

Жирэмсэн эмэгтэйн ийлдэс дэх нийт цөсний хүчлийг судалсан дүн

Д.Гэрэлмаа¹, Ц.Сарантуяа²

¹ АШГУУИС, Хоол боловсруулах эрхтэн судлалын тэнхим

² Интермед эмнэлэг, Гастроэнтерологич эмч

Цахим шуудан: dgerelmaa.md@gmail.com, Утас: 88102486

Түлхүүр үг:

Жирэмсний үеийн
цөс зогсонгишил
Холестаз
Загатналт

Товч утга: Жирэмсний үед тохиолддог элэг цөсний эмгэгүүдийн нэг болох цөс зогсонгишил нь загатнах, нойргүйдэх, ядарч сульдах, цус гоожимтгой болох зэрэг шинж тэмдгээр илрэх бөгөөд лабораторийн шинжилгээнд нийт цөсний хүчлийн – (total bile acid) хэмжээ ихэсдэг. Нийт цөсний хүчлийн ихсэлт нь зөвхөн оношилгооны шалгуур төдийгүй холестазын улмаас урагт үүсэх эрсдлүүдийг үнэлж болдогоороо давуу талтай юм. Бидний судалгаагаар жирэмсний үеийн холестазын эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй болон эрүүл эмэгтэйчүүдийг судалгаанд хамруулж ийлдэс дэх нийт цөсний хүчлийн дундаж болон бүлэг хоорондын үзүүлэлтийг харьцуулан судаллаа. Судалгаанд нийт (n=73) эмэгтэй хамрагдсанаас, (n=36) нь холестазын эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй, (n=37) нь эрүүл эмэгтэйчүүд байв. Ийлдэс дэх нийт цөсний хүчлийн дундаж үзүүлэлт холестазын эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй эмэгтэйчүүдэд 19.0 ± 9.2 мкмоль/л ($p < 0.001$) тодорхойлогдсон бол эрүүл эмэгтэйчүүдэд (n=37) 4.4 ± 2.9 мкмоль/л ($p < .001$), холестазын эмнэлзүйн шинж тэмдэг бүхий гепатитийн вирустэй эмэгтэйчүүдэд 20.4 ± 12.2 мкмоль/л ($p < .001$) тус тус тодорхойлогдсон нь эмнэлзүйд холестазын шинж тэмдэг илрэх үед эмэгтэйн ийлдэс дэх нийт цөсний хүчил ихэсдэг болохыг харуулж байна.

Үндэслэл: Жирэмсний үеийн холестаз (ЖҮХ) - (Intra-hepatic cholestasis of pregnancy) нь жирэмсний үеийн дааврын өөрчлөлт, удамшил болон бусад олон зүйлийн улмаас элгэн дотор цөс зогсонгишиж, цусны ийлдэст цөсний хүчил ихэссэнээр бие махбодод загатнах шинж тэмдгээр илэрч урагт сөрөг эрсдлүүд бий болгодог элэг цөсний эмгэг юм.¹

Жирэмсний үеийн холестазыг эхийн талаас авч үзвэл тавилан сайтай эмгэгт хамаарна.¹ Харин ургийн талаас авч үзвэл, хэрэв эрт оношилж арга хэмжээ авахгүй бол ураг эндэх хүртэл эрсдэлтэй. Холестазтай жирэмсэн эмэгтэйд тохиолдох хамгийн том эрсдэл бол дутуу төрөлт бөгөөд нийт тохиолдлын 19-29 хувьд тохиолддог бол, ургийн дистресс хам шинж 22–33 хувь, ураг орчмын шингэний бохирдол 15 хувь, ураг гэнэт амьгүй болох хүндрэл 1-2 хувьд тохиолддог байна.^{1,2} Эдгээр урагт үүсэх эрсдлүүдийн шалтгаан нь эмэгтэйн ийлдэс дэх нийт цөсний хүчлийн ихсэлт бөгөөд энэ үзүүлэлтээр оношийг баталж, мөн урагт үүсэх эрсдлийг үнэлдэг байна. Жирэмсний үед

