



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

12 (74) 2024

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

12 (74)

2024

ноябрь

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.11.2024, Accepted: 03.12.2024, Published: 10.12.2024

УДК 618.3-06:616.155.194-097

ПОКАЗАТЕЛИ ВРОЖДЁННОГО КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ С РЕЗУС-ИММУНИЗАЦИЕЙ

Г.У. Аширбекова <https://orcid.org/0009-0004-6994-0801>

У.У. Жабборов <https://orcid.org/0009-0007-4101-8769>

Х.М. Хатамов <https://orcid.org/0009-0008-5044-6737>

Республика Перинатал Маркази, Ўзбекистон, Тошкент, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси № 223-а +998 (71) 260-28-71 <https://rpc.uz/>

✓ Резюме

Данное исследование направлено на изучение изменений клеточного иммунитета у плодов с гемолитической болезнью при резус-иммунизации. В ходе исследования выявлено значительное снижение CD3+, CD4+ Т-хелперов и увеличение CD8+, CD16+ цитотоксических лимфоцитов во II и III триместрах. Снижение CD20+ В-лимфоцитов связано с нагрузкой на костный мозг. Полученные результаты свидетельствуют о том, что активность цитотоксического процесса может привести к иммунодефициту у плода.

Ключевые слова: резус-иммунизация, гемолитическая болезнь плода, Т-лимфоциты CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ В-лимфоциты, иммуно-регуляторный индекс, II, III-триместр.

INDICATORS OF INNATE CELL IMMUNITY IN HEMOLYTIC DISEASE OF THE FETAL IN PREGNANT WOMEN WITH Rh-IMMUNIZATION.

G.U. Ashirbekova <https://orcid.org/0009-0004-6994-0801>

U.U. Jabborov <https://orcid.org/0009-0007-4101-8769>

Kh.M. Khatamov <https://orcid.org/0009-0008-5044-6737>

Republican Perinatal Center, Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street
No. 223-a tel: +998 (71) 260-28-71 <https://rpc.uz/>

✓ Resume

This study investigates changes in cellular immunity in fetuses with hemolytic disease in the context of Rh sensitization during pregnancy. Significant decreases in CD3+ and CD4+ T-helper cells and increases in CD8+ and CD16+ cytotoxic lymphocytes were observed in the II and III trimesters. The reduction in CD20+ B-lymphocytes is associated with bone marrow insufficiency. The findings suggest that active cytotoxic processes may contribute to the development of severe immunodeficiency in the fetus.

Key words: Rh-immunization, hemolytic disease of the fetus, T-lymphocytes CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ B-lymphocytes, immunoregulatory index, II, III trimester.

HOMILADORLARDA REZUS-IMMUNIZATSIYA BILAN BOG'LIQ HOMILANING GEMOLITIK KASALLIGIDA TUG'MA HUYAYRAVIY IMMUNITET KO'RSATKICHLARI

G.U. Ashirbekova <https://orcid.org/0009-0004-6994-0801>

U.U. Jabborov <https://orcid.org/0009-0007-4101-8769>

Kh.M. Khatamov <https://orcid.org/0009-0008-5044-6737>

Respublika perinatal markazi, O'zbekiston, Toshkent, Yunusobod tumani, Bog'ishamol ko'chasi
No 223-a +998 (71) 260-28-71 <https://rpc.uz/>

✓ **Rezyume**

Ushbu tadqiqot homiladorlikda rezus-immunizatsiya sharoitida homilaning gemolitik kasalligida hujayraviiy immunitetning o'zgarishlarini o'rganishga qaratilgan. Tadqiqot davomida II va III-trimesterda CD3+, CD4+ T-xelplerlarning sezilarli pasayishi va CD8+, CD16+ sitotoksik limfotsitlarning ortishi aniqlangan. CD20+ B-limfotsitlarning pasayishi suyak iligi faoliyatining yetarli emasligi bilan bog'liq. Natijalar shuni ko'rsatadiki, sitotoksik jarayonning faolligi homila immun tizimining zaiflashishiga olib kelishi mumkin.

Kalit so'zlar: Rh-immunizatsiya, homilaning gemolitik kasalligi, T-limfotsitlar CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ B-limfotsitlar, immunoregulyatsion indeks, II, III trimestr.

