

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ФОРМЫ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОГО ГЕПАТОЗА У БЕРЕМЕННЫХ.

Матмуродова Н.Ш., Топхара Е.Н., Абдурахманова Б.Р., Ниязметов Р.Э.,
Матякубов Б.Б.

(Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,
кафедра акушерства и гинекологии, Узбекистан)

Аннотация: В данной статье представлены результаты исследования клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у 52 беременных с холестатическим гепатозом, из них 24 с первичной и 28 с рецидивирующей формой на сроках 26-32 недель. По мере рецидивирования ХГБ отмечен выраженный дисбаланс показателей клеточного и гуморального иммунитета, указывающий на напряжение функциональной системы иммунной защиты. Это проявляется иммуносупрессией, угнетением числа цитотоксических Т-лимфоцитов, повышением количества В-клеток и натуральных киллеров, а также спонтанной продукцией IL-1 α и IL-8. Эти результаты указывают на важную патогенетическую роль иммунных механизмов в развитии первичной формы, прогрессировании и рецидивировании ХГБ.

Ключевые слова: клеточный, гуморальный иммунитет, цитокины, холестаз беременных.

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF A RECURRENT FORM OF CHOLESTATIC HEPATOSIS IN PREGNANT WOMEN.

Matmurodova N.SH., Topkhara E.N., Abdurakhmanova B.R., Niyazmetov R.E.,
Matyakubov B.B.

(Center for the Development of professional qualifications of medical Workers,
Department of Obstetrics and Gynecology, Uzbekistan)

Abstract: This article presents the results of a study of the cellular and humoral components of the immune system in 52 pregnant women with cholestatic hepatitis, including 24 with primary and 28 with recurrent forms at gestational weeks 26-32. As cholestatic hepatitis recurs, a pronounced imbalance in the indicators of cellular and humoral immunity is noted, indicating tension in the functional immune defense system. This manifests as immunosuppression, suppression of the number of cytotoxic T lymphocytes, an increase in the number of B cells and natural killers, and spontaneous production of IL-1 α and IL-8. These findings highlight the important pathogenetic role of immune mechanisms in the development of the primary form, progression, and recurrence of cholestatic hepatitis.

Keywords: cellular, humoral immunity, cytokines, obstetric cholestasis.

Annotatsiya: Ushbu maqolada xolestatik gepatoz bilan og'rigan 52 homilador ayolning immun tizimining hujayrali va humoral komponentlarini o'rganish natijalari keltirilgan, ulardan 24 tasi asosiy va 28 tasi 26-32 haftalik davrda takroriy shaklga ega. XXГ takrorlanganda, hujayra va

gumoral immunitet ko'rsatkichlarida aniq nomutanosiblik qayd etiladi, bu immunitetning funktsional himoya tizimidagi keskinlikni ko'rsatadi. Bu immunosupressiya, sitotoksik T-limfotsitlar sonining bostirilishi, B hujayralari va tabiiy qatil hujayralar sonining ko'payishi, shuningdek, IL-1a va IL-8 ning o'z-o'zidan ishlab chiqarilishi bilan namoyon bo'ladi. Ushbu natijalar XXGning birlamchi shakli, rivojlanishi va takrorlanishining rivojlanishida immun mexanizmlarning muhim patogenetik rolini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: hujayra, gumoral immunitet, sitokinlar, homiladorlikda xolestaz.

Актуальность проблемы: Холестатический гепатоз беременных (ХГБ) - наиболее частое осложнение со стороны печени во время беременности. Причины возникновения ХГБ, механизм его развития, рецидивирование при последующих беременностях и перинатальные осложнения до конца не изучены. Имеются научные данные, указывающие, что в основе развития данной патологии лежат гормональный дисбаланс, наследственная предрасположенность, нарушение адаптационных процессов в организме беременной женщины и перенесенные заболевания гепатобилиарной системы до и во время беременности, но они окончательно не могут раскрыть механизмы развития первичной и рецидивирующей форм холестатического гепатоза беременных[2,10]..

