DOI 10.66073/ReFocus-Conf/3010127

UO‘K 616.37-002:618.3

HOMILADORLIKDA INTRAGEPATIK XOLESTAZNING YUZAGA KELISHINING PATOGENETIK JIHATLARI

Kenjayev Sherzod Ravshan o‘g‘li
Travmatologiya va Ortopediya kafedrasi assistenti, Farg‘ona Jamoat Salomatligi Tibbiyot Instituti, Farg‘ona, O‘zbekiston
Xoshimov Bobur Luqmanovich
Fundamental fanlar kafedrasi professori, DSc, Toshkent Kimyo Xalqaro Universiteti, Toshkent, O‘zbekiston

Annotatsiya: Homiladorlikdagi jigar ichi xolestazi (HJIX) — II–III trimestrda o‘t kislotalari almashinuvi buzilishi bilan kechadigan, ona va homila uchun xavfli holat. 2013–2023-yillarda HJIX asoratlaridan vafot etgan 51 nafar ayol va 12 nafar nazorat materiali morfologik, morfometrik hamda immunogistokimyoviy usullarda o‘rganildi. Oshqozon osti bezida dimlanishli pankreatit va steatonekroz ustunlik qildi. Natijalar patogenezda ichak mikrobiotasining dekonyugatsiyalovchi faolligi muhim bo‘g‘in bo‘lishi mumkinligini ko‘rsatadi.

Kalit so‘zlar: jigar ichi xolestazi, o‘t kislotalari, ichak mikrobiotasi, o‘t tuzlari gidrolazasi (BSH), FXR, oshqozon osti bezi, steatonekroz.

Аннотация: Внутрипечёночный холестаз беременных (ВХБ) — состояние II–III триместров с нарушением обмена жёлчных кислот, опасное для матери и плода. Изучены материалы 51 женщины, умершей от ВХБ в 2013–2023 гг., и 12 случаев контроля морфологическими, морфометрическими и иммуногистохимическими методами. В поджелудочной железе преобладали застойный панкреатит и стеатонекроз. Результаты указывают на роль деконъюгирующей активности кишечной микробиоты в патогенезе ВХБ.

Ключевые слова: внутрипечёночный холестаз, жёлчные кислоты, кишечная микробиота, гидролаза солей жёлчных кислот (BSH), FXR, поджелудочная железа, стеатонекроз.

Abstract: Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a second- and third-trimester disorder of bile acid homeostasis hazardous to both mother and fetus. Archival material from 51 women who died of ICP complications between 2013 and 2023 and from 12 controls was examined morphologically, morphometrically and immunohistochemically. Congestive pancreatitis and steatonecrosis predominated in the pancreas. The findings implicate the deconjugating activity of the gut microbiota in ICP pathogenesis.

Keywords: intrahepatic cholestasis of pregnancy, bile acids, gut microbiota, bile salt hydrolase, FXR, pancreas, steatonecrosis.

Kirish

HJIX teri qichishishi hamda zardobda umumiy o‘t kislotalari (UO‘K) va aminotransferazalar darajasining ortishi bilan kechadi. Individual ma’lumotlar meta-tahliliga ko‘ra, o‘lik tug‘ilish HJIX da 0,83 %, nazorat homiladorliklarida 0,32 % ni tashkil etadi; UO‘K ≥ 100 μmol/l bo‘lganda bu ko‘rsatkich 3,44 % gacha ko‘tariladi (HR 30,50; 95 % IO 8,83–105,30) [1]. 21 ta tadqiqotni qamragan meta-tahlilda HJIX muddatidan oldin tug‘ilish (OR 2,64), preeklampsiya (OR 2,64) va neonatal

