupie kontrolnej i badanej). Bardzo często natomiast występował świąd – skarżyły się na niego prawie wszystkie kobiety (81 z 84), w podobnym stopniu we wszystkich grupach (tab. 25).

Objawy cholestazy w postaci świądu pojawiły się u badanych kobiet między 21. a 40. tygodniem ciąży (tab. 26), średnio – w 34-35 tygodniu ciąży. W przypadku kobiet z cholestazą było to wcześniej – dla łagodnej postaci średnia sięga ok. 34 tygodnia ciąży, zaś dla ciężkiej – ok. 33 tygodnia ciąży.

Tabela 26: Tydzień ciąży, w którym pojawiły się objawy cholestazy (świąd)

Wyszczególnienie	Ogółem		Kontrolna (0)		Cholestaza					
					Ogółem (1)		Łagodna (2)		Ciężka (3)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
21	1	1,2	0	0,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
24	2	2,4	1	5,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
26	4	4,8	0	0,0	4	6,3	2	3,7	2	20,0
27	4	4,8	0	0,0	4	6,3	4	7,4	0	0,0
28	1	1,2	0	0,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
30	2	2,4	0	0,0	2	3,1	2	3,7	0	0,0
31	5	6,0	0	0,0	5	7,8	3	5,6	2	20,0
32	4	4,8	1	5,0	3	4,7	3	5,6	0	0,0
33	7	8,3	0	0,0	7	10,9	5	9,3	2	20,0
34	5	6,0	2	10,0	3	4,7	3	5,6	0	0,0
35	10	11,9	5	25,0	5	7,8	3	5,6	2	20,0
36	11	13,1	3	15,0	8	12,5	8	14,8	0	0,0
37	14	16,7	3	15,0	11	17,2	10	18,5	1	10,0
38	7	8,3	3	15,0	4	6,3	4	7,4	0	0,0
39	4	4,8	1	5,0	3	4,7	2	3,7	1	10,0
40	3	3,6	1	5,0	2	3,1	2	3,7	0	0,0
Statystyki opisowe i wyniki testowania normalności rozkładu										
M	34,04		35,55		33,56		33,74		32,60	
Me	35,00		36,00		35,00		35,00		33,00	
SD	4,19		3,32		4,34		4,37		4,27	
S	-1,04		-2,26		-0,83		-0,94		-0,37	
p	<0,001**		<0,001**		<0,001**		<0,001**		0,543	

Źródło: badanie własne

Tabela 27: Wyniki testów statystycznych dla wybranych zmiennych

Wyszczególnienie	Według występowania cholestazy (cholestaza ogółem vs. kontrolna)			Według stopnia cholestazy (łagodna vs. ciężka vs. kontrolna)		
	p	Wielkość efektu	Test	p	Wielkość efektu	Test
Ryzyko PPI	0,383	0,112	$\chi^2$	0,092 <sup>t</sup>	0,229	F-F-H
HBD PPI	0,065 <sup>t</sup>	0,331	M-W	0,134	0,038	K-W
HBD, w którym pacjentka zaczęła być hospitalizowana	0,046*	0,295	M-W	0,020*	0,081	K-W
Stosowano leki podtrzymujące ciążę (w tym pochodne progesteronu)	0,618	0,059	$\chi^2$	0,759	0,078	F-F-H
progesteron w I trymestrze	0,568	0,125	F	0,743	0,167	F-F-H
Luteina	0,624	0,053	$\chi^2$	0,803	0,071	F-F-H
Dydrogesteron	0,217	0,156	F	0,162	0,208	F-F-H
Wymioty	0,008**	0,292	$\chi^2$	0,008**	0,314	F-F-H
w tym						
wymioty w I trymestrze	0,008**	0,292	$\chi^2$	0,008**	0,314	F-F-H
niepowściągliwe wymioty	≈ 1,000	0,087	F	≈ 1,000	0,116	F-F-H
Niedokrwistość	0,338	0,142	F	0,357	0,155	F-F-H
Nadciśnienie indukowane ciążą (PIH)	0,625	0,062	F	0,689	0,110	F-F-H
Nadczynność tarczycy	≈ 1,000	0,061	F	≈ 1,000	0,082	F-F-H
Niedoczynność tarczycy	0,439	0,077	F	0,581	0,138	F-F-H
Małopłytkowość	≈ 1,000	0,006	F	≈ 1,000	0,083	F-F-H
Wielowodzie	≈ 1,000	0,108	F	0,439	0,152	F-F-H
Choroby metaboliczne	≈ 1,000	0,003	F	0,661	0,091	F-F-H
w tym						
cukrzyca przedciążowa	0,568	0,125	F	0,290	0,141	F-F-H
cukrzyca ciążowa typu G1 (GDM-G1)	0,207	0,168	F	0,264	0,170	F-F-H
cukrzyca ciążowa typu G2 (GDM-G2)	0,332	0,141	F	0,482	0,145	F-F-H
Ospa wietrzna i półpasiec	≈ 1,000	0,139	F	≈ 1,000	0,161	F-F-H
Epilepsja	≈ 1,000	0,061	F	≈ 1,000	0,082	F-F-H
Zespół HELLP	≈ 1,000	0,061	F	≈ 1,000	0,082	F-F-H
Zapalenie żył w ciąży	0,422	0,096	F	0,590	0,103	F-F-H
Świąd	0,563	0,043	F	≈ 1,000	0,077	F-F-H
Tydzień ciąży, w którym pojawiły się objawy cholestazy	0,072 <sup>t</sup>	0,416	M-W	0,112	0,025	K-W

M-W – test Manna-Whitneya, K-W – test Kruskala-Wallisa,  $\chi^2$  – test niezależności chi-kwadrat, F – dokładny test Fishera, F-F-H – test Fishera-Freemana-Haltona, p – prawdopodobieństwo w teście. Wielkość efektu – M-W: delta, K-W – epsilon-kwadrat,  $\chi^2$ , F, F-F-H – współczynnik V Cramera. <sup>t</sup>p < 0,10, \* p < 0,05, \*\* p < 0,01

Źródło: badanie własne

Znacząca liczba kobiet ciężarnych stosowała leki na cholestazę (87%), sylimarol (83%) i kwas ursodeoksycholowy (76%) – tab. 28. Grupa kontrolna (odsetki 50-70%) stosowała istotnie ( $p < 0,05$ ) rzadziej niż kobiety z cholestazą (niezależnie od jej poziomu) – tab. 29. Witaminę K stosowała tylko jedna pacjentka (z przeciętną cholestazą).

Tabela 28: Postępowanie medyczne w trakcie hospitalizacji a cholestaza

Wyszczególnienie	Ogółem		Kontrolna (0)		Cholestaza					
					Ogółem (1)		Przeciętna (2)		Ciężka (3)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Leki na cholestazę	73	86,9	14	70,0	56	92,2	50	92,6	9	90,0
Sylimarol	70	83,3	12	60,0	58	90,6	48	88,9	10	100,0
Kwas ursodeoksycholowy	64	76,2	10	50,0	54	84,4	45	83,3	9	90,0
Witamina K	1	1,2	0	0,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
Dieta – specjalna (niskotłuszczowa)	29	34,5	3	15,0	26	40,6	20	37,0	6	60,0

Źródło: badanie własne

Tabela 29: Wyniki testów statystycznych dla wybranych zmiennych

Wyszczególnienie	Według występowania cholestazy (cholestaza ogółem vs. kontrolna)			Według stopnia cholestazy (łagodna vs. ciężka vs. kontrolna)		
	p	Wielkość efektu	Test	p	Wielkość efektu	Test
Leki na cholestazę	0,019*	0,280	F	0,043*	0,281	F-F-H
Sylimarol	0,003**	0,350	F	0,007**	0,363	F-F-H
Ursosfalk	0,005**	0,344	F	0,009**	0,347	F-F-H
Witamina K	≈ 1,000	0,061	F	≈ 1,000	0,082	F-F-H
Dieta – specjalna (niskotłuszczowa)	0,035*	0,230	$\chi^2$	0,043*	0,276	F-F-H

F – dokładny test Fishera, F-F-H – test Fishera-Freemana-Haltona, p – prawdopodobieństwo w teście. Wielkość efektu – współczynnik V Cramera. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$

Źródło: badanie własne

Istotnie różnice dotyczą diety specjalnej (niskołuszczowej) – deklarowała ją mniej więcej co trzecia kobieta, w tym 15% grupy kontrolnej wobec 41% kobiet z cholestazą ( $p = 0,035^*$ ), 37% przy łagodnej cholestazie i 60% przy ciężkiej ( $p = 0,043^*$ ). Wielkość efektu jest słaba (współczynnik zależności na poziomie ok. 0,23-0,28).

Podsumowując tę część analizy, z cholestazą współwystępowało istotnie częściej zakażenie HCV (wirus zapalenia wątroby typu C), natomiast nie współwystępowało zakażenie HBS (w badanej próbie ten marker wirusowego zapalenia wątroby typu B stwierdzono u ciężarnych z grupy kontrolnej). Choroby współtowarzyszące cholestazie (niewystępujące w grupie kontrolnej) to także kamica pęcherzyka żółciowego, cholecystektomia i zakażenie wirusem HIV, jednak biorąc pod uwagę to, że HIV wystąpił tylko u jednej pacjentki, w ostatnim przypadku trudno tu o mocne wnioski (analogiczna uwaga dotyczy nadużywania alkoholu w ciąży i diety wegetariańskiej w czasie ciąży).

#### **4.3. Zmienne laboratoryjne okresu adaptacyjnego u noworodków matek z cholestazą wewnątrzwątrobową i w grupie kontrolnej**

Zgodnie z założeniami pracy dokonano analizy zmiennych laboratoryjnych w badanej próbie noworodków. W poniższych tabelach przedstawiono wartości analizowanych zmiennych.



Analiza przebiegu ciąży i porodu u kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych

Tabela 30: Parametry laboratoryjne noworodków – próby wątrobowe

		n	Min.	Max.	M	Me	SD	S	K	W	p
Ogółem	Bilirubina noworodkowa	83	0,30	13,50	3,05	1,60	3,57	1,93	2,22	0,611	<0,001**
	TBA	78	5,50	112,40	16,41	13,25	13,36	5,23	35,27	0,596	<0,001**
	Fostaza alkaliczna	77	59,00	274,20	132,46	130,40	45,27	0,79	0,51	0,962	0,017*
	ASPAT	79	16,00	117,00	34,18	29,00	16,84	2,21	7,16	0,870	<0,001**
	ALAT	79	6,00	59,00	21,73	21,00	9,06	2,48	8,80	0,819	<0,001**
Kontrolna	Bilirubina noworodkowa	20	0,30	13,50	3,40	1,95	4,06	2,08	2,80	0,555	<0,001**
	TBA	20	6,70	29,50	13,72	12,05	6,68	0,94	0,03	0,888	0,025*
	Fostaza alkaliczna	19	69,50	205,70	130,77	107,00	42,63	0,29	-1,43	0,939	0,227
	ASPAT	20	18,00	70,00	36,80	35,50	13,68	0,81	0,21	0,932	0,166
	ALAT	20	15,00	59,00	23,30	22,50	9,45	3,02	11,32	0,671	<0,001**
Cholestaza ogółem	Bilirubina noworodkowa	63	0,50	13,00	2,94	1,50	3,43	1,88	2,08	0,617	<0,001**
	TBA	58	5,50	112,40	17,34	13,60	14,93	4,93	29,65	0,587	<0,001**
	Fostaza alkaliczna	58	59,00	274,20	133,01	130,45	46,45	0,92	0,90	0,962	0,050*
	ASPAT	59	16,00	117,00	33,29	28,00	17,80	2,50	8,28	0,839	<0,001**
	ALAT	59	6,00	59,00	21,20	21,00	8,95	2,40	8,95	0,847	<0,001**
Cholestaza łagodna	Bilirubina noworodkowa	53	0,50	13,00	3,16	1,60	3,59	1,75	1,53	0,636	<0,001**
	TBA	50	5,50	112,40	17,21	13,40	15,86	4,84	27,49	0,545	<0,001**
	Fostaza alkaliczna	51	59,00	274,20	131,32	125,00	47,08	1,07	1,29	0,956	0,048*
	ASPAT	51	16,00	117,00	34,27	29,00	18,51	2,45	7,72	0,817	<0,001**
	ALAT	51	6,00	59,00	21,47	21,00	9,19	2,51	9,14	0,810	<0,001**
Cholestaza ciężka	Bilirubina noworodkowa	10	0,80	8,00	1,79	1,20	2,19	3,12	9,80	0,445	<0,001**
	TBA	8	8,10	27,10	18,13	18,25	7,37	-0,05	-1,90	0,918	0,339
	Fostaza alkaliczna	7	88,10	193,70	145,33	155,60	42,70	-0,55	-1,44	0,876	0,141
	ASPAT	8	17,00	48,00	27,00	22,00	11,20	1,38	0,51	0,909	0,274
	ALAT	8	6,00	59,00	19,50	19,50	7,50	0,65	1,86	0,939	0,539

M – średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, S – współczynnik skośności, K – kurtoza, W – statystyka Shapiro-Wilka, p – prawdopodobieństwo w teście Shapiro-Wilka

Źródło: badanie własne

Analiza przebiegu ciąży i porodu u kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych

Tabela 31: Wyniki testów statystycznych dla wybranych zmiennych – próby wątrobowe noworodków

	Według występowania cholestazy (cholestaza ogółem vs. kontrolna)			Według stopnia cholestazy (łagodna vs. ciężka vs. kontrolna)		
	p	Wielkość efektu	Test	p	Wielkość efektu	Test
Okres hospitalizacji dziecka	0,148	0,213	M-W	0,001**	0,031	K-W
Masa urodzeniowa	0,482	0,105	M-W	0,015*	0,078	K-W
Bilirubina noworodkowa	0,033*	0,328	M-W	0,010*	0,018	K-W
TBA	0,495	0,116	M-W	0,786	0,018	K-W
Fostaza alkaliczna	0,804	0,067	M-W	0,969	0,019	K-W
ASPAT	0,051 <sup>t</sup>	0,302	M-W	0,017*	0,036	K-W
ALAT	0,124	0,241	M-W	0,132	0,024	K-W

M-W – test Manna-Whitneya, K-W – test Kruskala-Wallisa, p – prawdopodobieństwo w teście. Wielkość efektu – M-W: delta, K-W – epsilon-kwadrat

Źródło: badanie własne

Tabela 32: Noworodki według osiągnięcia wyników referencyjnych prób wątrobowych – porównanie według cholestazy matki