В мире особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на совершенствование диагностики, лечения и профилактики осложнений беременности, связанных с заболеваниями органов гепатобилиарной системы. Научные достижения мирового уровня и их внедрение в клиническую практику сделали прогноз холестатического гепатоза беременных более благоприятным, уровень перинатальной смертности идёт к снижению, однако по данным экспертов ВОЗ, частота заболеваемости остаётся на высоком уровне[7,9].

В Европе около 20% женщин фертильного возраста страдают патологией печени и желчевыводящих путей, т.е., в 4–7 раз чаще, чем у мужчин. У большинства из этих женщин, на фоне наступления беременности, наступает дисфункция со стороны печени, желчевыводящих путей, что способствует развитию ХГБ и его рецидивированию при последующих беременностях. Есть мнения, что тяжёлые формы ХГБ

приводят к высокой перинатальной заболеваемости и смертности от 1,5% до 35,0%, а при рецидивирующей форме холестатического гепатоза – ещё выше, а про частоту рецидива данной патологии при последующих беременностях нет единого мнения, но она может достигать высоких цифр[4,8]..

В научных исследованиях Я. И. Бик-Мухаметова, Т. Н. Захаренкова (2017) указано, что ХГБ имеет сложный многофакторный патогенез, однако механизмы нарушения иммунной системы, иммуногенез, в том числе роль интерлейкинов - (IL-1 и IL-8) в развитии рецидивирующей формы ХГБ, не изучены [1,6,9].

Целью исследования является изучение иммунологических аспектов развития рецидивирующей формы холестатического гепатоза у беременных.

Материалы и методы. Проведено изучение показателей иммунного статуса и уровня провоспалительных цитокинов у 52 беременных с ХГБ, из них 24 в первичной и 28 в рецидивирующей формах ХГБ болезни в сроке 26-32 недель. Контролем служили нормативные данные, разработанные в Институте Иммунологии в тех же сроках гестации. Сбор материала проводился в период с 2021 по 2023 годы в 2 межрайонных перинатальных центрах г. Ташкента.

Результаты исследования: Иммунологические аспекты развития рецидивирующей формы холестатического гепатоза беременных остаются объектом внимания в исследованиях. Они выявляют значительные изменения в иммунном статусе и уровне провоспалительных цитокинов у беременных с этим состоянием. Исследования клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы у беременных с холестатическим гепатозом, особенно в контексте рецидивирующей формы, имеют важное значение для понимания патогенеза и разработки стратегий лечения этого заболевания во время беременности.

В данной статье представлены результаты исследования клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у беременных с холестатическим

гепатозом беременных. Проведено изучение показателей иммунного статуса и уровня провоспалительных цитокинов у 52 беременных с ХГБ, из них 24 в первичной и 28 в рецидивирующей формах ХГБ болезни в сроке 26-32 недели. Контролем служили нормативные данные, разработанные в Институте Иммунологии в тех же сроках гестации. Иммунологические исследования показали, что у беременных с ХГБ отмечаются существенные изменения всех звеньев иммунитета, и результаты анализа иммунофенотипа основных клеточных параметров представлены в таблице №1.

Таблица №1.
Иммунофенотип клеточных параметров иммунитета у беременных с ХГБ и

Показатели	Контрольная группа (n=20)	ХГБ (n=24)	РХГБ (n=28)
Лейкоциты, тыс/мкл	6100±575	9600±850***	11350±845***
Лимфоциты, %	24,9±2,6	20,0±1,2	25,9±2,4
Лимфоциты, мкл	1745±101	2105,1±187*	2648,4±162***
CD3+, %	57,5±2,6	54,0±2,3	44,5 ± 2,2***
CD3+, мкл	1028,2±49,1	995,1±35,5***	832,6±42,5***
CD4+, %	38,3±0,4	32,5±0,4***	31,8 ± 0,3***
CD4+, мкл	398,9±31,0	320,6±7,6***	302,3±5,6***
CD8+, %	20,8±0,3	18,2±0,3***	18,1±0,2***
CD8+, в мкл	213,9±12,4	124,8±7,4***	112,9±7,3***
CD4/CD8	1,86±0,08	1,78±0,07***	1,75±0,09***
CD19+, %	18,9±1,1	20,7±1,3**	23,9±1,4***
CD19+, мкл	266,2±25,7	309,1±36,4***	421,6±77,1***
CD16+, %	12,1±0,9	13,9±1,0***	15,3±1,1***
CD16+, в мкл	240,4±20,5	266,3±31,2**	340,5±57,8***