нийт цөсний хүчлийн үзүүлэлт 10 мкмоль/л хүртэл бол хэвийн, харин 10-40 мкмоль/л үед ихсэлт, 40 мкмоль/л-с их бол хэт ихсэлт гэж үзэх ба энэ нь урагт өндөр эрсдэлтэй гэж үздэг.^{1,3}

Манай улсын хувьд нийт цөсний хүчлийн лабораторийн үзүүлэлтийг жирэмсний үеийн холестазын оношилгоонд өргөн нэвтрүүлээгүй, энэ чиглэлийн судалгааны ажил, протокол ховор байгаа зэрэг нь бид энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо.

Зорилго: Холестазын эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй болон эрүүл жирэмсэн эмэгтэйн ийлдэс дэх нийт цөсний хүчлийн хэмжээг тодорхойлон лабораторийн шинжилгээний эмнэлзүйн ач холбогдлыг үнэлэх.

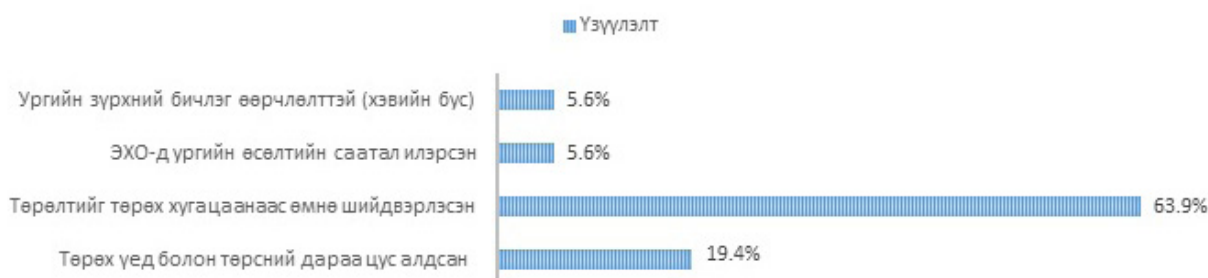
Зорилт:

1. Эмнэлзүйд холестазын шинж тэмдэг бүхий жирэмсэн эмэгтэйчүүдийн ийлдэс дэх нийт цөсний хүчлийг тодорхойлох
2. Эрүүл жирэмсэн эмэгтэйн ийлдэс дэх нийт

цөсний хүчлийн хэмжээг тодорхойлох

3. Эрүүл болон эмнэлзүйн шинж тэмдэг бүхий эмэгтэйчүүдийн лабоараторийн шинжилгээний үр дүнг харьцуулан судлах

Арга, аргачлал: Бид судалгаагаа агшингийн загвараар, эмнэлэгт суурилан хийж гүйцэтгэлээ. Судалгааны эх олонлог нь жирэмсэн эмэгтэйчүүд бөгөөд судалгааны датаг цуглуулах явцад судалгаанд оролцогчдыг 2 бүлэгт ангилан, нийт цөсний хүчлийн үзүүлэлт болон жирэмсэн эмэгтэйн хүн ам зүй, жирэмслэлт, төрөлтийн байдал, өвчний хүндрэл эрсдэл, эмнэлзүй, лабораторийн зарим шинжилгээний үзүүлэлтийн датаг цуглуулж, бүлэг тус бүрээр харьцуулан судаллаа. Мөн эмнэлзүйд холестазын шинж тэмдэг бүхий эмэгтэйчүүдийн нийт цөсний хүчлийн дундаж үзүүлэлтийг гепатитийн вирустэй болон вирусгүй бүлгээр харьцуулан авч үзлээ.



Зураг 1. Жирэмсний үеийн холестазын улмаас эх ба урагт үүссэн байж болох эрсдэл, хүндрэлүүд (хувиар)

Жирэмсний үеийн холестазын эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй болон эрүүл эхчүүдийн нийт цөсний хүчлийн

Үр дүн: Судалгаанд нийт (n=73) эх хамрагдсан бөгөөд тэдгээрийн (n=36) нь холестазын эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй, (n=37) нь эрүүл эхчүүд тус тус байв.