Актуальность

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБПН) — тяжелое и потенциально смертельное заболевание, вызванное сенсибилизацией иммунной системы матери к антигенам эритроцитов плода. После сенсибилизации целью терапии становится только минимизация осложнений [1]. Текущим стандартом лечения является неинвазивный мониторинг анемии плода с помощью повторных ультразвуковых показаний пиковой систолической скорости средней мозговой артерии, которая при ГБПН увеличивается более чем в 1,5 раза от медианы (MoM) [2]. Если есть подозрение на гемолитическую анемию плода, то следующие шаги более инвазивны, это трансабдоминальный кордоцентез с последующей внутриматочной гемотрансфузией (BMT) [3,4]. В руках опытного специалиста BMT, как правило, является безопасной процедурой [5]. Однако некоторые состояния делают данную операцию более опасной, например, II-триместр беременности (до 24-недели) или иммунная водянка плода [6]. Согласно клиническим рекомендациям Общества медицины матери и плода (SMFM), последнее внутриматочная гемотрансфузия выполняется не позднее 34-недели беременности [7]. Если пиковая систолическая скорость средней мозговой артерии плода увеличивается после 35-недель беременности, то нужно рассматривать индукцию родов [8]. При гемолитической болезни плода увеличивается синтез иммуноглобулинов IgG и IgA, что естественно увеличивает количества циркулирующих иммунных комплексов, которые повреждают ткани [9]. Современные иммуномодулирующие подходы у беременных женщин с резус-иммунизацией эритроцитов включают плазмаферез или внутривенный иммуноглобулин [10,11]. Поэтому исходя выше указанного нами было решено изучить основные показатели врождённого клеточного иммунитета у плодов с гемолитической болезнью, в зависимости от срока гестации.

Целью исследования явилась оценка клеточных факторов иммунитета плода, таких как основные Т-лимфоциты CD3+, Т-хелперы CD4+, Т-супрессоры CD8+, Т-киллеры CD16+ и В-лимфоциты CD20+ а также определение иммуно-регуляторный индекса, то есть соотношение CD4+/CD8+ Т-лимфоцитов в пуповинной крови плодов с гемолитической болезнью, обусловленной резус-конфликтом у беременных.

Материал и методы исследования

Исследования проведены в РПЦ за 2024 год. Всего в исследованиях участвовали 40 беременных которые были разделены на 3 группы. 1-я группа 15 беременных с резус-иммунизацией во II-триместре, 2-я группа 15 беременных с резус-иммунизацией в III-триместре и 3-я группа контроля из 10 здоровых беременных II-триместре. Всем беременным после их согласия проводили трансабдоминальный кордоцентез для забора крови из вены пуповины плода.

Во II-триместре у беременных, нами использованы данные достоверного числа 10 плодов, которым был проведен трансабдоминальный кордоцентез с диагностической целью при подозрении на различные врождённые пороки развития (ВПР), но при этом эти аномалии не были подтверждены генетическим путём. Поэтому они и были приняты как за контрольную группу. В целях сопоставления результатов исследования в III-триместре у плодов, нами использованы литературные данные как контрольная группа, которые достаточно освещены.

Иммунологические методы исследования: Исследования иммунного статуса у плода в пуповинной крови проведены в лаборатории фундаментальной иммунологии Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Определение клеточного иммунитета включала

CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD16+/56+ и проводилась с использованием моноклональных антител компании BD (USA) методом проточной цитофлуориметрии (BD Accury C6).

Иммунорегуляторный индекс (ИРИ), который является соотношением количества CD4+Т-хелперов к количеству CD8+Т-лимфоцитов рассчитывался вручную. В норме ИРИ у здоровых детей и взрослых бывает выше единицы.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2018. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результат и обсуждение

Нами проведены исследования адаптивного или специфического клеточного иммунитета плода. Следовательно, в таблице-№1 представлены результаты исследования адаптивного клеточного иммунитета плода во II-триместре беременности.

Таблица-1.

ОСНОВНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ИММУНИТЕТА ПЛОДА НА II-ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ ($M \pm m$, %)

Параметры	Основная группа (n=20 плодов)	Контрольная группа (n=10 плодов)
CD3+, %	19,82±1,85 *	44,07±8,77
CD4+, %	16,92±1,08 *	38,12±2,23
CD8+, %	17,12±0,42 *	13,55±2,53
CD4+/CD8+, ИРИ	0,8±0,02 *	1,85±0,24
CD20+, %	8,65±0,55 *	15,35±3,71
CD16+/CD56+, %%	13,42±1,35 *	3,82±0,66

Примечание: * – достоверность различий с контрольной группой $p < 0,05$

Анализ показал, что среднее содержание CD3+Т-лимфоцитов составило 19,82±1,85% и было достоверно снижено в 2,23 раза по сравнению с данными значений группы контроля, а число CD4+Т-лимфоцитов хелперов составило 16,92±1,08% что также достоверно было снижено в 2,3 раза по сравнению с данными значений группой контроля.

Далее анализ показал, что число CD20+В-лимфоцитов у плодов были достоверно снижены в 2 раза по сравнению с данными значений контроля составил 8,65±0,55 %. Это свидетельствует не только о подавлении системного иммунитета плода, но и о нагрузки на костный мозг, который не в состоянии продуцировать достаточное количество В-лимфоцитов вследствие гемолиза.

Общее число Т-лимфоцитов цитотоксических клеток CD8+ у плодов были достоверно повышены по сравнению с данными значений контроля. Так, среднее содержание Т-цитотоксических лимфоцитов составило 17,12±0,42 %, что было в 1,3 раза выше контрольных значений. Анализ киллерной активности иммунитета плода показал, что число CD16+/56+ лимфоцитов было достоверно повышено в 3,6 раз по сравнению с контрольной группой и среднее содержание данных клеток составило 13,42±1,35 %.

Существенное значение при патологиях имеет иммунорегуляторный индекс (ИРИ), который является соотношением количества CD4+Т-хелперов к количеству CD8+Т-лимфоцитов. В норме ИРИ у здоровых детей и взрослых бывает выше единицы. Среднее содержание ИРИ составило 0,8±0,02, что в 2,4 раза ниже контрольных значений и это подавление ИРИ отражает сформировавшийся клеточный иммунодефицит.

Нами проведены исследования пуповинной крови из вены плода с гемолитической болезнью также в третьем триместре, то есть в сроке от 29 до 34х недель у беременных с резус-

иммунизацией. Ниже представлены результаты исследования клеточного иммунитета плода в таблице-№2.

Таблица-2.

ОСНОВНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ИММУНИТЕТА ПЛОДА В III-ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ (M±m, %)

Параметры	Основная группа (n=20 плодов)	Нормативные данные
CD3+, %	23,86±1,45 *	49,25±5,36
CD4+, %	23,84±1,55 *	35,33±4,15
CD8+, %	24,55±1,44 *	17,58±3,22
CD4+/CD8+, ИРИ	0,91±0,04 *	1,68±0,34
CD20+, %	9,55±2,26 *	13,55±2,16
CD16+/CD56+, %%	18,77±1,64 *	9,29±1,55

Примечание: * – достоверность различий с контрольной группой $p < 0,05$

Анализ результатов показал, что число CD3+Т-лимфоцитов в основной группе были достоверно снижены в 2,1 раз по сравнению с данными значений контроля. Так, среднее содержание Т-лимфоцитов составило 23,86±1,45%, что свидетельствует о подавлении клеточного иммунитета за счет снижения общего пула Т-лимфоцитов. Число Т-лимфоцитов хелперов/индукторов CD4+ были также достоверно снижены в 1,5 раз по сравнению с нормативными данными. Так, среднее содержание Т-лимфоцитов хелперов/индукторов составило 23,84±1,55%, что свидетельствует не только о снижении пролиферации Т-лимфоцитов, но также и на сниженный иммунный ответ иммунитета плода на различные антигены. CD4+Т-клеточный ответ является важным механизмом защиты организма. Количество В-лимфоцитов CD20+ были достоверно снижены по сравнению с нормативными данными почти в 1,4 раза. Так, среднее содержание В-лимфоцитов составило 9,55±2,26 %. Среднее содержание ИРИ составило 0,91±0,04, что в 1,9 раза ниже контрольных значений, что отражает клеточный иммунодефицит.