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (здоровых беременных) (* - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001)

В группе женщин с ХГБ, большая часть изученных показателей значимо различалась с группой контроля – данными здоровых беременных. При ХГБ было значимо повышено абсолютное число лейкоцитов: у беременных с первичной формой заболевания – в 1,5 раза, при РХГБ – в 1,8 раза. Хотелось бы отметить, что лейкоцитоз обусловил повышенные абсолютные значения клеточных параметров иммунной системы. Абсолютные значения числа лимфоцитов были также значительно повышены при ХГБ по сравнению с данными при физиологически протекающей беременности. Анализ работы Т-звена иммунитета показал значимые различия числа лимфоцитов с CD3+ фенотипом у беременных с ХГБ в первичной форме, что составило $54,0 \pm 2,3$ % против $57,5 \pm 2,6$ % в контроле ($P < 0,05$). При рецидивирующей форме заболевания дефицит общего пула CD3+ клеток был более глубоким, число Т-лимфоцитов снижалось в 1,2 раза и составило $44,5 \pm 2,2$ % ($P < 0,001$). Интересно отметить, что по мере рецидивирования процесса недостаточность клеточных параметров иммунитета нарастала. Сравнительный анализ экспрессии рецепторов Т-лимфоцитов у беременных с ХГБ в зависимости от формы показал также значимое снижение общей популяции клеток с CD3+-маркерами у беременных в рецидивирующей форме заболевания. Известно, что при физиологически протекающей беременности в материнском организме параллельно развиваются иммунные механизмы, ограничивающие активность сенсibilизированных клеток и подавляющие эффекторное звено иммунитета, которое реагирует на отцовские аллоантигены плода. Клеточным реакциям, направленным на отторжение плода, препятствуют усиление активности супрессорных лимфоцитов и появление «блокирующих антител» [9]. Поэтому столь важное внимание уделяется изучению иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, их взаимоотношениям при беременности.

В наших исследованиях при анализе лимфоцитов, экспрессирующих CD4+ и CD8+, были выявлены следующие особенности. У беременных с первичной формой ХГБ относительное число CD4+ клеток значимо ниже, чем у здоровых беременных, составляя $32,5 \pm 0,4\%$ и $38,4 \pm 0,4\%$ соответственно ($P < 0,01$). Клиническое утяжеление процесса сопровождается значимым снижением числа Т-хелперов при рецидивирующей форме заболевания, что составляет $31,8 \pm 0,3\%$ против $38,4 \pm 0,4\%$ в группе контроля ($P < 0,01$). Лимфоциты с CD4+ маркерами, обладающие характеристиками Т-хелперов-индукторов, через цитокиновый каскад в процессе межклеточных взаимодействий включают иммунный ответ. Подавление экспрессии маркерных рецепторов Т-хелперов свидетельствует об их функциональной несостоятельности.

Абсолютное число CD4+ лимфоцитов в периферической крови также значимо снижено у беременных с ХГБ в обеих формах заболевания ($302,3 \pm 5,6/\text{мкл}$ – в рецидивирующей форме ХГБ, $320,6 \pm 7,6/\text{мкл}$ – при первичной форме, по сравнению с аналогичным значением у здоровых – $398,9 \pm 31,0/\text{мкл}$, $P < 0,01$ соответственно), что обусловлено выраженной иммуносупрессией в связи с беременностью и поражением паренхимы и ретикулоэндотелиальной системы печени вследствие холестаза желчных кислот.