Судалгаанд оролцогчдын нас ба жирэмслэлт, төрөлтийн байдлыг авч үзвэл дундаж нас 31.7 ± 5.9 , жирэмслэлтийн тоо холестазтай эхчүүдэд 2.8 ± 1.5 ($p=0.016$), эрүүл эхчүүдэд 3.9 ± 2.0 ($p=0.016$), судалгаанд хамрагдсан үеийн жирэмсний хугацаа холестазтай эхчүүдэд 33 ± 2.9 ($p=0.289$), эрүүл эхчүүдэд 32.2 ± 3.5 ($p=0.289$) тус тус байлаа.

Судалгаанд хамрагдагсдын дийлэнх хувьд загатнах зовиурын улмаас шөнө нойргүйдэх, ядарч сульдах зовиурууд илэрч байв.

Жирэмсний үеийн холестазын улмаас эх болон урагт тохиолдож болох эрсдэл хүндрэлүүдийг тандах асуумжийн үр дүнг зурагт харуулав. (Зураг 1.)

лабораторийн үзүүлэлтийн дундаж утга, стандарт хазайлт, Р утгыг хүснэгтэд харуулав. (Хүснэгт 1.)

Хүснэгт 1. Судалгаанд хамрагдагсдын нийт цөсний хүчлийн дундаж үзүүлэлт

Үзүүлэлт	Бүлэг	Тоо	Дундаж	Стандарт хазайлт	Р утга
Нийт цөсний хүчил (ТВА)	Холестазтай	36	19.0 (1.79 – 47.1) мкмоль/л	9.2	<.001
	Эрүүл	37	4.4 (0.95 – 13.3) мкмоль/л	2.9	<.001

Дээрх хүснэгтээс харахад холестазын эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй болон эрүүл жирэмсэн эмэгтэйн нийт цөсний хүчлийн дундаж үзүүлэлт нь стандарт ач холбогдол бүхий ялгаатай болох нь тодорхойлогдож байна.

Бидний судалгаанд хамрагдсан холестазын эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй эмэгтэйчүүдийн 41.3

хувь нь гепатитийн вирусын халдвартай бөгөөд доорх хүснэгтэд вирусын халдварын ангилал тус бүрээр нийт цөсний хүчлийн үзүүлэлтийг харьцуулан харуулав. (Хүснэгт 2.) Тэдний 13.9 хувь нь гепатитийн С вирустэй, 22.2 хувь нь В, Д вирусын хавсарсан халдвартай, 5.6 хувь нь дан В вирусын халдвартай байв.

Хүснэгт 2. Гепатитийн вирусын халдвартай эмэгтэйчүүдийн нийт цөсний хүчлийн үзүүлэлт

Бүлгийн нэршил	Хувиар	НЦХ (мкмоль/л)	Р утга	95% CI
Гепатитийн вирусгүй	21 (9.1)	18.06 ± 6.4	<.001	15.1 – 6.4
Гепатитийн вирустэй	15	20.4 ± 12.2	<.001	13.6 – 27.2
• HBV	2 (5.6)	21.75		
• HCV	5 (13.9)	10.6 ± 8.2		
• HBV + HDV	8 (22.2)	26.4 ± 11.8		
Эрүүл бүлэг	37 (100)	4.4 ± 2.9	<.001	3.3 – 5.3

Лабораторийн зарим үзүүлэлтийн хувьд Шүлтлэг фосфатазын ихсэлт нь 2 бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай гарсан ч жирэмсний сүүлийн хугацаанд шүлтлэг фосфатаза нь ихэсээс ялгарч байдаг тул физиологийн ихсэлттэй байдаг. Иймээс энэ үзүүлэлтийг оношилгооны шалгуур болгон ашиглахад төвөгтэй.^{1,3}