IQTIBOS UCHUN
Kenjayev S.R., Xoshimov B.L. Homiladorlikda intragepatik xolestazning yuzaga kelishining patogenetik jihatlari // Fundamental va amaliy mikrobiologiyaning bugungi holati va rivojlanish istiqbollari: yosh olimlar nigohi: Respublika ilmiy-amaliy anjumani materiallari. – Toshkent, 2026. – B. 447–449.
DOI: https://doi.org/10.66073/ReFocus-Conf/3010127

intensiv terapiyaga yotqizish (OR 2,10) xavfini oshirgani aniqlangan [2]. Etiopatogenez hanuz to‘liq ochilmagan: gormonal, genetik va mexanik omillar bilan bir qatorda ichak mikrobiotasining o‘t kislotalari almashinuvidagi roli alohida ahamiyat kasb etmoqda [3]. Oshqozon osti bezining HJIX dagi morfologik holati esa kam o‘rganilgan.

Tadqiqot maqsadi

HJIX patogenezining morfologik asoslarini, xususan oshqozon osti bezidagi o‘zgarishlarni aniqlash va ularni «o‘t kislotalari — ichak mikrobiotasi» o‘qi nuqtai nazaridan baholash.

Material va metodlar

Respublika patologik anatomiya markazi arxivi asosida retrospektiv tadqiqot o‘tkazildi. Asosiy guruh — 2013–2023-yillarda HJIX asoratlaridan vafot etgan 51 nafar fertil yoshdagi ayol; nazorat guruhi — o‘tkir miokard infarktidan vafot etgan shu yoshdagi 12 nafar ayol. Material 10 % neytral formalinda fiksatsiya qilinib, gematoksilin-eozin, Van Gizon va PAS-reaksiyasi bilan bo‘yaldi; immunogistokimyoda CK19, α-SMA va CD68 markerlari qo‘llanildi. Morfometriya ImageJ muhitida bajarildi. Statistik tahlil STATA 19.5 da Styudent t-mezoni va χ^2 mezoni yordamida o‘tkazildi; $p < 0,05$ ahamiyatli hisoblandi.

Natijalar

Asosiy guruhda bez to‘qimasi barcha kuzatuvlarda o‘zgargan: interstitsial shish va to‘laqonlik 44 (86,3 %), atsinar hujayralar distrofiyasi 39 (76,5 %), duktal ektaziya va sekret dimlanishi 31 (60,8 %), steatonekroz o‘choqlari 27 (52,9 %) holatda qayd etildi (1-jadval). Duktal dimlanish darajasi xoledoxdagi dimlanish bilan parallel kechdi. Morfometrik tahlilda atsinuslarning o‘rtacha diametri asosiy guruhda 38,6 ± 4,2 µm, nazoratda 46,1 ± 3,8 µm ni tashkil etdi ($p < 0,001$); steatonekroz maydonining nisbiy ulushi o‘rtacha 12,4 ± 3,1 % ga yetdi. Duktal epiteliyda CK19 ekspressiyasi kuchaygan, CD68-pozitiv makrofaglar infiltratsiyasi ortgan.

1-jadval. HJIX da oshqozon osti bezidagi morfologik o‘zgarishlarning guruhlar bo‘yicha taqsimlanishi

Morfologik belgi	Asosiy guruh (n = 51)	Nazorat (n = 12)	p
Interstitsial shish va to‘laqonlik	44 (86,3 %)	3 (25,0 %)	< 0,001
Atsinar hujayralar distrofiyasi	39 (76,5 %)	2 (16,7 %)	< 0,001
Duktal ektaziya, sekret dimlanishi	31 (60,8 %)	2 (16,7 %)	0,006
Steatonekroz o‘choqlari	27 (52,9 %)	1 (8,3 %)	0,004