Parametr	Ogółem			Kontrolna (0)			Cholestaza								
							Ogółem (1)			Łagodna (2)			Ciężka (3)		
	DR	R	GR	DR	R	GR	DR	R	GR	DR	R	GR	DR	R	GR
Liczba noworodków															
Bilirubina noworodkowa	7	69	7	1	16	3	6	53	4	4	45	4	2	8	0
TBA	5	20	58	0	8	12	5	12	46	3	11	39	2	1	7
Fostaza alkaliczna	6	75	1	1	19	0	5	56	1	3	49	1	2	7	0
ASPAT	44	38	1	8	12	0	36	26	1	28	24	1	8	2	0
ALAT	4	76	3	0	19	1	4	57	2	2	49	2	2	8	0
Odsetek noworodków															
Bilirubina noworodkowa	8,4	83,1	8,4	5,0	80,0	15,0	9,5	84,1	6,3	7,5	84,9	7,5	20,0	80,0	0,0
TBA	6,0	24,1	69,9	0,0	40,0	60,0	7,9	19,0	73,0	5,7	20,8	73,6	20,0	10,0	70,0
Fostaza alkaliczna	7,1	89,3	1,2	5,0	95,0	0,0	8,1	90,3	1,6	5,7	92,5	1,9	22,2	77,8	0,0
ASPAT	52,4	45,2	1,2	40,0	60,0	0,0	57,1	41,3	1,6	52,8	45,3	1,9	80,0	20,0	0,0
ALAT	4,8	90,5	3,6	0,0	95,0	5,0	6,3	90,5	3,2	3,8	92,5	3,8	20,0	80,0	0,0

DR – wynik poniżej dolnej wartości referencyjnej, R – wynik o wartości referencyjnej, GR – wynik powyżej górnej wartości referencyjnej

Źródło: badanie własne

Badane noworodki miały większość parametrów wątrobowych mieszczących się w wartościach referencyjnych. Dotyczy to 83% noworodków, jeśli chodzi o poziom bilirubiny i ok. 90% - jeśli chodzi o fosfatazę alkaliczną i ALAT. W mniejszym stopniu dotyczy to poziomu ASPAT (niespełna połowa wyników w normie, a ponad połowa – poniżej dolnej wartości referencyjnej, tj. 30 IU/l) oraz stężenia kwasów żółciowych (tylko co czwarty wynik w normie, a 70% - powyżej górnej wartości referencyjnej, tj. 10 IU/l). W przypadku kobiet z cholestazą zaznacza się to jeszcze silniej – stężenie kwasów żółciowych powyżej normy ma 73% noworodków, a ASPAT poniżej normy – 57%. Przy ciężkiej cholestazie stężenie kwasów żółciowych w normie ma tylko jeden na dziesięć noworodków, a ASPAT – tylko dwa na dziesięć (tab. 32), a wyniki powyżej górnej wartości referencyjnej odnotowano jedynie odnośnie kwasów żółciowych (dotyczy to siedmiu na dziesięć noworodków). Porównując rozkłady prób wątrobowych w takim ujęciu, noworodki urodzone przez kobiety z cholestazą nie różnią się istotnie od noworodków pacjentek z grupy kontrolnej (w teście Manna-Whitneya,  $p = 0,214$  dla bilirubiny,  $p = 0,411$  dla kwasów żółciowych,  $p = 0,832$  dla fosfazy alkalicznej,  $p = 0,211$  dla ASPAT i  $p = 0,274$  dla ALAT). Nie różnicuje ich istotnie także stopień cholestazy (w teście Kruskala-Wallisa,  $p = 0,173$  dla bilirubiny,  $p = 0,636$  dla kwasów żółciowych,  $p = 0,199$  dla fosfazy alkalicznej,  $p = 0,129$  dla ASPAT, jedynie dla ALAT różnice zaznaczają się silniej –  $p = 0,075^t$ ).

Analizując próby wątrobowe (tab. 30-31) tj. analizując ich szczegółowe wartości, a nie tylko odnosząc się do ich wartości referencyjnych, można wskazać na istotnie wyższy poziom bilirubiny ( $p = 0,033^*$ ) w grupie kontrolnej ( $M = 3,4$ ,  $Me = 1,95$ ) niż u pacjentek z cholestazą ( $M = 2,94$ ,  $Me = 1,50$ ). Przy ciężkiej cholestazie matek wyniki te są najniższe ( $M = 1,79$ ,  $Me = 1,20$ ), te różnice również są istotne ( $p = 0,010^*$ ). Istotne statystycznie są też różnice dotyczące ASPAT – w przypadku pacjentek z cholestazą (ogółem) ASPAT jest niższe ( $M = 33,3$ ,  $Me = 28,0$ ) niż w grupie kontrolnej ( $M = 36,8$ ,  $Me = 33,5$ ) –  $p = 0,051^t$ . Istotne są również różnice w poziomie ASPAT, jeśli uwzględnimy stopień cholestazy ( $p = 0,017^*$ ) – przy ciężkiej cholestazie matki, ASPAT noworodków jest najniższy ( $M = 27,0$ ,  $Me = 22,0$  wobec  $M = 34,3$  i  $Me = 29,0$  dla

łagodnej cholestazy i jeszcze wyższych wyników w grupie kontrolnej) – tab. 30-31. Również ALAT jest najniższy u noworodków urodzonych przez matki z ciężką cholestazą, zaś stężenie kwasów żółciowych i fosfata alkaliczna – są na wyższym poziomie u dzieci pacjentek z cholestazą (zwłaszcza ciężką). W przypadku tych trzech parametrów różnice nie są jednak statystycznie istotne.

#### 4.4. Zmienne kliniczne okresu adaptacyjnego u noworodków matek z cholestazą wewnątrzwątrobową i w grupie kontrolnej

Zgodnie z założeniami pracy dokonano analizy zmiennych klinicznych w badanej próbie noworodków. W poniższych tabelach przedstawiono wartości analizowanych zmiennych.

W badanej zbiorowości większość urodzonych noworodków była płci męskiej – stanowili oni 65,5% noworodków, co trzeci noworodek (34,5%) był płci żeńskiej – tab. 33. W przypadku grupy kontrolnej noworodki płci żeńskiej stanowiły 20%, w grupie badanej – 39,1%. W przypadku kobiet z cholestazą łagodną w 40,7% rodziły się noworodki płci żeńskiej, dla kobiet z cholestazą ciężką – 3 na 10 noworodków to noworodki płci żeńskiej (tab.33). Grupa badana nie różni się pod tym względem istotnie względem grupy kontrolnej ( $p = 0,178$ ,  $V = 0,171$ ), również, gdy pod uwagę weźmie się stopień cholestazy ( $p = 0,279$ ,  $V = 0,185$ ) – tab. 35.

Tabela 33: Metoda rozwiązania ciąży i płeć dziecka a cholestaza

Wyszczególnienie	Badana próba ogółem		Kontrolna (0)		Cholestaza					
					Ogółem (1)		Łagodna (2)		Ciężka (3)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Poród siłami i drogami natury	16	19,0	2	10,0	14	21,9	14	74,1	0	0,0
Cięcie cesarskie	68	81,0	18	90,0	50	78,1	40	74,1	10	100,0
Płeć dziecka: męska	55	65,5	16	80,0	39	60,9	32	59,3	7	70,0
żeńska	29	34,5	4	20,0	25	39,1	22	40,7	3	30,0

Źródło: badanie własne

Większość badanych noworodków (81%) urodziła się poprzez cesarskie cięcie, tylko co piąty poród odbył się siłami i drogami natury (tab. 33). Częściej poród siłami i drogami natury dotyczył kobiet z cholestazą niż ciężarnych z grupy kontrolnej (22% vs. 10%). Częściej miał miejsce w sytuacji łagodnej cholestazy. Przy ciężkiej cholestazie wszystkie ciążę zostały rozwiązane przez cesarskie cięcie. Stopień cholestazy różnicuje tym samym istotnie ( $p = 0,079$  <sup>t</sup>) sposób rozwiązania ciąży, niemniej jednak niezbyt silnie ( $V = 0,246$ ).

Biorąc pod uwagę tydzień rozwiązania ciąży, różnice są istotne (tab. 34 i 35). Średnio, poród odbył się w ok. 36. tygodniu ciąży (z przeciętnym odchyleniem +/- ok. 3 tygodni). Mediana również wynosiła 36. Przeważnie rozwiązanie ciąży było między 35. a 38. tygodniem (tab.34). W grupie kontrolnej średnia i mediana to 37. tygodni, podczas, gdy w przypadku pacjentek z cholestazą – ok. 36. Różnice te nie są statystycznie istotne ( $p = 0,237$ ), wielkość efektu jest słaba (tab. 35). Silniej zaznaczają się różnice, gdy pod uwagę wzięty zostanie stopień cholestazy ( $p = 0,024^*$ ). W przypadku ciężkiej cholestazy rozwiązanie ciąży następowało średnio dużo wcześniej niż w grupie kontrolnej i przy łagodnej cholestazie, bo średnio w ok. 34 tygodniu ciąży (tab. 34).

Analiza przebiegu ciąży i porodu u kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych

Tabela 34: Tydzień rozwiązania ciąży

Wyszczególnienie	Ogółem		Kontrolna (0)		Cholestaza					
					Ogółem (1)		Łagodna (2)		Ciężka (3)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
26	1	1,2	0	0,0	1	1,6	0	0,0	1	10,0
27	2	2,4	0	0,0	2	3,1	2	3,7	0	0,0
32	6	7,1	0	0,0	6	9,4	3	5,6	3	30,0
33	5	6,0	0	0,0	5	7,8	5	9,3	0	0,0
34	3	3,6	0	0,0	3	4,7	2	3,7	1	10,0
35	11	13,1	6	30,0	5	7,8	3	5,6	2	20,0
36	15	17,9	2	10,0	13	20,3	12	22,2	1	10,0
37	15	17,9	4	20,0	11	17,2	10	18,5	1	10,0
38	14	16,7	3	15,0	11	17,2	11	20,4	0	0,0
39	9	10,7	4	20,0	5	7,8	4	7,4	1	10,0
40	3	3,6	1	5,0	2	3,1	2	3,7	0	0,0
Statystyki opisowe i wyniki testowania normalności rozkładu										
M	35,98		37,00		35,66		36,00		33,80	
Me	36,00		37,00		36,00		36,50		34,50	
SD	2,75		1,69		2,94		2,71		3,58	
S	-1,43		0,15		-1,34		-1,54		-0,92	
p	<0,001**		0,026*		<0,001**		<0,001**		0,449	

Źródło: badanie własne

Tabela 35: Wyniki testów statystycznych dla wybranych zmiennych

	Według występowania cholestazy (cholestaza ogółem vs. kontrolna)			Według stopnia cholestazy (łagodna vs. ciężka vs. kontrolna)		
	p	Wielkość efektu	Test	p	Wielkość efektu	Test
HBD rozwiązania ciąży	0,108	0,237	M-W	0,024*	0,087	K-W
Poród siłami i drogami natury	0,336	0,129	F	0,079 †	0,246	F-F-H
Cięcie cesarskie	0,336	0,129	F	0,079 †	0,246	F-F-H
Płeć dziecka	0,178	0,171	F	0,276	0,185	F-F-H
Okres hospitalizacji dziecka	0,148	0,213	M-W	0,001**	0,031	K-W
Masa urodzeniowa	0,482	0,105	M-W	0,015*	0,078	K-W

M-W – test Manna-Whitneya, K-W – test Kruskala-Wallisa, F – dokładny test Fishera, F-F-H – test Fishera-Freemana-Haltona, p – prawdopodobieństwo w teście. Wielkość efektu – M-W: delta, K-W – epsilon-kwadrat, F, F-F-H – współczynnik V Cramera

Źródło: badanie własne

Noworodki hospitalizowane były przeważnie od 3 do 22 dni, choć w pojedynczych przypadkach było to nawet 57 i 108 dni (oba przypadki dotyczą dzieci pacjentek z cholestazą). Średnio okres hospitalizacji noworodków to ok. 8 dni, przy czym średnią tę zawyżają dwa wskazane przypadki. Połowa noworodków hospitalizowana była nie krócej niż 5 dni – dotyczy to zarówno grupy kontrolnej, jak i ciężarnych z cholestazą ogółem, w tym łagodną (tab. 36). Dla kobiet z ciężką cholestazą mediana sięga 10,5 dni. Wyniki testów (tab. 35) wskazują, że grupa kontrolna i badana nie różnią się istotnie, jeśli pod uwagę weźmiemy pacjentki z cholestazą ogółem ( $p = 0,148$ ), natomiast wyróżniają się w tym względzie pacjentki z ciężką cholestazą – różnice istotne statystycznie ( $p = 0,001^{**}$ , przy małej wielkości efektu – epsilon-kwadrat =  $0,031 < 0,6$ ).

Tabela 36: Okres hospitalizacji dziecka (w dniach)

Wyszczególnienie	Ogółem		Kontrolna (0)		Cholestaza					
					Ogółem (1)		Łagodna (2)		Ciężka (3)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
3	16	19,0	4	20,0	12	18,8	12	22,2	0	0,0
4	14	16,7	3	15,0	11	17,2	11	20,4	0	0,0
5	18	21,4	7	35,0	11	17,2	10	18,5	1	10,0
6	14	16,7	6	30,0	8	12,5	6	11,1	2	20,0
7	2	2,4	0	0,0	2	3,1	1	1,9	1	10,0
8	3	3,6	0	0,0	3	4,7	3	5,6	0	0,0
9	3	3,6	0	0,0	3	4,7	3	5,6	0	0,0
10	1	1,2	0	0,0	1	1,6	0	0,0	1	10,0
11	1	1,2	0	0,0	1	1,6	0	0,0	1	10,0
13	4	4,8	0	0,0	4	6,3	4	7,4	0	0,0
15	3	3,6	0	0,0	3	1,6	1	1,9	1	10,0
17	1	1,2	0	0,0	1	1,6	1	1,9	1	10,0
18	1	1,2	0	0,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
22	1	1,2	0	0,0	1	1,6	0	0,0	1	10,0
57	1	1,2	0	0,0	1	1,6	0	0,0	1	10,0
108	1	1,2	0	0,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
Statystyki opisowe i wyniki testowania normalności rozkładu										
M	8,13		4,75		9,19		8,04		15,40	
Me	5,00		5,00		5,00		5,00		10,50	
SD	12,93		1,12		14,67		14,36		15,56	
S	6,36		-0,46		5,57		6,6		2,53	
p	<0,001**		0,005**		<0,001**		<0,001**		<0,001**	

Masa urodzeniowa noworodków wahała się między 700 g a 3940 g, przy czym rozpiętość masy ciała była większa w przypadku pacjentek z cholestazą (od 700 g do 3940 g, te same granice dotyczą pacjentek z cholestazą łagodną) niż w grupie kontrolnej (od 2000 g do 3860 g). Średnia masa ciała była poniżej 3 kg w każdej z badanych grup: 2797 g w przypadku pacjentek z cholestazą, w tym 2886 g przy cholestazie łagodnej i 2316 g przy ciężkiej. Poziom mediany był zbliżony do średniej, jedynie w grupie kontrolnej (Me = 3060) i przy cholestazie łagodnej (Me = 3070) mediana nieznacznie przekraczała 3 kg (tab. 37). Wyniki te były dość jednorodne w każdej z grup (odchylenie standardowe stanowiło 16-27% średniej), szczególnie w grupie kontrolnej. Również skośność (por. S) wskazują na to, że masa urodzeniowa noworodków miała rozkład zbliżony do krzywej normalnej (choć przy nieco większych liczebnościach prób, współczynniki skośności były bliskie co do wartości bezwzględnej 1). Podobnie jak w przypadku okresu hospitalizacji, również porównując masę urodzeniową dzieci pacjentek z cholestazą nie odnotowuje się istotnych różnic względem grupy kontrolnej ( $p = 0,482$ ), natomiast zaznaczają się one, gdy pod uwagę weźmie się stopień cholestazy ( $p = 0,015^*$ , efekt o umiarkowanej sile) – tab. 35. Jak podkreślano, wyróżnia się *in minus* grupa pacjentek z cholestazą, w przypadku, których masa urodzeniowa noworodków jest najmniejsza.