Показатели CD8+Т-лимфоцитов, цитотоксических клеток были достоверно повышены в 1,4 раза по сравнению с нормативными данными и среднее содержание Т-цитотоксических лимфоцитов составило 24,55±1,44%. Анализ киллерной активности иммунитета плода показал, что число киллерных лимфоцитов CD16+/56+ были достоверно повышены в 2 раза по сравнению с данными нормативных значений и среднее содержание киллерных клеток составило 18,77±1,64 %. Известно, что естественные киллерные клетки (ЕКК) являются третьей популяцией лимфоцитов, обеспечивающих поддержание генетического гомеостаза, которые фенотипически и функционально существенно отличаются от Т- и В-лимфоцитов. ЕКК относятся к категории основных эффекторов естественного или врожденного иммунитета, которые способны лизировать клетки-мишени или осуществлять антитело зависимую клеточную цитотоксичность.

Выводы

1. При гемолитической болезни независимо от триместра беременности снижается синтез как общего числа Т-лимфоцитов CD3+, так и Т-хелперов CD4+ у плодов что естественно способствует также снижению В-лимфоцитов CD20+, которые являются результатом иммунологического ответа плода.

2. Высокие показатели как цитотоксических клеток CD8+ Т-лимфоцитов, так и Т-киллеров CD16+ являются доказательством того, что в организме плода цитотоксический процесс активен как во II так и в III-триместре и может отразиться формированием глубокого иммунодефицита у плода.

3. Подавление иммуно-регуляторного индекса (ИРИ) у плодов по сравнению контрольной группой обусловлено снижением Т-хелперов и повышением Т-цитотоксических лимфоцитов. Снижение ИРИ является важным критерием глубины Т-клеточного иммунодефицитного состояния плода при гемолитической болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. de Winter DP, Kaminski A, Tjoa ML, Oepkes D: Hemolytic disease of the fetus and newborn: systematic literature review of the antenatal landscape. //BMC Pregnancy Childbirth. 2023;23:12. 10.1186/s12884-022-05329-z
2. Lakhwani S, Machado P, Pecos P, Coloma M, Rebollo S, Raya JM: Kell hemolytic disease of the fetus. Combination treatment with plasmapheresis and intrauterine blood transfusion. //Transfus Apher Sci. 2011;45:9-11. 10.1016/j.transci. 2011.06.014
3. Ghidini A: Fetal Blood Sampling. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA; 2022.
4. Moise Jr KJ: Intrauterine fetal transfusion of red cells. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA; 2023.
5. Zwiers C, Lindenburg IT, Klumper FJ, de Haas M, Oepkes D, Van Kamp IL: Complications of intrauterine intravascular blood transfusion: lessons learned after 1678 procedures. //Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;50:180-6. 10.1002/uog.17319
6. Nwogu LC, Moise KJ Jr, Klein KL, Tint H, Castillo B, Bai Y: Successful management of severe red blood cell alloimmunization in pregnancy with a combination of therapeutic plasma exchange, intravenous immune globulin, and intrauterine transfusion. //Transfusion. 2018;58:677-84. 10.1111/trf.14453
7. G. Mari, M.E. Norton, J. Stone, V. Berghella, A.C. Sciscione, D. Tate, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia–diagnosis and management. //Am J Obstet Gynecol 2015;212:697-710.
8. I.M.C. Ree, E. Lopriore, C. Zwiers, S. Böhringer, M.W.M. Janssen, D. Oepkes, et al. Suppression of compensatory erythropoiesis in hemolytic disease of the fetus and newborn due to intrauterine transfusions. //Am J Obstet Gynecol, 2020;223:119.
9. Жабборов У.У., Расуль-Заде Ю.Г., Исмаилова А.А. «Гуморальные факторы иммунитета у плода с гемолитической болезнью при резус-иммунизации», //Журнал теоретической и клинической медицины 2020;4(307):121-124.
10. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2015; pp.146-151.
11. M. Wind, A. Gaasbeek, L.E.M. Oosten, T.J. Rabelink, J.M.M. van Lith, M. Sueters, et al. Therapeutic plasma exchange in pregnancy: a literature review //Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021;260:29-36.

Поступила 20.11.2024