Хэлцэмж: Бидний судалгааны үр дүн болох холестазын эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй эмэгтэйчүүдэд нийт цөсний хүчил ихэссэн байх нь Ambros-Rudolph CM нарын (2007) “Ийлдэс дэх цөсний хүчлийн ач холбогдол болон жирэмсний үеийн холестазыг урсодооксихолийн хүчлээр эмчлэх нь” судалгааны үр дүнтэй дүйж байна.⁴

Мөн Kondrackiene Jurate нарын (2017) онд “Жирэмсний үеийн холестазыг оношлох биохимийн шинжилгээнүүдийн мэдрэг ба өвөрмөц чанар” судалгаагаар 61 холестазын эмнэлзүйн шинж бүхий жирэмсэн эхэд болон 29 эрүүл жирэмсэн эхэд нийт цөсний хүчлийг тодорхойлсон бөгөөд бидний судалгааны үр дүн нийт цөсний хүчлийн хэмжээ нь жирэмсний үеийн холестазтай бүх эхчүүдэд эрүүл эхчүүдээс илүү ихэссэн байсан (32 vs. 6; <0.001) үр дүнтэй тохирч байна.⁵

Дүгнэлт:

1. Жирэмсний үеийн холестазын эмнэлзүйн шинж тэмдэг бүхий эмэгтэйчүүдэд (n=36) ийлдэс дэх нийт цөсний хүчлийн дундаж үзүүлэлт 19.0 ± 9.2 мкмоль/л ($p < 0.001$) гарсан бөгөөд гепатитийн В, С, Д вирустэй, холестазтай эмэгтэйчүүдэд (n=15) НЦХ-н дундаж 20.4 ± 12.2 мкмоль/л ($p < .001$) тодорхойлогдож байгаа нь олон улсын удирдамжид заагдсан “ихсэлт”-н түвшинтэй тохирч байна. Мөн эмнэлзүйд холестазын шинж тэмдэг илрэх үед лабораторийн шинжилгээнд НЦХ ихэссэн байдгийг харуулж байна.
2. Эрүүл буюу холестазын эмнэлзүйн шинж тэмдэггүй эмэгтэйчүүдийн (n=37) нийт цөсний хүчлийн дундаж үзүүлэлт 4.4 ± 2.9 мкмоль/л ($p < .001$) гарсан нь нийт цөсний хүчлийн “хэвийн” хэмжээтэй тохирч байна. Мөн энэхүү шинжилгээ нь зөвхөн эмгэг үед ихэсдэг болохыг харуулж байна.
3. Эрүүл ба холестазын эмнэлзүйн шинж тэмдэг бүхий 2 бүлгийн эмэгтэйчүүдийн ийлдэс дэх нийт цөсний хүчлийн дундаж үзүүлэлт статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай бөгөөд эдгээр

үзүүлэлт нь олон улсын удирдамжид заагдсан оношилгооны шалгуур үзүүлэлттэй тохирч байна. Гепатитийн вирус халдвартай, холестазын эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй эхчүүдэд нийт цөсний хүчлийн дундаж үзүүлэлт нөгөө бүлэгтэй харьцуулахад бага зэрэг өндөр ажиглагдаж байгаа нь гепатитийн вирус нь нийт цөсний хүчлийг ихэсгэх хүчин зүйл байж болох юм.

Талархал: Энэхүүг судалгааг хийхэд бүхий л туслалцаа үзүүлсэн Нийслэлийн Амгалан Амаржих газрын хамт олондоо гүн талархал илэрхийлье.

Ном зүй:

1. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009 May 7;15(17):2049-66. doi: 10.3748/wjg.15.2049.
2. Ovdia, Caroline Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses *The Lancet*, Volume 393, Issue 10174, 899 – 909
3. Keith D Lindor, MD Intrahepatic cholestasis of pregnancy May 2020
4. Ambros-Rudolph CM, Glatz M, Trauner M, Kerl H, Müllegger RR. The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series from central Europe. *Arch Dermatol*. 2007 Jun;143(6):757-62. doi: 10.1001/archderm.143.6.757.
5. Jurate K, Rimantas Z, Jolanta S, Vladas G, Limas K. Sensitivity and Specificity of Biochemical Tests for Diagnosis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Ann Hepatol*. 2017 Jul-Aug;16(4):569-573. doi: 10.5604/01.3001.0010.0294.
6. Ambros-Rudolph CM, Glatz M, Trauner M, Kerl H, Müllegger RR. The Importance of Serum Bile Acid Level Analysis and Treatment With Ursodeoxycholic Acid in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Case Series From Central Europe. *Arch Dermatol*. 2007;143(6):757-762. doi:10.1001/archderm.143.6.757
7. Jurate K, Rimantas Z, Jolanta S, Vladas G, Limas K. Sensitivity and Specificity of Biochemical Tests for Diagnosis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Ann Hepatol*. 2017 Jul-Aug;16(4):569-573. doi: 10.5604/01.3001.0010.0294. PMID: 28611260.
8. EASL, *Journal of Hepatology* 51 (2009) 237-267
9. Heikkinen J, Mäntätausta O, Ylöstalo P, Jänne O. Changes in serum bile acid concentrations during normal pregnancy, in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and in pregnant women with itching. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981 Mar;88(3):240-5.
10. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004 Aug;40(2):467-74. doi: 10.1002/hep.20336.
11. Bull LN, Vargas J. Serum bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy: not just a diagnostic test. *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1220-2. doi: 10.1002/hep.26888. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24123247;
12. Royal college of Obstetricians and Gynaecologists *Obstetric cholestasis*, April 2011

To study serum total bile acid levels during pregnancy

Gerelmaa D¹, Sarantuya Ts²

¹MNUMS, Gastroenterology department

²Intermed hospital, Gastroenterologist

E-mail: gerel0624@gmail.com, Tel: +976 88102486

Introduction: Intrahepatic cholestasis of pregnancy is a pregnancy-specific liver disorder characterized by maternal pruritus in the third trimester raised serum bile acids and increased rates of adverse fetal outcomes. Serum bile acid measurement is now considered to be the most suitable biochemical marker for both the diagnosis and monitoring of ICP. Bile acids have been repeatedly implicated in the etiology of the fetal disease, and the sensitivity of bile acids as a predictive marker of fetal risk has been examined in several studies involving small numbers of cases

Materials and Methods: Some symptomatic patients with ICP and healthy pregnant women were included in the cross-sectional analysis.

Results: Symptomatic women with ICP had higher total bile acid levels than healthy women (19.0 vs 4.4 P <.001). Total bile acid levels were elevated in women with hepatitis virus, it means $20.4 \pm 12.2 \mu\text{mol} / \text{l}$ (p <.001). 24 women with symptomatic of ICP had higher of Alkaline phosphatase test result, but it couldn't be diagnostic criteria because during last trimester of pregnancy, Alkaline phosphatase is realizing from placenta.

Conclusion:

1. In women who are presenting with cholestasis of pregnancy symptoms (n=36), average total serum bile acid was $19.0 \pm 9.2 \mu\text{mol/l}$ (p<.001) and in women who have viral hepatitis B, C, D and cholestasis (n=15), average TBA was $20.4 \pm 12.2 \mu\text{mol/l}$ (p<.001). These results are in line with "increased level" of international guidelines. Moreover, it shows that when symptoms or cholestasis are present, TBA increases on laboratory results.
2. In healthy women who are not presenting with cholestatic symptoms (n=37), average total bile acid level was $4.4 \pm 2.9 \mu\text{mol/l}$ (p<.001) which was in line with "normal" total bile acid. Furthermore, this result shows that it only increases during diseases.
3. The statistical significance of the total serum bile acid level of 2 groups of women who are either healthy or who have cholestatic symptoms are different. These results are in line with the levels indicated in the international diagnostic guidelines. Total bile acids are increased in the mothers who have viral hepatitis infection and cholestatic symptoms compared to the other group, which indicated that hepatitis virus may be a factor in increasing total bile acid.

Keywords: Intrahepatic cholestasis, total bile acid, pregnancy itching, pruritus