Tabela 37: Masa urodzeniowa dziecka

Wyszczególnienie	Ogółem	Kontrolna (0)	Cholestaza		
			Ogółem (1)	Łagodna (2)	Ciężka (3)
Statystyki opisowe i wyniki testowania normalności rozkładu					
min	700,00	2000,00	700,00	700,00	1100,00
max	3940,00	3860,00	3940,00	3940,00	3140,00
M	2842,62	2989,00	2796,88	2885,93	2316,00
Me	2965,00	3060,00	2925,00	3070,00	2315,00
SD	629,75	471,79	668,15	643,38	618,73
S	-0,96	-0,13	-0,94	-1,18	-0,51
p	0,001**	0,966	0,003**	0,001**	0,807

Źródło: badanie własne

USG ośrodkowego układu nerwowego przeprowadzone zostało u niemal połowy noworodków (41%), w tym u siedmiu na dziesięć dzieci urodzonych przez ciężarne



z ciężką cholestazą (tab.38). Pod tym względem grupa kontrolna nie różni się istotnie od pacjentek z cholestazą ( $p = 0,608$ ), również, gdy pod uwagę weźmie się stopień cholestazy różnice te nie są statystycznie istotne ( $p = 0,167$ ) – badanie to wykonywano podobnie często dla każdej z analizowanych grup. Krwawienie śródczaszkowe zdiagnozowano u pięciu z 84 noworodków, przy czym w czterech przypadkach było to krwawienie II stopnia, a w jednym – IV stopnia (brak przypadków z I i III stopniem krwawienia, tab. 38). Również pod tym względem kobiety z cholestazą (ogółem) nie różnią się istotnie od grupy kontrolnej ( $p = 0,332$ ), choć wszystkie przypadki zdiagnozowano wyłącznie w grupie badanej, w tym trzy – w przypadku łagodnej cholestazy (krwawienie II stopnia) i dwa (po jednym II i IV stopnia) – w przypadku kobiet z ciężką cholestazą (tab. 38). Uwzględniając stopień cholestazy uzyskano różnice istotne statystycznie (na poziomie istotności 0,10), aczkolwiek wielkość efektu nie jest duża ( $V = 0,239$ ) – tab. 39.

Tabela 38: Wybrane objawy i diagnostyka noworodków a cholestaza

Wyszczególnienie	Ogółem		Kontrolna (0)		Cholestaza					
					Ogółem (1)		Łagodna (2)		Ciężka (3)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
USG OUN p/ciemnączkowe	34	40,5	7	35,0	27	42,2	20	37,0	7	70,0
Krwawienie śródczaszkowe w USG	5	6,0	0	0,0	5	7,9	3	5,6	2	20,0
w tym										
II stopień	4	4,8	0	0,0	4	6,3	3	5,6	1	10,0
IV stopień	1	1,2	0	0,0	1	1,6	0	0,0	1	10,0
Zaburzenia oddychania	27	32,1	5	25,0	22	34,4	14	25,9	8	80,0

Źródło: badanie własne

Tabela 39: Wyniki testów statystycznych dla wybranych zmiennych

	Według występowania cholestazy (cholestaza ogółem vs. kontrolna)			Według stopnia cholestazy (łagodna vs. ciężka vs. kontrolna)		
	p	Wielkość efektu	Test	p	Wielkość efektu	Test
USG OUN p/ciemniączkowe	0,608	0,068	F	0,167	0,220	F-F-H
Krwawienie śródczaszkowe w USG	0,332	0,141	F	0,094 <sup>t</sup>	0,239	F-F-H
Zaburzenia oddychania	0,585	0,085	$\chi^2$	0,004**	0,377	F-F-H

$\chi^2$  – test niezależności chi-kwadrat, F – dokładny test Fishera, F-F-H – test Fishera-Freemana-Haltona, p – prawdopodobieństwo w teście. Wielkość efektu – współczynnik V Cramera

Źródło: badanie własne

Zaburzenia oddychania manifestował co trzeci noworodek (tab. 38), w podobnym stopniu ( $p = 0,585$ ) w grupie kontrolnej i badanej. Warto przy tym zauważyć, że w obrębie próby zaburzenia oddychania dotyczyły, co czwartego noworodka z grupy kontrolnej wobec mniej więcej, co trzeciego w przypadku matek z cholestazą. Silniej zaznacza się efekt stopnia cholestazy ( $p = 0,004^{**}$ ,  $V = 0,377$ ) – najczęściej problem ten występował wówczas, gdy ciężarna doświadczyła ciężkiej cholestazy (osiem na dziesięć przypadków).

Ocena stanu noworodka według skali APGAR po pierwszej minucie była dość silnie zróżnicowana (tab. 40). Dla dwójki noworodków wartości były bardzo niskie – 3 lub 5, dla kolejnych 13 – było to tylko 6-7 punktów. Dotyczyło to prawie wyłącznie pacjentek z cholestazą (jedynie w przypadku jednej kobiety z grupy kontrolnej noworodek otrzymał 7 punktów w skali APGAR). Jednak średni wynik jest dość wysoki:  $M = 8,68$ , połowa noworodków uzyskała nie mniej niż 9 punktów (tab. 41). Mediana równa 9 dotyczy zarówno kobiet z grupy kontrolnej, jak i badanej, ale tylko z łagodną cholestazą. Przy ciężkiej cholestazie matki,  $Me = 7,5$ , a wyniki 9-10 odnotowano tylko u czterech na dziesięć noworodków, w tym 10 – tylko u jednego noworodka z tej grupy. O ile grupa kontrolna nie różni się od badanej w stopniu statystycznie istotnym ( $p > 0,05$  dla 1 minuty, ale i dla wszystkich trzech kolejnych pomiarów), o tyle uwzględniając stopień cholestazy różnice są istotne dla trzech pierwszych pomiarów (zwłaszcza dla

pierwszego i trzeciego, na co wskazuje zarówno miara wielkości efektu większa niż 0,06, jak i  $p < 0,05$ ). Natomiast w czwartym pomiarze (po 10 minutach) noworodki pacjentek z cholestazą łagodną, ciężką i bez cholestazy uzyskały podobne wyniki na skali APGAR (prawdopodobieństwo w teście Kruskala-Wallisa,  $p = 0,352$ ) – tab. 39. W przypadku pacjentek z ciężką cholestazą już tylko jeden noworodek uzyskał mniej niż 8 punktów, a 10 pkt. – już trzy noworodki. Przy łagodnej cholestazie wynik 7-8 dotyczył już tylko mniej więcej, co czwartego noworodka (a niższy – nie występował), w grupie kontrolnej 19 na 20 noworodków miało wynik 9-10 (tab. 40).

Tabela 40: Wyniki w skali APGAR noworodków po 1minucie i 10 minutach

Wyszczególnienie	Ogółem		Kontrolna (0)		Cholestaza						
					Ogółem (1)		Łagodna (2)		Ciężka (3)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Po 1 min	3	1	1,2	0	0,0	1	1,6	0	0,0	1	10,0
	5	1	1,2	0	0,0	1	1,6	1	1,9	0	0,0
	6	4	4,8	0	0,0	4	6,3	2	3,7	2	20,0
	7	9	10,7	1	5,0	8	12,5	6	11,1	2	20,0
	8	12	14,3	3	15,0	9	14,1	8	14,8	1	10,0
	9	32	38,1	11	55,0	21	32,8	18	33,3	3	30,0
Po 10 min.	10	25	29,8	5	25,0	20	31,3	19	35,2	1	10,0
	5	1	1,2	0	0,0	1	1,6	0	0,0	1	10,0
	7	9	10,7	1	5,0	8	12,5	8	14,8	0	0,0
	8	11	13,1	0	0,0	11	17,2	7	13,0	4	40,0
	9	25	29,8	11	55,0	14	21,9	12	22,2	2	20,0
	10	38	45,2	8	40,0	30	46,9	27	50,0	3	30,0

Źródło: badanie własne

Tabela 41: Wyniki na skali APGAR noworodków po 1, 3, 5 i 10 minutach

	Ogółem			Kontrolna			Cholestaza ogółem			Cholestaza łagodna			Cholestaza ciężka		
	M	Me	SD	M	Me	SD	M	Me	SD	M	Me	SD	M	Me	SD
APGAR po 1 min.	8,68	9,00	1,35	9,00	9,00	0,79	8,58	9,00	1,48	8,80	9,00	1,25	7,40	7,50	2,07
APGAR po 3 min.	8,69	9,00	1,23	9,05	9,00	0,83	8,58	9,00	1,32	8,70	9,00	1,27	7,90	8,00	1,45
APGAR po 5 min.	8,88	9,00	1,11	9,20	9,00	0,77	8,78	9,00	1,19	8,94	9,00	1,07	7,90	8,00	1,45
APGAR po 10 min.	9,06	9,00	1,10	9,30	9,00	0,73	8,98	9,00	1,19	9,07	9,50	1,11	8,50	8,50	1,51

M – średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe

Źródło: badanie własne

Tabela 42: Wyniki testów statystycznych dla wybranych zmiennych – wyniki na skali APGAR

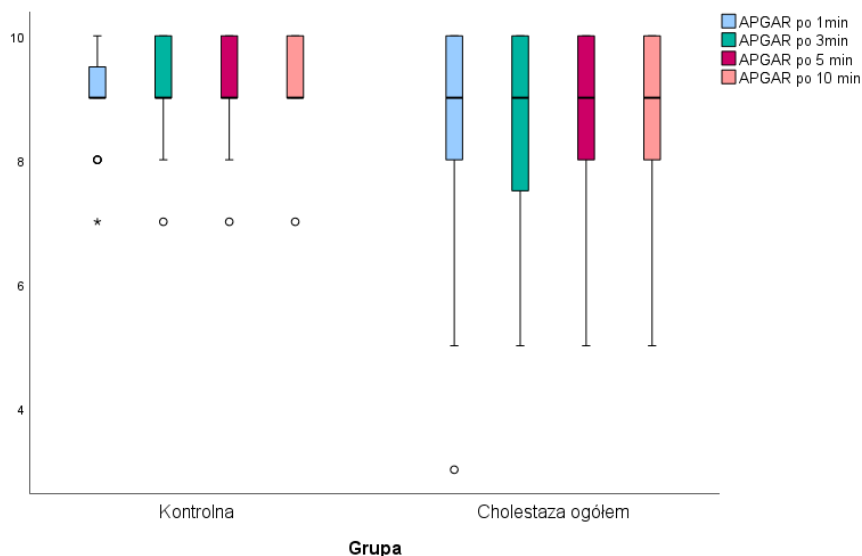
	Według występowania cholestazy (cholestaza ogółem vs. kontrolna)			Według stopnia cholestazy (łagodna vs. ciężka vs. kontrolna)		
	p	Wielkość efektu	Test	p	Wielkość efektu	Test
APGAR po 1 min	0,482	0,100	M-W	0,050*	0,104	K-W
APGAR po 3 min	0,237	0,169	M-W	0,098 <sup>t</sup>	0,047	K-W
APGAR po 5 min	0,227	0,170	M-W	0,030*	0,094	K-W
APGAR po 10 min	0,545	0,084	M-W	0,352	0,019	K-W

M-W – test Manna-Whitneya, K-W – test Kruskala-Wallisa, p – prawdopodobieństwo w teście. Wielkość efektu – M-W: delta, K-W – epsilon-kwadrat

Źródło: badanie własne

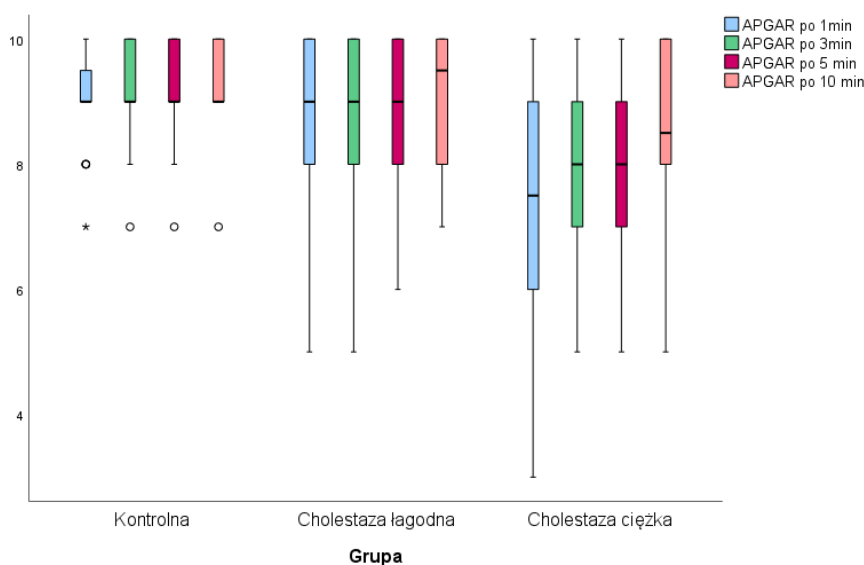
Zauważmy (por. tab. 41 i rys. 7), że choć kobiety z cholestazą były silniej zróżnicowane pod względem wyników noworodków w skali Apgar i dotyczyło to wszystkich czterech pomiarów, to średni wynik (mierzony medianą) jest na podobnym poziomie w obu grupach i we wszystkich pomiarach. Silniej zarówno różnice między grupami, jak i zmiany w czasie zaznaczają się, jeśli pod uwagę wzięty zostanie stopień cholestazy (tab. 41, rys. 8).

## Analiza przebiegu ciąży i porodu u kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych



Rys. 7: Porównanie wyników noworodków w skali APGAR – grupa kontrolna vs. cholestaza ogółem

Źródło: badanie własne



Rys. 8: Porównanie wyników noworodków w skali APGAR według stopnia cholestazy

Źródło: badanie własne

O ile w grupie kontrolnej zmiany w kolejnych pomiarach są niewielkie, o tyle w przypadku pacjentek z ciężką cholestazą stan zdrowia noworodków wyraźniej się poprawił – pierwsze objawy poprawy widoczne były już po 3 minutach, a po 10 minutach

średnia ocena w skali APGAR zwiększyła się z 7,4 do 8,5 (mediana – z 7,5 do 8,5). Również w przypadku łagodnej cholestazy matek, po 10 minucie stan zdrowia noworodków poprawił się.

Analizując relację między tym, jak wysoki był poziom kwasów żółciowych matki a oceną stanu noworodka w skali Apgar (tab. 43), korelacja nie jest statystycznie istotna i słaba. Zauważmy przy tym, że stężenie kwasów żółciowych u ciężarnej tuż przed porodem jest ujemnie skorelowane z wynikami noworodków, a więc więcej punktów w skali Apgar uzyskiwały dzieci, u których matek odnotowano niższy poziom kwasów żółciowych. Siła tego związku jest jednak niewielka.