В исследуемой группе с ХГБ, независимо от наличия желтухи, зарегистрирован дисбаланс в соотношении основных субпопуляций Т-лимфоцитов, проявившийся в изменении индекса иммунорегуляции, который был на 10% ниже, чем при физиологически протекающей беременности. Дисбаланс хелперно/цитотоксического индекса был обусловлен значимым снижением числа клеток, экспрессирующих CD8+ маркеры, как в группе больных в первичной, так и в рецидивирующей форме болезни. Определение индекса иммунорегуляции также дает важную информацию о состоянии

иммунной системы беременной, поскольку его снижение свидетельствует об иммунодефицитном состоянии организма.

У пациенток с первичной и рецидивирующей формами ХГБ относительное число CD8⁺ клеток снижено в 1,7 раза, составляя в среднем $18,2 \pm 0,3\%$. Одним из ключевых звеньев естественной (врожденной) иммунорезистентности является клеточная цитотоксичность, обусловленная активностью натуральных клеток-киллеров. НК-клетки обладают уникальной способностью лизировать патологически измененные клетки без предварительной сенсibilизации. Кроме того, НК-клетки обладают способностью секретировать ряд цитокинов, благодаря чему они участвуют в регуляции гуморального и клеточного иммунитета, а также гемопоэза, контролируют рост и дифференцировку стволовых кроветворных клеток.

Уровень натуральных киллеров у пациенток обеих групп был значимо повышен. Так, при первичной форме ХГБ относительное и абсолютное количество CD16⁺ Fc-рецептор носящих лимфоцитов было в 1,5 раза больше, составляя $18,9 \pm 1,0\%$ против $12,1 \pm 0,9\%$ ($P < 0,001$) и $366,3 \pm 31,2/\text{мкл}$ против $240,0 \pm 20,5/\text{мкл}$ ($P < 0,001$) у здоровых беременных женщин. Наибольшее количество CD16⁺ лимфоцитов было зарегистрировано у больных рецидивирующей формой ХГБ, превышая анализируемый показатель в группе здоровых беременных в 1,9 раза ($P < 0,001$) относительно и в 2,6 раза в абсолютных значениях ($P < 0,0001$). Не исключается, что обнаруженные изменения обусловлены срывом процесса генерации натуральных клеток-киллеров в "зрелые" клеточные формы, что, возможно, связано с супрессирующим влиянием эндогенной интоксикации и молниеносным воспалительным процессом.

Работу В-системы иммунитета оценивали по количественному содержанию общего пула В-лимфоцитов - клеток с CD19⁺ фенотипом, которые являются основным клеточным субстратом гуморального иммунного ответа, вырабатывающим антитела, способные связывать и

нейтрализовать антигены, проникшие в организм. По уровню сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgA и IgM) также оценивалось функционирование гуморального иммунитета. Количество В-лимфоцитов с CD19+ фенотипом было достоверно повышено по сравнению с аналогичными показателями у здоровых беременных женщин: при рецидивирующей форме ХГБ в 3,0 раза, при первичной форме – в 1,7 раза ($P<0,05$; $P<0,01$, соответственно).

Одним из важных показателей функционирования иммунной системы организма являются иммуноглобулины сыворотки крови. Их уровень отражает биологическую способность клеток к специфическому ответу на внедрение антигена и определяет степень выраженности заболевания, а их динамический контроль позволяет оценить эффективность лечения. Анализ гуморального звена иммунитета у беременных с ХГБ представлен в таблице №2.