Muhokama

Natijalar HJIX da o‘t dimlanishi jigar bilan cheklanmasligini, oshqozon osti bezi sekretsiyasi ham parallel ravishda tormozlanishini ko‘rsatadi. Bu jarayonning muhim bo‘g‘ini — ichak mikrobiotasi: bakterial o‘t tuzlari gidrolazasi (bile salt hydrolase, BSH) konyugatsiyalangan o‘t kislotalarini dekonyugatsiyalab, ikkilamchi o‘t kislotalari hovuzini o‘zgartiradi va FXR signalizatsiyasini susaytiradi. Tang va hammualliflar HJIX bilan kasallangan ayollar mikrobiotasida Bacteroides fragilis ustunligini aniqlab, uning BSH faolligi FXR signalini to‘sishi orqali o‘t kislotalari sintezini oshirishi va gepatik ekskretsiyani buzishini isbotladilar; bemorlar mikrobiotasi ko‘chirilgan sichqonlarda xolestaz rivojlangan [4]. Zhan va hammualliflar kasallikning og‘ir kechishida Escherichia–Shigella, Olsenella va Turicibacter avlodlari ko‘payishini ko‘rsatdi [5]. Disbioz homilaga ham ta’sir qiladi: bunday chaqaloqlarda yallig‘lanishga moyillik ortishi va Lactobacillus rhamnosus bilan korreksiya imkoniyati tajribada tasdiqlangan [6]. Shundan kelib chiqib, bizda qayd etilgan duktal dimlanish va steatonekroz manzarasi o‘t kislotalari hovuzining sifat o‘zgarishi — gidrofob, sitotoksik fraksiyalar ulushining ortishi bilan izohlanishi mumkin. Ursodezoksixol kislotasi terapiyasining o‘lik tug‘ilishga ta’siri meta-tahlilda ishonchli bo‘lmagani [7] mikrobiota–o‘t

DOI: 10.66073/ReFocus-Conf/3010127

kislotalari o‘qiga qaratilgan qo‘shimcha strategiyalar zarurligini ko‘rsatadi. Cheklov — retrospektiv dizayn va mikrobiologik materialning yo‘qligi.

Xulosa

1. HJIX da oshqozon osti bezida dimlanishli pankreatit, atsinar distrofiya va steatonekroz ko‘rinishidagi barqaror morfologik o‘zgarishlar shakllanadi; ularning ifodalanishi xoledoxdagi dimlanish darajasiga mutanosib. 2. Patogenezning markaziy bo‘g‘ini o‘t kislotalari hovuzining miqdoriy va sifat o‘zgarishi bo‘lib, bunda ichak mikrobiotasining BSH faolligi hamda FXR signalizatsiyasi muhim o‘rin tutadi. 3. HJIX ni erta aniqlash va prognozlashda zardob o‘t kislotalari monitoringini 16S rRNK sekvenlash va mikrobiota metabolitlari profili bilan birgalikda qo‘llash istiqbolli yo‘nalishdir.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Ovadia C. [et al.] Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers // Lancet. – 2019. – Vol. 393. – P. 899–909. – DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4.
2. Huang X. [et al.] Evaluating the influence of intrahepatic cholestasis of pregnancy on obstetric and neonatal outcomes // PLoS One. – 2024. – Vol. 19, № 6. – P. e0304604. – DOI: 10.1371/journal.pone.0304604.
3. Ren S., Zhou Y., Xuan R. Role of gut microbiota and its metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2021. – Vol. 15, № 12. – P. 1361–1366. – DOI: 10.1080/17474124.2021.2011211.
4. Tang B. [et al.] Gut microbiota alters host bile acid metabolism to contribute to intrahepatic cholestasis of pregnancy // Nat. Commun. – 2023. – Vol. 14. – P. 1305. – DOI: 10.1038/s41467-023-36981-4.
5. Zhan Q. [et al.] Alterations of the human gut microbiota in intrahepatic cholestasis of pregnancy // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2021. – Vol. 11. – P. 635680. – DOI: 10.3389/fcimb.2021.635680.
6. Lin Q.-X. [et al.] Intrahepatic cholestasis of pregnancy increases inflammatory susceptibility in neonatal offspring by modulating gut microbiota // Front. Immunol. – 2022. – Vol. 13. – P. 889646. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.889646.
7. Ovadia C. [et al.] Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis // Lancet Gastroenterol. Hepatol. – 2021. – Vol. 6, № 7. – P. 547–558. – DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00074-1.