Tabela 43: Korelacja (rho) między poziomem kwasów żółciowych matki (przy przyjęciu do szpitala i przed porodem) a wyniki noworodków w skali APGAR

rho	Ogółem		Grupa kontrolna		Cholestaza ogółem		Cholestaza łagodna		Cholestaza ciężka	
	TBA matki (0)	TBA matki (1)	TBA matki (0)	TBA matki (1)	TBA matki (0)	TBA matki (1)	TBA matki (0)	TBA matki (1)	TBA matki (0)	TBA matki (1)
APGAR po 1 min	0,014	-0,086	0,017	0,173	0,107	-0,072	0,263*	0,151	0,300	-0,146
APGAR po 3 min	0,025	-0,091	-0,027	0,140	0,167	-0,020	0,294*	0,157	0,184	0,006
APGAR po 5 min	0,008	-0,136	-0,001	0,025	0,136	-0,076	0,308*	0,141	0,184	0,006
APGAR po 10 min	0,155	-0,053	-0,007	0,022	0,300*	0,019	0,432**	0,144	0,054	0,134

Stężenie kwasów żółciowych (TBA) odnotowano: 0 – w dniu przyjęcia do szpitala, 1 – przed porodem. Kolorem pomarańczowym oznaczono korelacje dodatnie, zielonym ujemne. Im silniejsze nasycenie koloru, tym silniejsza zależność. W tabeli podano wartości współczynnika korelacji rang Spearmana (rho). \* p < 0,05, \*\* p < 0,01.

Źródło: badanie własne

Prowadząc analizę w ramach każdej z analizowanych grup odrębnie (tab. 43) zauważmy, że w grupie kontrolnej związek ten jest słaby, nieistotny statystycznie. Kwasy żółciowe matki były na niskim poziomie, nie wykazały (zgodnie z oczekiwaniami) związku ze stanem zdrowia noworodka. W przypadku noworodków, których matki miały zdiagnozowaną cholestazę korelacja z poziomem kwasów żółciowych przed porodem jest ujemna, choć słaba (nieistotna statystycznie) – biorąc pod uwagę pacjentki, których

stężenie kwasów żółciowych wynosiło przynajmniej 10  $\mu\text{mol/l}$ , wyższy poziom kwasów żółciowych wiązał się z niższą oceną stanu zdrowia noworodka w skali V. Apgar, choć z uwagi na niskie wartości współczynników korelacji, trudno wskazywać, że jest to ogólnie występująca prawidłowość. Relatywnie najsilniejszy związek obserwuje się między stanem zdrowia noworodka a tym, jakie stężenie kwasów żółciowych matki miały w momencie przyjęcia do szpitala w przypadku tych noworodków, których matki miały łagodną cholestazę. A zatem zawężając wnioski do ciężarnych, których poziom kwasów żółciowych waha się między 10 a 40  $\mu\text{mol/l}$ , wynik bliższy górnej granicy, odnotowany w dniu przyjęcia do szpitala, wiązał się z lepszym stanem zdrowia noworodka. Relacja ta jest znacznie słabsza (nieistotna statystycznie), jeśli pod uwagę zostanie wzięty poziom kwasów żółciowych przed porodem. Może to oznaczać, że wdrożone postępowanie medyczne u pacjentek z łagodną postacią cholestazy na tyle przyczyniło się do poprawy stanu matki i płodu, że w dniu rozwiązania cholestaza (przy jej, podkreślmy, łagodnej postaci) nie miała negatywnych skutków dla stanu zdrowia noworodka. Jeśli natomiast stwierdzona została cholestaza ciężka, to udało się uzyskać podobny efekt w odniesieniu do stanu zdrowia noworodka po 1 minucie, dla kolejnych pomiarów relacja ta zaznacza się słabiej. Natomiast stopień obciążenia matki (mierzony poziomem kwasów żółciowych) tuż przed porodem miał przy ciężkiej cholestazie negatywne skutki dla stanu zdrowia noworodka (korelacja jest ujemna). Niemniej jednak korelacja ta jest słaba ( $\rho = -0,146$ ), nieistotna statystycznie, a tym samym trudno przy takiej liczebności próby o generalizowanie wyników (wskazana jest replikacja badania na większej próbie).

## 5. Dyskusja

Przedmiotem badań prezentowanych w niniejszej rozprawie była analiza ciąży, porodu i przebiegu okresu noworodkowego u kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych. Badania na temat cholestazy ciążyowej prowadzone były w wielu ośrodkach w Polsce i na świecie. W literaturze przedmiotu jest wiele doniesień w zakresie tej tematyki. Podkreślana jest istota problemu i konieczność właściwego rozpoznania i postępowania. Jak zaznacza Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników jednostka chorobowa stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia negatywnych następstw u matki i noworodka [152, 153].

Jak wynika z zebranego materiału i uzyskanych wyników ciężarne przyjmowane były do szpitala najczęściej między 35 a 38 tygodniem ciąży – dotyczy to blisko 2/3 kobiet. Niektóre z ciężarnych zostały przyjęte do szpitala nawet w 26-28 tygodniu ciąży. Kobiety były diagnozowane średnio w 36 tygodniu, również mediana czasu rozpoznania ma wartość 36 tygodni. Kobiety z grupy kontrolnej były hospitalizowane w bardziej zaawansowanej ciąży. Pod tym względem kobiety z cholestazą różnią się istotnie od grupy kontrolnej ( $p = 0,046$ ). Kobiety z ciężką cholestazą hospitalizowane były istotnie wcześniej niż pozostałe ciężarne, ale najczęściej w trzecim trymestrze ciąży. Piechota i Jelski [5] także stwierdzili, że wewnątrzwątrobową cholestazą ciążową to choroba, która objawia się najczęściej w trzecim trymestrze ciąży. Około 80% kobiet dotkniętych chorobą zgłasza się po 30 tygodniu ciąży, ale spotykamy w piśmiennictwie przypadki, gdzie cholestazę ciążową rozpoznano już w 8 tygodniu ciąży [28, 33, 43, 94].

Obecnie najczulszym markerem biochemicznym stosowanym w diagnostyce cholestazy wewnątrzwątrobowej ciężarnych jest stężenie całkowitych kwasów żółciowych, które może być pierwszym lub jedynym objawem wykrywanym laboratoryjnie. U zdrowych kobiet w ciąży stężenie kwasów żółciowych jest nieznacznie i nieistotnie wyższe niż u kobiet niebędących w ciąży. Cholestazę rozpoznaje się, gdy całkowite stężenie kwasów żółciowych przekraczające 10 mikromoli/l [77]. W licznych badaniach prospektywnych przyjmuje się, że ryzyko powikłań dla płodu występuje przy stężeniu kwasów żółciowych powyżej 40 mikromoli/l [7, 10, 38, 78, 142]. Jednakże



Sentilhes i in. opisał przypadek śmierci płodu w 39 tygodniu ciąży przy znacznie niższym stężeniu kwasów żółciowych [79]. Z drugiej strony Castano i in. wykazali, że podwyższone stężenie kwasów żółciowych we krwi, nie zawsze prowadzi do rozwoju cholestazy ciążowej [80]. Wytyczne RCOG GREEN-TOP 2022 [78] podają, że rozpoznanie wewnątrzwątrobowej cholestazy ciążowej (ICP) należy rozważyć u kobiet w ciąży, u których występuje świąd skóry o prawidłowym wyglądzie i podwyższone maksymalne losowe całkowite stężenie kwasów żółciowych wynoszące 19 mikromoli/l lub więcej. W badaniach własnych wykazano, że w przypadku kobiet z cholestazą ogółem średnie stężenie kwasów żółciowych przy przyjęciu do szpitala to ok. 22  $\mu\text{mol/l}$ . Przed porodem stężenie sięgało średnio ok. 24  $\mu\text{mol/l}$ , a po porodzie – średnio 10,5  $\mu\text{mol/l}$  (tab.4). Podobne wnioski dotyczą ciężarnych z łagodną cholestazą. Biorąc pod uwagę, że grupa ta obejmowała stężenie kwasów żółciowych 10-39,99  $\mu\text{mol/l}$ , średnia jest niezbyt wysoka – ok. 16  $\mu\text{mol/l}$  przy przyjęciu, ok. 15  $\mu\text{mol/l}$  przed porodem, ok. 9 – po porodzie i ok. 20 – wynik maksymalny. Ciężarne z ciężką cholestazą w momencie przyjęcia do szpitala miały stężenie kwasów żółciowych na poziomie średnio 53,5  $\mu\text{mol/l}$ . Przed porodem stężenie kwasów żółciowych jeszcze wzrosło – do poziomu średnio 73,2  $\mu\text{mol/l}$ , przy medianie 67,6  $\mu\text{mol/l}$ . Po porodzie średnia to 18,50  $\mu\text{mol/l}$ , przy silnym zróżnicowaniu ( $SD = 15,34$ ). Z kolei maksymalne stężenie kwasów żółciowych pacjentek z tej grupy sięgało średnio 80,7  $\mu\text{mol/l}$  tab. 4. W przypadku dwóch pacjentek przyjętych z lekką cholestazą poziom kwasów żółciowych w porównaniu ze stanem z momentu przyjęcia do szpitala przekroczył próg ciężkiej cholestazy (wyniki 43,7 i 86,2  $\mu\text{mol/l}$ ). W przypadku jednej osoby wynik poprawił się w trakcie leczenia (z 81,4 do poziomu 16,5  $\mu\text{mol/l}$ ). Jednak, porównując stan z momentu przyjęcia i przed porodem stężenie kwasów żółciowych nie zmieniło się istotnie w grupie wszystkich kobiet z cholestazą (w teście Wilcoxon,  $p = 0,634$ ), ale też w przypadku ciężarnych z łagodną ( $p = 0,597$ ) i ciężką ( $p = 0,213$ ) cholestazą. W porównaniu ze stanem po porodzie, wszystkie wyniki istotnie się różnią (są istotnie niższe,  $p < 0,001^{**}$ ).

Na podstawie analizy badań własnych stwierdziłam, że siedem z 42 badanych ciężarnych (dla których była to kolejna ciąża) chorowało na cholestazę w poprzedniej ciąży. U pięciu z tych siedmiu kobiet obciążenie cholestazą jest łagodne, u dwóch –

ciężkie. Dla porównania, w grupie kontrolnej żadna z ciężarnych nie chorowała na cholestazę w poprzedniej ciąży. Z moich badań również wynika, że HCV zdiagnozowano u siedmiu badanych kobiet (8%), wyłącznie u kobiet z cholestazą, głównie łagodną (różnice nie są jednak istotne –  $p > 0,05$ ). Pillarisetty i Sharma również zbadali, że ryzyko wystąpienia cholestazy ciążowej wzrasta, gdy w wywiadzie pacjentki odnotowana została cholestaza w poprzednich ciążach oraz choroby wątroby czy WZW typu C [123]. Floreani i wsp.[33] opisali, że długoterminowym następstwem dla matek jest ryzyko kamicy żółciowej, przewlekłe choroby wątroby, oraz że istnieje związek między ICP a wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Cholestaza ciążowa ustępuje stosunkowo szybko i samoistnie po jej zakończeniu, ale może nawracać w kolejnych ciążach (do 90% kolejnych ciąż), często z bardziej intensywnym przebiegiem. Inni badacze twierdzą, że w kolejnych ciążach prawdopodobieństwo wystąpienia sięga 70 %, a jeszcze inni autorzy uważają, że prawdopodobieństwo nawrotu cholestazy wewnątrzwątrobowej podczas kolejnej ciąży wynosi około 60% [1, 4, 5, 6, 7].

Jatrogeny poród przedwczesny jest główną przyczyną częstszego występowania porodów przedwczesnych w przypadku wewnątrzwątrobowej cholestazy ciążowej w porównaniu z ciążami z grupy kontrolnej. Częstość występowania samoistnych porodów przedwczesnych wzrasta wraz ze wzrostem całkowitego stężenia kwasów żółciowych [80]. W przypadku 40% pacjentek ryzyko porodu przedwczesnego wystąpiło między 35. a 37. tygodniem ciąży (dotyczy to 37% kobiet z cholestazą ogółem, w tym 35% z łagodną cholestazą). W przypadku ciężkiej cholestazy wyniki są bardziej zróżnicowane, przy czym tylko u jednej ciężarnej ryzyko to pojawiło się po 35. tygodniu ciąży (u pozostałych – wcześniej). Castaño i wsp. potwierdzają, że cholestaza ciężarnych zwiększa ryzyko przedwczesnego porodu (20–60%), zamartwicy wewnątrzmacicznej (do 44%), zabarwienia płynu owodniowego smółką i bradykardii płodu. Ryzyko szkodliwego wpływu na płód wzrasta wraz ze stężeniem kwasów żółciowych we krwi matki [80]. Germain i in. zaobserwowali, że kwasy żółciowe zwiększają ekspresję i wrażliwość receptorów oksytocyny w mięśniach macicy, potencjalnie prowadząc do zwiększonego odsetka przedwczesnych porodów u kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych [10, 33, 107]. Cui i wsp. [127] przeprowadzili metaanalizę danych pochodzących od

---

kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciążową i wykazali, że niekorzystne skutki okołoporodowe (np. poród przedwczesny) były częstsze u kobiet ze stężeniem kwasów żółciowych większym niż 40  $\mu\text{mol/l}$  w porównaniu z kobietami z niższym poziomem kwasów żółciowych, ale nie wykazało to wpływu na ryzyko urodzenia martwego noworodka. Natomiast próg stężenia kwasu żółciowego wynoszący 100  $\mu\text{mol/l}$  (poniżej tego progu nie zwiększała się częstość występowania martwych urodzeń), jest ważnym odkryciem w tym badaniu, dotyczącym śmiertelności okołoporodowej.

Najczęstszym objawem cholestazy ciążowej jest świąd, który zwykle pojawia się w trzecim trymestrze ciąży. Staje się on coraz poważniejszy w miarę postępu ciąży i zazwyczaj ustępuje w ciągu 48 godzin od porodu. Nie ma żadnych powiązanych dolegliwości dermatologicznych poza śladami otarć. Oprócz charakterystycznego świądu istnieje podwyższony poziom aminotransferaz i kwasów żółciowych. Zazwyczaj choroba ustępuje zaraz po porodzie, jednakże może prowadzić do powikłań okołoporodowych [1, 4, 5, 93]. Z przeprowadzonych badań własnych wynika, że świąd występował bardzo często. Skarżyły się na niego prawie wszystkie kobiety (81 z 84), w podobnym stopniu we wszystkich grupach. Objawy cholestazy w postaci świądu pojawiły się u badanych pacjentek między 21. a 40. tygodniem ciąży, średnio – w 34-35 tygodniu. W przypadku kobiet z cholestazą było to nieco wcześniej – dla łagodnej jej postaci średnia sięga ok. 34 tygodnia ciąży, zaś dla ciężkiej – ok. 33 tygodnia ciąży. Związek pomiędzy wystąpieniem świądu a rozwojem zaburzeń czynności wątroby nie jest jasny. Donoszono, że świąd może występować przed lub po wykryciu nieprawidłowej czynności wątroby [154], co może odzwierciedlać heterogenny charakter choroby. Kremer i wsp.[155], Ghent i wsp. [156] również potwierdzają, że nasilenie świądu nie koreluje z stężeniem kwasów żółciowych w surowicy matki. Szczęch i wsp. [170] uważają, że świąd występujący w ciąży dotyczył 40% kobiet, ale u większości z nich nie rozwija się wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych. W badaniach przeprowadzonych przez Glantza i in. [48] oszacowano, że u kobiet w ciąży częstość występowania świądu wynosiła około 2,1%, natomiast cholestazę w dodatkowych badaniach potwierdzono u 1,5% badanych.