Таблица №2

Показатели гуморального иммунитета у беременных с холестатическим гепатозом, в зависимости от формы заболевания

Показатели	Контрольная группа (n=20)	ХГБ (n=24)	РХГБ (n=28)
IgG, мг%	1430,1±115,4	1680,1±96,3	2205,7±89,6***
IgA, мг%	160,5±14,3	271,4±15,3***	264,7±15,1***
IgM, мг%	157,1±11,7	215,1±18,7*	198,1±10,5*
IL-1α, пг/мл	180,1±17,1	230,8±53,1***	446,4±57***
IL-8, пг/мл	340,4±43,1	650,7±123,0***	950,2±121***

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (здоровых беременных) (* - $P<0,05$; ** - $P<0,01$; *** - $P<0,001$)

Из таблицы №2 видно, что уровень сывороточного иммуноглобулина IgG у беременных с ХГБ был достоверно выше в обеих группах обследования по сравнению с показателями в контроле. Так, в первичной форме ХГБ продукция IgG составила 1680,1±96,3 мг%, против 1430±115,4 мг

% у контрольной группы ($P > 0,05$), различаясь в 1,1 раза. У беременных в рецидивирующей форме ХГБ синтез IgG был выше в 1,5 раза ($P < 0,001$), составляя $2205,7 \pm 89,6$ мг%. IgG обладает сильными антивирусными, антибактериальными и опсонизирующими свойствами, а также способностью нейтрализовать токсины. Учитывая, что у части наших обследованных беременных (29, 55,7%) была диагностирована вирусная инфекция, повышение иммуноглобулина IgG было достоверным.

Содержание IgA в сыворотке периферической крови у пациенток с ХГБ в первичной форме составило $271,4 \pm 15,3$ мг%, в рецидивирующей - $264,7 \pm 15,1$ мг%, что было достоверно повышено в 1,6 раза по сравнению со значениями в контрольной группе ($160,5 \pm 14,3$ мг%, $P < 0,001$). IgA является главным иммуноглобулином систем секреторных антител слизистых оболочек верхних дыхательных путей, мочеполового и желудочно-кишечного тракта. У беременных с ХГБ часто наблюдается клиника заболевания верхних дыхательных путей и ЖКТ.

Концентрация IgM в сыворотке крови женщин, составляющих контрольную группу, в среднем была $157,1 \pm 11,7$ мг%, а у женщин с ХГБ наблюдалось достоверное повышение - до $215,1 \pm 18,7$ мг% в первичной форме и $198,1 \pm 10,5$ мг% в рецидивирующей форме заболевания ($P < 0,05$).

В последние годы повышенный интерес исследователей вызывает межклеточная регуляция функций с помощью медиаторов межклеточных взаимодействий – цитокинов. Нами изучена спонтанная продукция провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 (IL-1 α) и интерлейкина-8 (IL-8). Известно, что пусковым механизмом каскада межклеточных взаимодействий является IL-1 и IL-8, которые синтезируются в ответ на антигенное раздражение активированными макрофагами. IL-1 является одним из важнейших цитокинов, посредством которого осуществляется взаимосвязь между иммунной, нервной и эндокринной системами организма. Так, например, лихорадка имеет прямую корреляцию с повышенным

уровнем IL-1. Показано, что уровень секреции IL-1, с которого начинается каскад продукции иммунорегуляторных цитокинов, при физиологическом течении беременности изменяется в критические периоды развития плода. Так, отмечено снижение продукции IL-1 на 7-8 и 12-16-й неделях и увеличение на 18-25-й и 39-40-й неделях гестации. Не исключено, что IL-1 способствует развитию плода, стимулируя пролиферацию клеток, образующих плацентарный барьер. Эти данные свидетельствуют о важной роли клеток моноцитарно-макрофагального звена в динамической перестройке иммунной системы в течение беременности. Результаты наших исследований показали, что сывороточный уровень продукции IL-1 α клетками периферической крови у обследованных был достоверно выше уровня здоровых доноров в обеих группах больных по сравнению с данными контроля (таблица №2).

Причем, отмечена четкая тенденция связи клинической тяжести болезни с уровнем IL-1 α . Так, если в среднем в группе беременных с ХГБ в первичной форме продукция IL-1 α составляла $230,8 \pm 53,1$ пг/мл, т.е. превышала значения контроля практически в 1,2 раза ($P < 0,001$), то у беременных в рецидивирующей форме заболевания его синтез был повышен в 2,4 раза, что составило $446,4 \pm 57$ пг/мл ($P < 0,001$).