W pracy dokonano oceny innych objawów cholestazy ciążowej, jakimi są wymioty ciężarnych. Wśród badanych występowały one u 29% ciężarnych, istotnie

częściej miało to miejsce w przypadku kobiet z cholestazą (36% vs. 5% dla grupy kontrolnej,  $p = 0,008^{**}$ ), zwłaszcza z cholestazą ciężką (połowa kobiet z tej grupy,  $p = 0,008^{**}$ ) – tab. 25. Johnson i wsp. również zbadali, że kobiety z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych mają cięższe i dłuższe wymioty oraz większą wrażliwość na leki [47].

Na podstawie analizy statycznej zgromadzonego materiału stwierdzono również, że w dniu przyjęcia do szpitala wyższe kwasy żółciowe osiągały ciężarne z wyższym ASPAT i ALAT. Przed porodem stężenie kwasów żółciowych było wyższe u kobiet z wyższym ASPAT, ale stan ten utrzymał się również po porodzie (wyższe ASPAT po porodzie wystąpiło u tych kobiet, które miały wyższe stężenie kwasów żółciowych przed porodem). ASPAT po porodzie jest niższy u pacjentek z cholestazą niż w grupie kontrolnej – mediana pokazuje, że prawie dwukrotnie niższa, choć zarówno przy przyjęciu, jak i przed porodem była podobna jak w grupie kontrolnej. Stopień cholestazy ma w tym względzie znaczenie – ASPAT we wszystkich pomiarach był wyższy przy ciężkiej cholestazie niż łagodnej. Widać też różnice odnośnie poziomu ALAT. Ciężarne miały najczęściej ASPAT i ALAT powyżej normy. Dotyczyło to zwłaszcza pacjentek z cholestazą. Ogólnie pacjentki z cholestazą miały częściej wyniki powyżej normy przy przyjęciu do szpitala, najgorsza sytuacja była w przypadku ciężarnych z ciężką cholestazą. W przypadku ciężkiej cholestazy wyniki nie uległy poprawie (wszystkie badane miały ALAT powyżej normy). Przeglądając piśmiennictwo zauważono podobieństwo, że wzrostowi sumy kwasów tłuszczowych towarzyszy głównie wzrost aktywności aminotransferaz, zwłaszcza aminotransferazy alaninowej. Około 2–15-krotny wzrost aktywności ALAT, obserwowano u 60–85% kobiet ciężarnych [83]. Jednak zakres referencyjny dla ALAT u kobiet w ciąży jest nadal kwestią sporną. Zabiega się o obniżenie górnej granicy zakresu referencyjnego, aby ułatwić dokładniejszą identyfikację ciężarnych z zaburzeniami czynności wątroby, w tym wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych. Kondrackiene i wsp. określili wartości odcięcia dla ALAT (31 IU/l) u kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych [82]. Jeśli w wewnątrzwątrobowej cholestazie ciężarnych występuje świąd, można spodziewać się, że u 60% pacjentów wystąpi podwyższony poziom ASPAT/ALAT od dwóch do

---

trzydziestu razy powyżej normy. Podwyższenie poziomu transaminaz nie koreluje ze stężeniem kwasów żółciowych [119, 157, 158]. Aktywność ALAT jest niezależna od ciąży i w połączeniu z odpowiednimi objawami klinicznymi może potwierdzić rozpoznanie, nawet, jeśli nie występuje zwiększenie stężenia kwasu żółciowego [158, 159].

Z przeprowadzonego badania wynika, że połowa ciężarnych stosowała w przeszłości doustne środki antykoncepcyjne. Pod tym względem grupa kontrolna nie różniła się istotnie od kobiet z cholestazą, zarówno z tymi badanymi ogółem ( $p = 0,608$ ), czy też z uwzględnieniem stopnia obciążenia cholestazą ( $p = 0,741$ ). W przypadku stosujących antykoncepcję, trwało to około roku u 7 osób, co trzecia kobieta nie stosowała dłużej niż 2 lata, a tylko w pojedynczych przypadkach kobiety stosowały doustną antykoncepcję dłużej niż 7 lat. Natomiast ewidentnie okres stosowania antykoncepcji był istotnie dłuższy w przypadku ciężarnych z cholestazą (średnio trwało to 4,3 lata, mediana rzędu 4 lat) niż w grupie kontrolnej ( $M = 2,7$ ,  $Me = 2$ ). W piśmiennictwie Kascák i Korbel [160] wskazali, że można uznać stosowanie doustnej antykoncepcji hormonalnej u kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych w wywiadzie za bezpieczne. U stosunkowo wysokiego odsetka kobiet stosowanych doustną antykoncepcję hormonalną, odnotowano jedynie minimalne skutki uboczne. Inni autorzy jak Perrault i wsp. [161] opisali przypadek, że dopochwowy krążek antykoncepcyjny z bardzo niską dawkę estrogeny (15 mcg), może wywołać cholestazę polekową u pacjentki. Chociaż uważają, że takie przypadki nie powinny zniechęcać do stosowania niskodawkowej antykoncepcji hormonalnej u kobiet po przebytej cholestazie wewnątrzwątrobowej ciężarnych, ale wówczas konieczna jest odpowiednia obserwacja, aby zapewnić wczesne wykrycie i leczenie cholestazy polekowej. Również Jacquemin i wsp. [162] zbadali, że ciężarne z wewnątrzwątrobową cholestazą ciążową i kobiety będące członkami rodzin pacjentek z wewnątrzwątrobową cholestazą ciążową mają zwiększoną podatność na rozwój cholestazy wewnątrzwątrobowej w przypadku stosowania doustnej antykoncepcji.

W niniejszym badaniu można zaobserwować, że u ciężarnych z ICP częściej występowała niedokrwistość (23%) niż w grupie kontrolnej (10%). Poziom leukocytów jest podobny w grupie kontrolnej i u kobiet z cholestazą ogółem, na ten brak różnic

---

rzutują wyniki ciężarnych z łagodną cholestazą, ponieważ pacjentki z ciężką cholestazą mają istotnie niższy poziom leukocytów niż pozostałe ciężarne. Podwyższony poziom leukocytów (ponad normę, tj. 10 k/ul) ma 39% pacjentek z cholestazą ogółem, a 40% - w grupie kontrolnej. Generalnie poziom leukocytów nie ma związku z cholestazą, gdy analizujemy ogólnie wartości krwinek białych, oraz określamy liczbę ciężarnych z podwyższoną wartością leukocytów. Żadna z badanych kobiet nie miała zbyt niskich wartości leukocytów. W badaniu przeprowadzonym przez Silva i in. zaobserwowali znaczny spadek wskaźnika neutrofilowo-limfocytowego w grupie ciężarnych z cholestazą ciążową w porównaniu z grupą kontrolną. W przeciwieństwie do tego, w badaniu Kirbas i in. [90] oraz w badaniu Yayla Abide i wsp. poziomy wskaźnika neutrofilowo-limfocytowego były podobne w grupach [89, 91]. W badaniu, wielkość krwinek czerwonych była niższa w łagodnej cholestazie ciążowej w porównaniu z ciężką cholestazą ciążową w trzecim trymestrze ciąży. Kontrastuje to z badaniem Yayla Abide i in. opublikowanym w 2017 r., gdzie nie znaleziono związku między ciężkością miary zróżnicowania wielkości erytrocytów a wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych. Sprzeczne wyniki można wytłumaczyć ograniczoną liczbą przypadków w badaniu prowadzonym przez Silva i in. zaobserwowali oni znaczny spadek leukocytów i liczby neutrofilów w cholestazie ciążowej w porównaniu ze zdrowymi ciężarnymi w trzecim trymestrze ciąży [89,91].

W pracy zbadano także związek stosowania progesteronu i pochodnych (dydrogesteronu) w ciąży z występowaniem wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych. Wykazano, że 25% kobiet z cholestazą otrzymywało lek, w tym 40% z ciężką cholestazą. W grupie kontrolnej 10%. Są autorzy, którzy twierdzą, że stosowanie progesteronu w formie dopochwowej i doustnej w ramach leczenia lub profilaktyki porodu przedwczesnego zwiększa ryzyko wystąpienia cholestazy wewnątrzwątrobowej ciężarnych [163,164]. Inne badania nie potwierdziły jednak tej zależności [165].

Zwrócić należy uwagę, iż preparatem stosowanym w farmakoterapii cholestazy był kwas ursodezoksycholowy (UDCA), który obecnie wydaje się być lekiem z wyboru. Jednakże dane z piśmiennictwa nie potwierdzają ostatecznie jego skuteczności w zapobieganiu zgonom wewnątrzmacicznym płodów w cholestazie ciężarnych [114].

---

W doświadczalnych i klinicznych badaniach ujawniono różne mechanizmy działania kwasu ursodezoksycholowego, do których można zaliczyć ochronę błon komórkowych hepatocytów poprzez wypieranie hydrofobowych endogennych soli kwasów żółciowych [1, 4]. Wykazano także, że UDCA stymuluje przezłożyskowe usuwanie kwasów żółciowych z organizmu płodu [171]. Dzięki wyżej przedstawionym mechanizmom wyniki położnicze u pacjentek leczonych kwasem ursodezoksycholowym ulegają istotnej poprawie w porównaniu z placebo [21]. Z przeprowadzonych badań wynika, że znacząca liczba kobiet ciężarnych stosowała leki na cholestazę (87%). W tym kwas ursodeoksycholowy (76%) – tab. 28. Grupa kontrolna (odsetki 50-70%) stosowała UDCA istotnie ( $p < 0,05$ ) rzadziej niż kobiety z cholestazą. Biorąc pod uwagę stężenie kwasów żółciowych w chwili przyjęcia do szpitala w łagodnej postaci cholestazy, wiązało się to z lepszym stanem zdrowia noworodka. Relacja ta jest znacznie słabsza, jeśli pod uwagę zostanie wzięty poziom kwasów żółciowych przed porodem. Może to oznaczać, że wdrożone postępowanie terapeutyczne u pacjentek z łagodną postacią cholestazy na tyle przyczyniło się do poprawy stanu matki i płodu, że w dniu rozwiązania ciężarnej z cholestazą (przy jej, podkreślmy, łagodnej postaci) nie miała negatywnych skutków dla stanu zdrowia noworodka.

Kolejnym badanym aspektem u kobiet w ciąży powikłanej cholestazą wewnątrzwątrobową był wpływ cholestazy ciążowej na stan urodzenia noworodka, oraz ustalenie zależności między stężeniem kwasów żółciowych w surowicy krwi ciężarnej a stanem urodzeniowym noworodka według skali V. Apgar i wpływ na masę urodzeniową noworodka. Analizując relację między tym, jak wysoki był poziom kwasów żółciowych matki, a oceną noworodka w skali V. Apgar, korelacja nie jest statystycznie istotna i słaba. Zauważmy przy tym, że stężenie kwasów żółciowych matki tuż przed porodem jest ujemnie skorelowane z wynikami noworodków, czyli więcej punktów w skali Apgar uzyskiwały noworodki, u których matek odnotowano niższy poziom kwasów żółciowych. Siła tego związku jest jednak niewielka. Prowadząc analizę w ramach każdej z analizowanych grup odrębnie zaobserwowano, że w grupie kontrolnej związek ten jest słaby. Kwasy żółciowe matki były na niskim poziomie, nie wykazały związku ze stanem zdrowia noworodka. W przypadku noworodków, których matki miały

zdiagnozowaną cholestazę korelacja z poziomem kwasów żółciowych przed porodem jest ujemna, choć słaba (nieistotna statystycznie) – biorąc pod uwagę pacjentki, których stężenie kwasów żółciowych wynosiło przynajmniej 10  $\mu\text{mol/l}$ , wyższy poziom kwasów żółciowych wiązał się z niższą oceną stanu zdrowia noworodka w skali V. Apgar, choć z uwagi na niskie wartości współczynników korelacji, trudno wskazywać, że jest to ogólnie występująca prawidłowość. Najsilniejszy związek obserwuje się między stanem zdrowia noworodka, a poziomem stężenia kwasów żółciowych u matek w momencie przyjęcia do szpitala. W przypadku tej grupy noworodków, matki miały łagodną cholestazę, a noworodki rodziły się w lepszym stanie zdrowia. Relacja ta jest znacznie słabsza, jeśli pod uwagę zostanie wzięty poziom kwasów żółciowych przed porodem. Jeśli natomiast stwierdzona została cholestaza ciężka, to udało się uzyskać podobny efekt w odniesieniu do stanu zdrowia dziecka po 1 minucie, dla kolejnych pomiarów relacja ta zaznacza się słabiej. Natomiast stopień obciążenia matki (mierzony poziomem kwasów żółciowych) tuż przed porodem miał przy ciężkiej cholestazie negatywne skutki dla stanu zdrowia noworodka (korelacja jest ujemna). Średnia masa ciała była poniżej 3000 gram w każdej z badanych grup: 2797 gram w przypadku pacjentek z cholestazą, w tym 2886 g przy cholestazie łagodnej i 2316 gram przy ciężkiej. Kowalski i wsp. [166] zbadali także stan noworodka w pierwszej minucie życia i stwierdzili, że był cięższy w grupie kobiet z cholestazą w porównaniu z noworodkami z grupy kontrolnej. Masa ciała noworodków matek chorych na cholestazę była istotnie statystycznie niższa w porównaniu z dziećmi urodzonymi w grupie kontrolnej. Wang i wsp. [172] również porównali dane pomiędzy grupami noworodków urodzonych od matek z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych z grupą kontrolną. Masa urodzeniowa w grupie noworodków matek z cholestazą była mniejsza niż w grupie noworodków matek zdrowych, tydzień ciąży w chwili urodzenia był wcześniejszy niż w grupie kontrolnej, a punktacja w skali Apgar przy urodzeniu była również, niższa niż w grupie kontrolnej. Li I wp. [173] również potwierdzili, że masa urodzeniowa noworodków w ciążach ICP była niższa niż w ciążach prawidłowych. Dodatkowo stwierdzili, że ICP o wczesnym początku wiąże się z mniejszą masą urodzeniową, niż ICP o późnym początku.



Zaburzenia oddychania dotyczyły, co trzeciego noworodka, w podobnym stopniu ( $p = 0,585$ ) w grupie kontrolnej i badanej. Warto przy tym zauważyć, że w obrębie próby zaburzenia oddychania dotyczyły, co czwartego noworodka z grupy kontrolnej wobec mniej więcej, co trzeciego w przypadku matek z cholestazą. Silniej zaznacza się efekt stopnia cholestazy ( $p = 0,004^{**}$ ,  $V = 0,377$ ) – najczęściej problem ten występował wówczas, gdy ciężarna doświadczyła ciężkiej cholestazy. Autorzy wielu prac są zgodni, że zespół niewydolności oddechowej noworodków stanowi specyficzne ryzyko cholestazy wewnątrzwątrobowej ciężarnych [167]. Uważa się, że podwyższone poziomy kwasów żółciowych wpływają na czynność enzymów pęcherzykowych, powodując inaktywację środka powierzchniowo czynnego i reakcję zapalną płuc, prowadzącą do zespołu niewydolności oddechowej [74, 106, 168, 169].