Индивидуальный анализ уровня IL-1 α в сыворотке крови показал, что экспрессия этого пептида превышала норму только у части обследованных больных 19 (79,1%) с ХГБ в первичной форме. У остальных пациентов в этой группе его продукция была либо в пределах нормативных значений, либо даже ниже параметров $M \pm 2\sigma$. У беременных с рецидивирующей формы ХГБ заболевания статистический ряд был более однородным, и индивидуальный синтез IL-1 α , как правило, был выше показателей группы здоровых. Так, например, у одной пациентки его уровень возрастал в 4 раза по сравнению со средними значениями контроля.

Спонтанная продукция ИЛ-8 превышает значения контроля в среднем в 2,7 раза и составляет $950,2 \pm 121$ пг/мл ($P < 0,001$) у больных с ХГБ в рецидивирующей форме заболевания, и практически в 1,9 раза - $650,7 \pm 123,0$ пг/мл ($P < 0,001$) – при ХГБ в первичной форме, при сравнении с данными физиологически протекающей беременности (340 ± 43 пг/мл). Необходимо отметить, что у всех больных наблюдался высокий уровень искомого цитокина, однако вариационный ряд не был однородным, и у 1/3 больных его продукция различалась на порядок. Выявлена отчетливая тенденция к повышению спонтанной продукции ИЛ-1 α и ИЛ-8 при более тяжелом течении ХГБ. Есть основания полагать, что повышенный уровень ИЛ-1 α больше связан с инфекционными процессами. Индивидуальный анализ уровня ИЛ-1 α с данными анамнеза в группе обследованных показал, что при повышенном синтезе ИЛ-1 α у всех больных в анамнезе были отмечены воспалительные процессы (ОРВИ, гепатиты, хламидиоз, цитомегаловирусная инфекция и т.д.).

Высокий уровень спонтанной продукции ИЛ-1 α и ИЛ-8 может свидетельствовать о значительной активации мононуклеарных фагоцитов – продуцентов провоспалительных цитокинов, которые играют важную роль в развитии иммунопатологических процессов. Полученные данные о снижении числа клеток, экспрессирующих зрелые маркеры Т-лимфоцитов с одновременным повышением ИЛ-1 α и ИЛ-8 являются отражением активности воспалительного процесса. Это, очевидно, свидетельствует о том, что в рецидивирующей форме ХГБ возрастает роль иммунного воспаления с привлечением специфически сенсibilизированных механизмов иммунных комплексов.

Анализ иммунологического дисбаланса показал наличие прямой корреляции с тяжестью патологического процесса и его рецидивирования, что указывает на существенную роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ХГБ. Цитокины ответственны за все последовательные этапы

развития адекватного ответа на внедрение патогена, обеспечение его локализации и удаления, а затем восстановления поврежденной структуры тканей, где бы ни развивалась воспалительная реакция. Однако чрезмерно высокий уровень IL-1 α указывает на возможность возникновения нежелательных иммунопатологических процессов, эндотоксикоза. Повышенный уровень IL-8 и IL-18 ассоциируется как с острым, так и с хроническим воспалением. Следовательно, при ХГБ сопровождается циркуляцией в крови провоспалительных цитокинов. Различия, выявляемые в продукции цитокинов, в зависимости от периода болезни и характера течения, свидетельствуют о важной роли цитокинового баланса в пато- и иммуногенезе заболевания.

Таким образом, проводя заключение этой главы, мы с уверенностью можем сказать, что развитие и рецидивирование ХГБ непосредственно связаны с острой или хронической инфекцией гепатобилиарной системы, возникшей на фоне и до беременности, в том числе вирусными гепатитами В и С, ЦМВ, ВПГ и различными соматическими заболеваниями. Рецидивирование ХГБ протекает аутосомно-доминантному типу, и заболевание наследуется в 3-х поколениях.