Należy wskazać, że w niniejszej pracy analizowano małą próbę kobiet z poważnie rokującą chorobą w ciąży, dlatego trudno uogólniać wyniki do populacji. Mimo tej małej grupy zaobserwowano znaczące zależności dla postępowania w opiece klinicznej. W celu uzyskania jak największej wartości statystycznej wyników, zaleca się utworzenie większych grup z nasileniem stopnia ciężkości cholestazy wewnątrzwątrobowej. Na potrzeby przeprowadzenia przedmiotowego badania nie udało się m. in. ocenić wpływu stężenia kwasów żółciowych o wartości powyżej 100 mikromoli/l i ich wpływu na stan urodzenia noworodka.

Biorąc pod uwagę wyniki badań wskazanych autorów, przy jednoczesnym uwzględnieniu badania objętego niniejszą pracą, stwierdzić należy, że istnieje silna zależność pomiędzy stężeniem kwasów żółciowych a stanem urodzeniowym noworodka. Ważnym zadaniem jest wczesna diagnoza i ocena ciężkości choroby. Cykliczne oznaczenia stężeń całkowitych kwasów żółciowych w surowicy krwi ciężarnych z cholestazą, mają wysoką wartość praktyczną w rozpoznaniu, ocenie stopnia ciężkości schorzenia u matki oraz określeniu potencjalnego zagrożenia dla płodu w przebiegu choroby. Jednoczesne monitorowanie zmian stężeń całkowitych kwasów żółciowych w surowicy krwi oraz dobrostanu płodu pozwala na zmniejszenie odsetka ciężkich stanów noworodków po urodzeniu, zaburzeń oddychania, krwawień śródczaszkowych

i odsetka cięć cesarskich, a u kobiet stanu przedzrucawkowego a także krwotoku poporodowego.

## **6. Wnioski**

Na podstawie przeprowadzonego badania i analizy danych sformułowano następujące wnioski:

1. Stopień ciężkości cholestazy ciążowej mierzony stężeniem kwasów żółciowych, wiązał się ze stopniem uszkodzenia komórki wątrobowej, mierzonej stężeniem ASPAT i ALAT.
2. U badanych kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych, częściej występowała niedokrwistość.
3. Ryzyko wystąpienia cholestazy wewnątrzwątrobowej było wyższe u kobiet, które stosowały długotrwale doustną antykoncepcję hormonalną.
4. Nasilenie stopnia ciężkości cholestazy ciążowej w badanej próbie było związane z niższą oceną stanu urodzeniowego noworodka: z niższą punktacją w skali Apgar w 1 i 5 minucie po urodzeniu, niską masą ciała noworodków, częstszym występowaniem zaburzeń oddychania, dłuższym okresem hospitalizacji.
5. Stosowanie leków i modelu intensywnego nadzoru, przy pomocy dostępnych metod oceny dobrostanu płodu, oraz oceny biochemicznej funkcji wątroby, w warunkach ciągłej hospitalizacji od momentu rozpoznania cholestazy ciężarnych do chwili porodu, nie eliminuje występowania przypadków wcześniactwa, zaburzeń oddychania u noworodków i krwawień śródczaszkowych.

## 7. Streszczenie

**Wstęp:** Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych – ICP (Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy) jest swoistą tylko dla okresu ciąży, odwracalną formą cholestazy. Szacuje się, że w polskiej populacji wewnątrzwątrobowa cholestaza komplikuje od 0,32% do 1% ciąż. Uznawana jest za jednostkę chorobową, która nie powoduje trwałego uszkodzenia wątroby matki, ale może mieć poważne konsekwencje dla płodu: związane z porodem przedwczesnym, zagrażającą zamartwicą u płodu, a nawet wewnątrzmacicznym obumarciem płodu.

**Cel:** Określenie wpływu (związku) cholestazy wewnątrzwątrobowej u kobiet, na przebieg ciąży, porodu oraz okres adaptacyjny u noworodków.

**Materiały i metody:** Badanie przeprowadzono w Klinice Perinatologii i Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi w latach 2014-2016. Łącznie w badaniu wzięły udział 84 kobiety: 64 (76,2%) ciężarne z rozpoznaną wewnątrzwątrobową samoistną cholestazą ciężarnych, w tym cholestazą ciężką 10 (11,9%) i łagodną u 54 (64,3%), a grupę kontrolną stanowiło 20 kobiet (23,8%), u których wykluczono wewnątrzwątrobową cholestazę ciężarnych.

**Wyniki:** Poziomy kwasów żółciowych istotnie różnił się we wszystkich grupach – ciężarne z cholestazą ciężką i łagodną mają istotnie wyższe poziomy kwasów żółciowych niż grupa kontrolna. Stężenia kwasów żółciowych obniżyły się istotnie we wszystkich grupach po porodzie.

Nie stwierdzono różnicy w poziomie hemoglobiny w badanych grupach. Poziom hematokrytu był istotnie niższy u kobiet z cholestazą ogółem, w porównaniu do grupy kontrolnej. Stwierdzono istotną różnicę w liczbie leukocytów między cholestazą łagodną, ciężką i grupą kontrolną. Ciężarne z cholestazą uzyskały niższy poziom czerwonych krwinek niż grupa kontrolna. Wyższe stężenie kwasów żółciowych stwierdzono u kobiet z wyższym poziomem ASPAT i ALAT.

Występowanie cholestazy istotnie determinują dwa parametry morfologii krwi: liczba erytrocytów ( $p = 0,037^*$ ) i leukocytów ( $p = 0,075t$ ). Ryzyko wystąpienia cholestazy jest niższe u kobiet z niższą liczbą erytrocytów ( $OR = 0,091$ ) i leukocytów ( $OR = 0,825$ ).

Większość badanych noworodków (81%) urodziła się poprzez cięcie cesarskie, co piąty poród odbył się siłami i drogami natury. W ciężkiej cholestazie wszystkie ciążę rozwiązano cięciem cesarskim.

Najniższą punktację w 1 minucie w skali V. Apgar stwierdzono u noworodków w grupie cholestazy ciężkiej (7,4), następnie cholestazy łagodnej (8,8) i grupie kontrolnej (9,0).

Najniższą masę ciała noworodków stwierdzono w grupie cholestazy ciężkiej. Najdłużej hospitalizowano noworodki w grupie cholestazy ciężkiej i cholestazy ogółem (9,19). Najczęściej zaburzenia oddychania u noworodków występowały w cholestazie ciężkiej. Stwierdzono istotnie wyższy ( $p = 0,033^*$ ) poziom bilirubiny u noworodków w grupie kontrolnej, niż w cholestazie ogółem. Najwyższe wartości ASPAT i ALAT u noworodków występowały w grupie kontrolnej, a najniższe w cholestazie ciężkiej. Najwyższe wartości fosfatazy alkaicznej i kwasów żółciowych u noworodków występowały w grupie cholestazy ciężkiej.

Krwawienie śródczaszkowe w badaniu USG stwierdzono najczęściej w grupie noworodków z ciężką cholestazą (20%), cholestazą łagodną (5,6%), nie stwierdzono w grupie kontrolnej.

**Wnioski:** Stopień ciężkości cholestazy ciążowej mierzony stężeniem kwasów żółciowych, wiązał się ze stopniem uszkodzenia komórki wątrobowej, mierzonej stężeniem ASPAT i ALAT. U badanych kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych, częściej występowała niedokrwistość. Ryzyko wystąpienia ICP było wyższe u kobiet, które stosowały długotrwale doustną antykoncepcję hormonalną. Nasilenie stopnia ciężkości cholestazy ciążowej w badanej próbie było związane z niższą oceną stanu urodzeniowego noworodka: z niższą punktacją w Skali Apgar w 1 i 5 minucie po urodzeniu, niską masą ciała noworodków, częstszym występowaniem zaburzeń oddychania, dłuższym okresem hospitalizacji. Stosowanie leków i modelu intensywnego nadzoru, przy pomocy dostępnych metod oceny dobrostanu płodu, oraz oceny biochemicznej funkcji wątroby, w warunkach ciągłej hospitalizacji od momentu rozpoznania cholestazy ciężarnych do chwili porodu, nie eliminuje występowania przypadków wcześniactwa, zaburzeń oddychania u noworodków i krwawień śródczaszkowych.

## 8. Abstrakt

**INTRODUCTION:** Intrahepatic cholestasis of pregnancy - ICP (Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy) is a reversible form of cholestasis, specific only for pregnancy. In the Polish population, intrahepatic cholestasis complicates 0.32% to 1% of pregnancies. Moreover, this pathology does not lead to a permanent mother's liver damage, but may have serious consequences for the fetus, such as premature birth, fetal asphyxia, or even intrauterine fetal death.

**OBJECTIVE:** The purpose of the study was to determine the influence (relationship) of the intrahepatic cholestasis in women on the course of pregnancy, delivery and the adaptation period in newborns.

**MATERIALS AND METHODS:** The study was carried out in the Department of Perinatology and Gynecology of the Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute in Lodz in 2014-2016. A total number of the studied population was 84 women: 64 (76.2%) pregnant women with a spontaneous intrahepatic cholestasis of pregnancy, including severe cholestasis in 10 cases (11.9%) and mild cholestasis in 54 cases (64.3%), and the control group consisted of 20 patients (23.8%) in whom intrahepatic cholestasis of pregnancy was excluded.

**RESULTS:** Bile acid levels were significantly different in all groups - pregnant women with severe and mild cholestasis have significantly higher bile acid levels than the control group. Bile acid concentrations decreased importantly in all groups after delivery. There was no difference in the hemoglobin level in the study groups. The hematocrit level was crucially lower in women with cholestasis compared to the control group. There was a significant difference in the number of leukocytes between mild cholestasis, severe cholestasis and the control group. Pregnant women with cholestasis had lower levels of red blood cells than the control group. Higher bile acid concentrations were detected in women with higher AST and ALAT levels.

The occurrence of cholestasis is significantly determined by two blood count parameters: the number of erythrocytes ( $p = 0.037^*$ ) and leukocytes ( $p = 0.075^t$ ). The risk of

cholestasis is lower in women with lower numbers of erythrocytes (OR = 0.091) and leukocytes (OR = 0.825).

Most of the examined newborns (81%) were born by cesarean section, especially in severe cholestasis cases. The lowest 1-minute V. Apgar score was found in neonates in the severe cholestasis group (7.4), followed by mild cholestasis (8.8) and the control group (9.0).

The lowest body weight of newborns was detected in the severe cholestasis group.

The longest hospitalization time was determined in the severe cholestasis and total cholestasis group (9,19). Moreover, breathing disorders in newborns occurred in severe cholestasis.

A significantly higher ( $p = 0.033^*$ ) bilirubin level was found in newborns in the control group than in the total cholestasis group. The highest ASPAT and ALAT values in newborns occurred in the control group, and the lowest in severe cholestasis.

The highest values of alkaline phosphatase and bile acids in newborns occurred in the severe cholestasis group.

Intracranial bleeding in ultrasound examination was most often found in the group of newborns with severe cholestasis (20%), mild cholestasis (5.6%), and not in the control group.

**CONCLUSIONS:** The severity of gestational cholestasis, measured by the concentration of bile acids, was associated with the degree of liver cell damage, measured by the concentration of ASPAT and ALAT. In the studied population with intrahepatic cholestasis of pregnancy, anemia was more common. The risk of ICP was higher in women who used long-term oral hormonal contraception. The severity of cholestasis of pregnancy in the study population was associated with a lower assessment of the newborn's birth condition: a lower Apgar score at 1 and 5 minutes after birth, low body weight of newborns, more frequent occurrence of respiratory disorders, and a longer period of hospitalization. The use of drugs and an intensive supervision model, using available methods for assessing fetal well-being and biochemical assessment of liver function, under conditions of continuous hospitalization from the moment of diagnosis of

cholestasis of pregnancy to the moment of delivery, does not eliminate the occurrence of cases of prematurity, respiratory disorders in newborns and intracranial bleeding.

---

## 9. Spis tabel

Tabela 1: Badane ciężarne według wieku – statystyki opisowe i ocena normalności rozkładu (n = 84).....	38
Tabela 2: Poziom kwasów żółciowych (TBA) badanych ciężarnych – statystyki opisowe i ocena normalności rozkładu (n = 84) .....	44
Tabela 3: Struktura próby według stężenia kwasów żółciowych .....	45
Tabela 4 Stężenie kwasów żółciowych w badanych grupach – statystyki opisowe.....	46
Tabela 5: Wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji – ocena zmian stężenia kwasów żółciowych w czasie z uwzględnieniem grupy kontrolnej (K) i badanej (ChO, cholestaza ogółem).....	49
Tabela 6: Wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji – ocena zmian stężenia kwasów żółciowych w dwóch pomiarach według stopnia cholestazy .....	50
Tabela 7: Parametry laboratoryjne ciężarnych według cholestazy – morfologia.....	53
Tabela 8: Wyniki testów statystycznych dla wybranych zmiennych – morfologia .....	54
Tabela 9: Parametry laboratoryjne ciężarnych – próby wątrobowe.....	56
Tabela 10: Wyniki testów statystycznych dla wybranych zmiennych – próby wątrobowe .....	57
Tabela 11: Wyniki testów statystycznych – ocena zmian ASPAT i ALAT w trzech pomiarach według stopnia cholestazy.....	59
Tabela 12: Wyniki testów statystycznych – ocena zmian ASPAT i ALAT w dwóch pomiarach (przy przyjęciu i przed porodem) według stopnia cholestazy .....	59
Tabela 13: Korelacja między wynikami morfologii (przy przyjęciu do szpitala) a wynikami prób wątrobowych – grupa kontrolna vs. badana (cholestaza ogółem).....	62
Tabela 14: Korelacja między wynikami morfologii (przy przyjęciu do szpitala) a wynikami prób wątrobowych – cholestaza łagodna vs. ciężka.....	63
Tabela 15: Wyniki estymacji modelu ryzyka wystąpienia cholestazy .....	66
Tabela 16: Wyniki estymacji modelu ryzyka wystąpienia cholestazy z uwzględnieniem zmiennych kontrolnych .....	68
Tabela 17: Charakterystyka ciąży badanych pacjentek (n = 84).....	70
Tabela 18: Wybrane charakterystyki ciąży badanych pacjentek – statystyki opisowe (n = 84)..	72
Tabela 19: Doświadczenia ze stosowaniem środków antykoncepcyjnych .....	73
Tabela 20: Wyniki testów statystycznych dla wybranych zmiennych.....	73
Tabela 21: Zachowania zdrowotne ciężarnych a cholestaza.....	75



---

Tabela 22: Przebyte choroby a cholestaza.....	75
Tabela 23: Wyniki testów statystycznych dla wybranych zmiennych.....	76
Tabela 24: Ryzyko przedwczesnego porodu a wewnątrzwątrobową cholestazą ciążową .....	78
Tabela 25: Objawy towarzyszące ciąży a cholestaza ciążowa.....	79
Tabela 26: Tydzień ciąży, w którym pojawiły się objawy cholestazy (świad) .....	81
Tabela 27: Wyniki testów statystycznych dla wybranych zmiennych.....	82
Tabela 28: Postępowanie medyczne w trakcie hospitalizacji a cholestaza .....	83
Tabela 29: Wyniki testów statystycznych dla wybranych zmiennych.....	83
Tabela 30: Parametry laboratoryjne noworodków – próby wątrobowe .....	85
Tabela 31: Wyniki testów statystycznych dla wybranych zmiennych – próby wątrobowe noworodków .....	86
Tabela 32: Noworodki według osiągnięcia wyników referencyjnych prób wątrobowych – porównanie według cholestazy matki.....	86
Tabela 33: Metoda rozwiązania ciąży i płeć dziecka a cholestaza .....	88
Tabela 34: Tydzień rozwiązania ciąży .....	90
Tabela 35: Wyniki testów statystycznych dla wybranych zmiennych.....	90
Tabela 36: Okres hospitalizacji dziecka (w dniach) .....	91
Tabela 37: Masa urodzeniowa dziecka.....	92
Tabela 38: Wybrane objawy i diagnostyka noworodków a cholestaza.....	93
Tabela 39: Wyniki testów statystycznych dla wybranych zmiennych.....	94
Tabela 40: Wyniki w skali APGAR noworodków po 1minucie i 10 minutach .....	95
Tabela 41: Wyniki na skali APGAR noworodków po 1, 3, 5 i 10 minucie .....	96
Tabela 42: Wyniki testów statystycznych dla wybranych zmiennych – wyniki na skali APGAR .....	96
Tabela 43: Korelacja ( $\rho$ ) między poziomem kwasów żółciowych matki (przy przyjęciu do szpitala i przed porodem) a wyniki noworodków w skali APGAR .....	98

---

## 10. Spis Rysunków

Rys. 1: Rozkład wieku ciężarnych (n = 84).....	39
Rys. 2: Miejsce zamieszkania ciężarnych (n = 84).....	39
Rys. 3: Porównanie zmian stężenia kwasów żółciowych przy przyjęciu i przed porodem w grupie kontrolnej i badanej.....	49
Rys. 4: Porównanie zmian poziomu stężenia kwasów żółciowych przy przyjęciu i przed porodem według stopnia cholestazy.....	50
Rys. 5: Cholestaza ciężarnych w przeszłości w analizowanych grupach (w %).....	69
Rys. 6: Miejsce zamieszkania ciężarnych w analizowanych grupach (n = 84).....	69
Rys. 7: Porównanie wyników noworodków w skali APGAR – grupa kontrolna vs. cholestaza ogółem.....	97
Rys. 8: Porównanie wyników noworodków w skali APGAR według stopnia cholestazy.....	97

## 11. Piśmiennictwo

1. Lammert F, Marschall H.U, Glantz A. Intrahepatic Cholestasis of pregnancy: molekular pathogenesis, diagnosis and management. *Journal of Hepatology* 2000; 33; 1012 -1021.
2. Wolf JL. Liver disease in pregnancy. *Med Clin North Am.* 1996, 80 (5), 1167-1187.
3. Van Mil SW, Milona A, Dixon PH, [et al.]. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2007, 133 (2), 507-516.
4. Puzl T, BeuersU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 2; 26.
5. Piechota J., Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *J. Clin. Med.* 2020;9:1361.
6. Panaitescu A.M., Popescu M.R., Ciobanu A.M., Pregnancy Complications Can Foreshadow Future Disease—Long-Term Outcomes of a Complicated Pregnancy. *Medicina.* 2021;57:1320.
7. Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCoursiere DY, Caughey AB. 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 May;212(5):667.e1-5.
8. Celińska A. Cholestaza wewnątrzwątrobowa ciężarnych. *Nowa Medycyna - Ginekologia* 2000; VIII zeszyt 104; 8;.
9. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014 Jul;124(1):120-133.
10. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, I in. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet.* 2019 Mar 2;393(10174):899-909.

11. Aftab N, Faraz S, Hazari K, Mahgoub FB: Maternal and Fetal Outcome in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in a Multicultural Society Conducted at a Tertiary Care Hospital in Dubai. *Dubai Medical Journal* 2021, 4 (1): 53–59.
12. Mróz M: Zapotrzebowanie na wsparcie kobiet po stracie ciąży. Rozprawa doktorska. Lublin 2019.
13. Seyed Khoei N, Anton G, Peters A, Freisling H, Wagner KH. The Association between Serum Bilirubin Levels and Colorectal Cancer Risk: Results from the Prospective Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) Study in Germany. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Sep 24;9(10):908.
14. Gonciarz Z, Mazur W, Wątroba. *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna* pod red. Konturek S.J. PZWL Warszawa 2001; 540 – 678.
15. Hebanowska A.: Biosynteza kwasów żółciowych i jej regulacja. *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2010; 64: 544-554.
16. Panek-Jeziorna M, Mulak A. The role of bile acids in the pathogenesis of bowel diseases. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017 Aug 24; 71(1):737-746.
17. Nowak A. Nowakowska – Duława E. *Drogi żółciowe*. *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna* pod red. Konturek S.J. PZWL Warszawa 2001; 457 – 488.
18. Ropponen A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Genetic background, epidemiology an hepatobiliary consequences. Academic dissertation 2006; ethesis. helsinki. .fi/ jukaisub/laa/kliin/vk/roponen/intrahep.pdf.
19. Marin J.J.G. Macias R.I.R Briz O. Molekular bases of the excretion of fetal bile acids and pigments through the fetal liver – placenta – maternal liver pathway. *Annals of Hepatology* 2005; 4(2); 70 – 76.
20. Józwiak Maciej, Józwiak Marcin, Bartnicki J. Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych – niedoceniony problem medycyny płodowej. Część II. Stan płodu i postępowanie lekarskie. *Ginekologia Polska*. 2007; 5; 405 – 410.
21. Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Changes in Materna – fetal bile acids balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Annals of Hepatol*. 2002; 1(1); 20 – 28

22. Smith DD, Kiefer MK, Lee AJ, Davis SB, Summerfield TL, Landon MB, Rood KM. Effect of Fasting on Total Bile Acid Levels in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2020 Dec; 136(6):1204-1210.
  23. Smith DD, Rood KM. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2020 Mar;63(1):134-151.
  24. Huang WM, Gowda M, Donnelly JG. Bile acid ratio in diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol.* 2009 Apr; 26(4):291-4.
  25. Haange SB, Till A, Bergh PO, I et al. Ring Trial on Quantitative Assessment of Bile Acids Reveals a Method- and Analyte-Specific Accuracy and Reproducibility. *Metabolites.* 2022 Jun 23;12(7):583.
  26. Lee RH, Goodwin TM, Greenspoon J, Incerpi M. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol.* 2006 Sep;26(9):527-32.
  27. Marciniak B, Michałowska A., Szymula D, Patro-Małysza J., Oleszczuk J., Leszczyńska Gorzelak B. Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych *Gin Pol Med. Project 1 (23) 2012.*
  28. Berg B, Helm G, Petersohn L, Tryding N. Cholestasis of pregnancy. Clinical and laboratory studies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65(2):107-13.
  29. Brites D, Rodrigues CM, van-Zeller H, Brito A, Silva R. Relevance of serum bile acid profile in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy in an high incidence area: Portugal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998 Sep;80(1):31-8.
  30. Józwiak Maciej, Józwiak Marcin, Bartnicki J. Wewnątrzwątrobowa Cholestaza ciężarnych - niedoceniony problem medycyny płodowej. Część I. Stan matki. *Ginekologia Polska.* 2007; 4; 312 – 316.
  31. Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. A past and present riddle. *Annals of Hepatol.* 2006; 5(3); 202 -205.
  32. Majewska A, Godek B, Bomba-Opon D, Wielgos M: Association between intrahepatic cholestasis in pregnancy and gestational diabetes mellitus. A retrospective analysis. *Ginekologia Polska* 2019, 90 (8): 458–463.
-

33. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2016 Feb;20(1):177-189.
  34. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med.* 1978; 88:487–493.
  35. Reyes H. Sex hormones and bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology.* 2008 Feb;47(2):376-9.
  36. Eloranta M-J., Heinonen S., Mononen T., Saarikoski S. Risk of obstetric cholestasis in sisters of index patients. *Clin Genet* 2001, 60; 42-45.
  37. Abedin P., Weaver J.B., Egginton E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: prevalence and ethnic distribution. *Ethn Health* 1999, 4; 35-37.
  38. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, I et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct; 213(4):570.e1-8.
  39. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989;9: 84-90.
  40. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, Germain AM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Mar; 170(3):890-5.
  41. Koivurova S, Hartikainen AL, Karinen L, Gissler M, Hemminki E, Martikainen H, Tuomivaara L, Järvelin MR. The course of pregnancy and delivery and the use of maternal healthcare services after standard IVF in Northern Finland 1990-1995. *Hum Reprod.* 2002 Nov;17(11):2897-903.
  42. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol.* 1999 Aug;94(2):189-93.
  43. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG.* 2002 Mar;109(3):282-8.
  44. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, Swiet M, Johnston DG. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG.* 2004 Jul;111(7):676-81.
-

45. Locatelli A, Roncaglia N, Arreghini A, Bellini P, Vergani P, Ghidini A. Hepatitis C virus infection is associated with a higher incidence of cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999 May;106(5):498-500.
46. Paternoster DM, Fabris F, Palù G, Santarossa C, Bracciante R, Snijders D, Floreani A. Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002 Feb;81(2):99-103.
47. Johnson P, Samsioe G, Gustafson A. Studies in cholestasis of pregnancy. I. Clinical aspects and liver function tests. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1975;54(1):77-84.
48. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004 Aug;40(2):467 - 474.
49. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Lee RH, Mara Greenberg, Metz TD, Pettker CM. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Replaces Consult #13, April 2011. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Feb; 224(2):B2-B9.
50. McGlone ER, Bloom SR. Bile acids and the metabolic syndrome. *Ann Clin Biochem.* 2019 May;56(3):326-337.
51. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Jan;158(1):80-3.
52. Sun W, Zhang D, Wang Z, Sun J, Xu B, Chen Y, Ding L, Huang X, Lv X, Lu J, Bi Y, Xu Q. Insulin Resistance is Associated With Total Bile Acid Level in Type 2 Diabetic and Nondiabetic Population: A Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar;95(10):e2778.
53. Tomkin GH, Owens D. Obesity diabetes and the role of bile acids in metabolism. *J Transl Int Med.* 2016 Jun 1;4(2):73-80.
54. Ma H, Patti ME. Bile acids, obesity, and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014 Aug;28(4):573-83.

55. Martineau MG, Raker C, Dixon PH, I et al. The metabolic profile of intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and increased fetal growth. *Diabetes Care*. 2015 Feb;38(2):243-8.
56. Liu C, Gao J, Liu J, Wang X, He J, Sun J, Liu X, Liao S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes and preeclampsia. *Ann Transl Med*. 2020 Dec;8(23):1574.
57. Stulic M., Culafic D., Boricic I., Stojkovic Lalosevic M., Pejic N., Jankovic G., Milovanovic T., Culafic-Vojinovic V., Vlasisavljevic Z., Culafic M. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Case Study of the Rare Onset in the First Trimester. *Medicina*. 2019;55:454.
58. Huang S., Liu Y., Guo N., Liu X., Li G., Du Q. Serum profiles of inflammatory cytokines associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J. Matern. Fetal Neonatal Med*. 2022:1–10.
59. Varlas V.N., Bohiltea R., Gheorghe G., I et al. State of the Art in Hepatic Dysfunction in Pregnancy. *Healthcare*. 2021; 9:1481.
60. Pascual MJ, Serrano MA, El Mir MY et al. Relationship between asymptomatic hypercholanemia of pregnancy and progesterone metabolism. *Clin Sci (Lond)* 2002;102:587-93.
61. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S et al. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999;353:210-11.
62. Smith AJ, de Vree JML, Ottenhoff R et al. Hepatocytes specific expression of the human MDR3 p-glycoprotein gene restores the biliary phosphatidylcholine excretion absent in Mdr2 (-/-) mice. *Hepatology*1998;28:530-36.
63. Palmer DG, Eads J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical review. *J Perinat Neonatal Nurs* 2000;14:39-51.
64. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis* 1993,13:289-301.
65. Kreek MJ. Female sex steroids and cholestasis. *Semin Liver Dis* 1987;7:8-23.



66. Arrese M. Cholestasis during pregnancy: Hepatic diseases unmasked by pregnancy. *Annals of Hepatol.* 2006; 5(3); 216 -218.
67. Celewicz Z. Choroby wątroby. *Położnictwo i Ginekologia* pod red. Bręborowicz G.H. PZWL Warszawa 2007; 531 – 546.
68. Dulk M, Valentijn R. M, Welten C.A.H.C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *The Netherlands Journal of Medicine.* 2002; 60(9); 366 – 369.
69. Pauli-Magnus C, Lang T, Meier Y, i et al. Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p-glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pharmacogenetics.* 2004 Feb;14(2):91-102.
70. Anzivino C, Odoardi MR, Meschiari E, I et al. ABCB4 and ABCB11 mutations in intrahepatic cholestasis of pregnancy in an Italian population. *Dig Liver Dis.* 2013 Mar;45(3):226-32.
71. Benjaminov FS, Heathcote J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2004 Dec;99(12):2479-88.
72. Lucena J. F. Herrero J. Ignacio J. A Multidrug Resistance 3 Gene mutation causing cholestasis, cholestasis of pregnancy and adulthood Biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 2003; 1037 – 1042.
73. Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016 Apr;40(2):141-53.
74. Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J, Marciniak B, Poreba R, Oszukowski P, Wielgoś M, Czajkowski K; Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące postępowania w wewnątrzwątrobowej cholestazie ciężarnych. *Ginekol Pol.* 2012 Sep;83(9):713-717. Polish. PMID: 23342903.
75. Reyes H., Zapata R., Hernandez I., Gotteland M., Sandoval L., Jiron M.I., Palma J., Almuna R., Silva J.J. Is a leaky gut involved in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy? *Hepatology* 2006, 43; 715-722.

76. Wang Z., Dong M., Chu H., He J. Increased serum levels of neopterin and soluble interleukin-2 receptor in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004, 83; 1067-1070.
77. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1482-91.
78. Girling J, Knight CL, Chappell L; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Green-top Guideline No. 43 June 2022. *BJOG*. 2022 Dec; 129(13):e95-e114.
79. Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, et al. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006 Feb;107(2 Pt 2):458-60.
80. Castaño G, Lucangioli S, Sookoian S, Mesquida M, Lemberg A, Di Scala M, Franchi P, Carducci C, Tripodi V. Bile acid profiles by capillary electrophoresis in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Sci (Lond)*. 2006 Apr;110(4):459-65.
81. Sentilhes L, Verspyck E, Roman H, Marpeau L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and bile acid levels. *Hepatology*. 2005 Sep;42(3):737-8.
82. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol*. 2008 Oct 14;14(38):5781-8.
83. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, Conte D, Colombo M, Sirchia G. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*. 2002 Jul 2;137(1):1-10.
84. Poupon R, Rosmorduc O, Boëlle PY, Chrétien Y, Corpechot C, Chazouillères O, Housset C, Barbu V. Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: a study of 156 consecutive patients. *Hepatology*. 2013 Sep;58(3):1105-10.
85. Zhang WW, Liu KJ, Hu GL, Liang WJ. Preoperative platelet/lymphocyte ratio is a superior prognostic factor compared to other systemic inflammatory response markers in ovarian cancer patients. *Tumour Biol*. 2015; 36:8831–8837.