Выводы:

1. Проведенные нами иммунологические исследования показали, что развитие и рецидивирование ХГБ сопровождаются значительным количественным снижением в периферической крови общего пула Т-лимфоцитов (CD3⁺), иммунорегуляторных Т-субпопуляций: Т-хелперов/индукторов (CD4⁺) и Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺), а концентрация иммуноглобулинов G, A, M, содержание НК-клеток при этом существенно увеличиваются.
2. По мере рецидивирования ХГБ отмечен выраженный дисбаланс показателей клеточного и гуморального иммунитета, указывающий на напряжение функциональной системы иммунной защиты,

который проявился иммуносупрессией, угнетением числа цитотоксических Т-лимфоцитов, повышением количества В-клеток и натуральных киллеров и спонтанной продукцией IL-1 α и IL-8.

3. Выявленная направленность иммунных сдвигов и их выраженность указывают на важную патогенетическую роль иммунных механизмов в развитии первичной формы, прогрессировании и рецидивировании ХГБ.

Список литературы:

1. Бик-Мухаметова Я. И., Захаренкова Т. Н., Внутривнутрипеченочный холестаз беременных с неблагоприятным перинатальным исходом. Журнал. Проблемы здоровья и экологии. 2019 стр. 1-4
2. Внутривнутрипеченочный холестаз при беременности. Клинические рекомендации. 2020.
3. Волевач ЛВ Холестатический гепатоз беременных в практике врача первичного звена (факторы риска, клинико-биохимические характеристики, профилактика) Монография. Тамбов. С. 106., 2021 .
4. Министерство здравоохранения российской федерации. Клинические рекомендации «Внутривнутрипеченочный холестаз при беременности». 2019.С.62
5. Успенская Ю.Б., «Особенности клиники, диагностики и лечения заболеваний гепатобилиарной системы во время беременности» Автореферат докторской диссертации. Москва. 2019
6. Линева О.И., Романова Е.Ю., Константинов Д.Ю., Казакова А.В., Шатунова Е.П., Дуфинец И.Е. Внутривнутрипеченочный холестаз при беременности: предупреждение осложнений гестации. Российский вестник акушера-гинеколога. 2022;22(4):67-72.
7. ACOG Committee Opinion No. 764: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. Obstet Gynecol. 2019 Feb;133(2):e151-e155.

8. Batsry L, Zloto K, Kalter A, Baum M, Mazaki-Tovi S, Yinon Y. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin versus singleton pregnancies: is plurality associated with adverse outcomes? Arch. Gynecol. Obstet. 2019 Oct;300 (4):881-887. [PubMed]
9. Buch A.C., Patil A., Haldar N et al. Relation of Lymfocytesubsetsand cytokines in different grades of alcoholic cirrhosis. // J. of clinical and clin. 2019 – Vol. 13(1). – P. 8-11.
10. Chappell L.C., Bell J.L., Smith A., Linsell L., Juszczak E., Dixon P.H., et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2019; 394(10201): 849 - 60.
11. Review Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature Joanna Piechota 1 and Wojciech Jelski 2,* 1 2nd Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw, 00-315 Warsaw, Poland; Published: 6 May 2020

Авторы:

1. Матмуродова Н.Ш.– Врач акушер-гинеколог высшей категории Ургенчского городского родильного комплекса
2. Топхара Е.Н. – соискатель кафедры акушерства и гинекологии ЦРМКМП, врач неонатолог 2 - перинатального центра г. Ташкента.
3. Абдурахманова Б.Р.- Врач акушер-гинеколог Ургенчской городской мемориальной больницы
4. Ниязметов Р.Э. –д.м.н., профессор кафедра акушерство и гинекологии, центра развития профессиональной квалификации медицинских работников Узбекистана. Тел 909378084
5. Матякубов Б.Б. - доктор философии (PhD) по медицинским наукам, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии

Ургенчского филиала Ташкентский Медицинской Академии. Тел:
99941 5510