86. Kim NY, Chun DH, Kim SY, et al. Prognostic value of systemic inflammatory indices, NLR, PLR, and MPV, for predicting 1-year survival of patients undergoing cytoreductive surgery with HIPEC. *Clin Med*. 2019;8:589.
87. Núñez J, Núñez E, Bodí V, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101:747–752.
88. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V. Mean platelet volume (MPV): new perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. *Mediators Inflamm*. 2019; 2019:9213074.
89. Yayla Abide Ç, Vural F, Kılıççı Ç, Bostancı Ergen E, Yenidede İ, Eser A, Pekin O. Turk Can we predict severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy using inflammatory markers? *J Obstet Gynecol*. 2017; 14:160–165.
90. Kirbas A, Biberoglu E, Daglar K, et al. Eur Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 180:12–15.
91. Silva J, Magenta M, Sisti G, Serventi L, Gaither K. Association Between Complete Blood Count Components and Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Cureus*. 2020 Dec 30;12(12):e12381
92. Allen K, Jaeschke H, Copple BL. Bile acids induce inflammatory genes in hepatocytes: a novel mechanism of inflammation during obstructive cholestasis. *Am J Pathol*. 2011 Jan;178(1):175-86.
93. Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerpi M, Pathak B, Goodwin TM. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol*. 2008 Jun;25(6):341-5.
94. Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992 Dec;21(4):905-21.
95. Cevikbas F, Lerner EA: Physiology and Pathophysiology of Itch. *Physiological Reviews* 2020, 100 (3): 945–982.

96. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; 231: 180–187.
97. Mędrzycka-Dąbrowska W, Kwiecień K: Świąd skóry w okresie ciąży-przyczyny, profilaktyka i pielęgnacja. *Problemy Pielęgniarstwa* 2011,19 (4): 551–556.
98. Krajnik M, Żylicz Z: Świąd w zaawansowanych chorobach wewnętrznych. Patogeneza i leczenie. *Polska Medycyna Paliatywna* 2002, 1 (2): 71–83.
99. Song J, Xian D, Yang L, et al.: Pruritus: Progress toward Pathogenesis and Treatment. *BioMed Research International* 2018, 2018 9625936.
100. Raz Y, Lavie A, Vered Y, et al. Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(3): 395.e1–395.e8.
101. Johnston WG, Baskett TF. Obstetric cholestasis. A 14 year review. *Am J Obstet Gynecol.* 1979 Feb 1;133(3):299-301.
102. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J.* 1976 Apr 10;1(6014):870-2.
103. Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995 Feb;102(2):101-6.
104. Zecca E, Costa S, Lauriola V, Vento G, Papacci P, Romagnoli C. Bile acid pneumonia: a "new" form of neonatal respiratory distress syndrome? *Pediatrics.* 2004 Jul;114(1):269-72.
105. Zecca E, De Luca D, Baroni S, Vento G, Tiberi E, Romagnoli C. Bile acid-induced lung injury in newborn infants: a bronchoalveolar lavage fluid study. *Pediatrics.* 2008 Jan;121(1):e146-9.
106. Zecca E, De Luca D, Marras M, Caruso A, Bernardini T, Romagnoli C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2006 May;117(5):1669-72.

107. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Aug;189(2):577-82.
108. Käär K, Jouppila P, Kuikka J, et al. Intervillous blood flow in normal and complicated late pregnancy measured by means of an intravenous <sup>133</sup>Xe method. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980;59(1):7–10.
109. Joshi D, A. James, A. Quaglia, R.H. Westbrook, M.A. Heneghan, Liver disease in pregnancy, *Lancet* 375 (2010) 594–605.
110. Costoya A.L., E.A. Leontic, H.G. Rosenberg, M.A. Delgado, Morphological study of placental terminal villi in intrahepatic cholestasis of pregnancy: histochemistry, light and electron microscopy, *Placenta* 1 (1980) 361–368.
111. He MM, Liu ZF, Wang XD. Decreased volume of placental lobular villi vessels in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (in Chinese). *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2011;42(6):797–801.
112. Petraglia F, Imperatore A, Challis JR. Neuroendocrine mechanisms in pregnancy and parturition. *Endocr Rev.* 2010 Dec;31(6):783-816.
113. Boura AL, Walters WA, Read MA, Leitch IM. Autacoids and control of human placental blood flow. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1994 Oct;21(10):737-48.
114. Kenyon AP, J.C. Girling, Obstetric Cholestasis, RCOG Green-top guidelines No 43, 2011, 10.3748/wjg.v19.i43.7639.6.
115. Zhou F., Gao B. , Deng C. , Huang G. , Xu T. , and Wang X., “Dynamic expression of corticotropin-releasing hormone and urocortin in estrogen induced-cholestasis pregnant rat,” *Reproductive Toxicology*, vol. 65, pp. 179–186, 2016.
116. Davies MH, da Silva RC, Jones SR, Weaver JB, Elias E. Fetal mortality associated with cholestasis of pregnancy and the potential benefit of therapy with ursodeoxycholic acid. *Gut.* 1995 Oct;37(4):580-4.
117. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988 Nov;95(11):1137-43.

118. Shaw D, Frohlich J, Wittmann BA, Willms M. A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Mar 15;142(6 Pt 1):621-5.
  119. Laatikainen T, Ikonen E. Serum bile acids in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1977 Sep;50(3):313-8.
  120. Laatikainen T, Tulenheimo A. Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1984 Apr;22(2):91-4.
  121. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, Sáez MA, Álvarez-Mon MA, Torres-Carranza D, Álvarez-Mon M, Bujan J, García-Honduvilla N, Bravo C, Guijarro LG, De León-Luis JA. The Pivotal Role of the Placenta in Normal and Pathological Pregnancies: A Focus on Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, and Maternal Chronic Venous Disease. *Cells.* 2022 Feb 6;11(3):568.
  122. Wojczakowski W, Kimber-Trojnar Ż, Dziwisz F, Słodzińska M, Słodziński H, Leszczyńska-Gorzela B. Preeclampsia and Cardiovascular Risk for Offspring. *J Clin Med.* 2021 Jul 16;10(14):3154.
  123. Pillarisetty LS, Sharma A. Pregnancy Intrahepatic Cholestasis. 2022 Jun 12. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan--.* PMID: 31855347.
  124. Sahni A, Jogdand SD. Effects of Intrahepatic Cholestasis on the Foetus During Pregnancy. *Cureus.* 2022 Oct 25;14(10):e30657.
  125. Herrera CA, Manuck TA, Stoddard GJ, Varner MW, Esplin S, Clark EAS, Silver RM, Eller AG. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Jul; 31(14):1913-1920.
  126. Zhang Y, Li F, Wang Y, Pitre A, Fang ZZ, Frank MW, Calabrese C, Krausz KW, Neale G, Frase S, Vogel P, Rock CO, Gonzalez FJ, Schuetz JD. Maternal bile acid transporter deficiency promotes neonatal demise. *Nat Commun.* 2015 Sep 29;6: 8186.
  127. 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 Sep;43(9):1411-1420.
-

128. Papacleovoulou G, Abu-Hayyeh S, Nikolopoulou E, Briz O, Owen BM, Nikolova V, Ovadia C, Huang X, Vaarasmaki M, Baumann M, Jansen E, Albrecht C, Jarvelin MR, Marin JJ, Knisely AS, Williamson C. Maternal cholestasis during pregnancy programs metabolic disease in offspring. *J Clin Invest.* 2013 Jul;123(7):3172-81.
  129. Laatikainen T, Ikonen E. Fetal prognosis in obstetric hepatitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn.* 1975;64(3):155-64.
  130. Ammälä P, Kariniemi V. Short-term variability of fetal heart rate in cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 Sep 15;141(2):217-20.
  131. Al Inizi S, Gupta R, Gale A. Fetal tachyarrhythmia with atrial flutter in obstetric cholestasis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Apr;93(1):53-4.
  132. Zhang L, Liu XH, Qi HB, Li Z, Fu XD, Chen L, Shao Y. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 Oct;19(19):3770-6
  133. Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszcak E, Dixon PH, Chambers J, Hunter R, Dorling J, Williamson C, Thornton JG; PITCHES study group. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2019 Sep 7; 394(10201):849-860.
  134. Ozyuncu O, Orgul G, Ozten G, Yurdakok M, Beksac MS. Outpatient versus inpatient follow-up for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Exp Hepatol.* 2019 Nov;5(4):289-293.
  135. Glantz A, Reilly SJ, Benthin L, Lammert F, Mattsson LA, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine. *Hepatology.* 2008 Feb;47(2):544-51.
  136. Walker KF, Chappell LC, Hague WM, Middleton P, Thornton JG. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jul 27;7(7):CD000493.
-

137. Loto O M, Awowole I. Tuberculosis in pregnancy: a review. *J Pregnancy*. 2012; 2012: 379271.
138. Marschall H U, Wagner M, Zollner G. Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans. *Gastroenterology*. 2005;129: 476–485.
139. Liu J, Murray A M, Mankus E B. Adjuvant Use of Rifampin for Refractory Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132:678–681
140. Geenes V, Chambers J, Khurana R. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;189: 59–63.
141. Hague WM, Callaway L, Chambers J, i et al. A multi-centre, open label, randomised, parallel-group, superiority Trial to compare the efficacy of URsodeoxycholic acid with RIFampicin in the management of women with severe early onset Intrahepatic Cholestasis of pregnancy: the TURRIFIC randomised trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Jan 12;21(1):51.
142. Royal College of Obstetricians and Gyneacologists. Guideline No. 43.2006 Cholestaza ciężarnych – aktualne wytyczne. *Medycyna Praktyczna – Ginekologia i Położnictwo* 2006; 5; 43 – 51.
143. Practice bulletin no. 145: antepartum fetal surveillance. *Obstet Gynecol*. 2014 Jul;124(1):182-192.
144. Lee RH, Incerpi MH, Miller DA, Pathak B, Goodwin TM. Sudden fetal death in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2009 Feb;113(2 Pt 2):528-531.
145. Diken Z, Usta IM, Nassar AH: A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *American Journal of Perinatology* 2014, 31 (1): 1–8.
146. Kalafatic D: The relationship between fetal umbilical and middle cerebral artery Doppler indices, perinatal asphyxia and subsequent brain damage. *Prenatal Neonatal Med* 1998, 3 90.
147. Jakubiec-Wiśniewska K, Witkowski R, Piskorz T, Wójtowicz A, Huras H: Ocena skuteczności leczenia kwasem ursodeoksycholowym pacjentek



- z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych. *Przegląd Lekarski* 2018,75(2):79–83.
148. Krzeszowski W, Janiak K, Kalinka J, Grzesiak M, Oszukowski P, Szaflik T, Wojtera J, Szaflik K. Współczesne metody monitorowania dobrostanu płodu w ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania. *Ginekol Pol.* 2016; 87(2):135-42.
149. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG; PITCH Study Consortium. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ.* 2012 Jun 13;344:e3799.
150. Wiktorowicz J., Grzelak M.M., Grzeszkiewicz-Radulska K. (2020), Analiza statystyczna z IBM SPSS Statistics, Wydawnictwo Uniwersytetu Łódzkiego.
151. Szymczak W. (2010), Podstawy statystyki dla psychologów, Difin, Warszawa
152. Bomba-Opoń D, Drews K, Huras H, et al.: Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące indukcji porodu. Aktualizacja 2021. *Ginekologia I Perinatologia Praktyczna* 2020, 5 (4): 86–99.
153. Bomba-Opoń D, Drews K, Huras H, et al.: Indukcja porodu - algorytmy kliniczne. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. *Ginekologia I Perinatologia Praktyczna* 2018, 3 (1): 23–29.
154. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women with obstetric cholestasis: a longitudinal analysis. *BJOG.* 2001 Nov;108(11):1190-2.
155. Kremer A E, Bolier R, Dixon P H. Autotaxin activity has a high accuracy to diagnose intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol.* 2015;62:897–904
156. Ghent C N, Bloomer J R, Klatskin G. Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: relation to serum levels and to pruritus. *Gastroenterology.* 1977; 73: 1125–1130.
157. Fisk N M, Bye W B, Storey G N. Maternal features of obstetric cholestasis: 20 years experience at King George V Hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1988; 28: 172–176.
-

158. Heikkinen J. Serum bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1983;61:581–587.
159. Shaw D, Frohlich J, Wittmann B A. A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 142: 621–625.
160. Kascák P, Korbel' M. Hormonal contraception after intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ceska Gynekol.* 2011 Oct;76(5):374-8. PMID: 22132639.
161. Perrault F, Echelard P, Viens D, Borduas M. Contraceptive vaginal ring-induced cholestasis in a patient with a history of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021 Jul; 45(4):101475.
162. Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, Sokal EM, Sturm E, Dumont M, Scheffer GL, Paul M, Burdelski M, Bosma PJ, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology.* 2001;120:1448–1458.
163. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology.* 1997 Aug;26(2):358-64.
164. Zipori Y, Bachar G, Farago N, Lauterbach R, Weissman A, Beloosesky R, Weiner Z. Vaginal progesterone treatment for the prevention of preterm birth and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Oct;253:117-120.
165. Jie Z, Yiling D, Ling Y. Association of assisted reproductive technology with adverse pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med.* 2015; 13:169.
166. Kowalski A, Janosz-Gałydyś I, Olejek A, Bodzek P. Zależność pomiędzy wartościami stężeń kwasów żółciowych w surowicy krwi ciężarnych kobiet z cholestazą wewnątrzwątrobową a stanem noworodka po urodzeniu. *Ginekol Pol.* 2014 Feb; 85(2):101-4. Polish.
167. Arthuis C, Diguisto C, Lorphelin H. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis during pregnancy: An 8-year case-control study. *PLoS One.* 2020;15: e0228213.

168. Porembka D T, Kier A, Sehlhorst S. The pathophysiologic changes following bile aspiration in a porcine lung model. *Chest*. 1993; 104: 919–924.
169. Kaneko T, Sato T, Katsuya H, Miyauchi Y. Surfactant therapy for pulmonary edema due to intratracheally injected bile acid. *Crit Care Med*. 1990 Jan; 18(1):77-83.
170. Szczęch J, Wiatrowski A, Hirnle L, Reich A. Prevalence and Relevance of Pruritus in Pregnancy. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 4238139.
171. Serrano MA, Brites D, Larena MG, Monte MJ, Bravo MP, Oliveira N, Marin JJ. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol*. 1998 May; 28(5):829-39.
172. Wang L, Lu Z, Zhou X, Ding Y, Guan L. Effects of intrahepatic cholestasis of pregnancy on hepatic function, changes of inflammatory cytokines and fetal outcomes. *Exp Ther Med*. 2019 Apr; 17(4):2979-2984.
173. Li L, Chen YH, Yang YY, Cong L. Effect of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy on Neonatal Birth Weight: A Meta-Analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018 Mar 1; 10(1):38-43.