



## ASSESSMENT OF THE STATE OF CELLULAR IMMUNITY IN PREGNANT WOMEN WITH PRIMARY AND RECURRENT FORMS OF CHOLESTATIC HEPATOSIS

Abdurahmanova B.R.

Matmurodova N.Sh.

Tophara Ye.N.

Niyazmetov R.E.

Kulmatov G'.O.

(Center for the development of professional qualifications of medical workers, department of obstetrics and gynecology, Uzbekistan)  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.12770651>

### ARTICLE INFO

Received: 12<sup>th</sup> July 2024

Accepted: 17<sup>th</sup> July 2024

Online: 18<sup>th</sup> July 2024

### KEYWORDS

Cellular immunity,  
humoral immunity,  
cytokines, cholestasis in  
pregnancy.

### ABSTRACT

*This article presents the results of studying cellular immunity 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 indicators of cellular and humoral immunity is noted, indicating strain on the functional immune defense system. This manifests as immunosuppression, suppression of cytotoxic T lymphocyte numbers, increased numbers of B cells, and natural killers.*

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КЛЕТЧНОГО ИММУНИТЕТА У БЕРЕМЕННЫХ С ПЕРВИЧНОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ФОРМАМИ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОГО ГЕПАТОЗА

Абдурахманова Б.Р.

Матмуродова N.Sh.

Топҳара Е.Н.

Ниязметов Р.Э.

Кулматов Г.О.

(Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, кафедра акушерства и гинекологии, Узбекистан)  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.12770651>

### ARTICLE INFO

Received: 12<sup>th</sup> July 2024

Accepted: 17<sup>th</sup> July 2024

Online: 18<sup>th</sup> July 2024

### KEYWORDS

Клеточный,  
гуморальный  
иммунитет, цитокины,  
холестаза беременных.

### ABSTRACT

*В данной статье представлены результаты исследования клеточного иммунитета 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*



**Актуальность проблемы:** Холестатический гепатоз беременных (ХГБ) является наиболее частым осложнением со стороны печени во время беременности. Причины возникновения ХГБ, механизмы его развития, рецидивирование при последующих беременностях и перинатальные осложнения до конца не изучены. Имеются научные данные, указывающие на то, что основой развития данной патологии являются гормональный дисбаланс, наследственная предрасположенность, нарушение адаптационных процессов в организме беременной женщины и перенесенные заболевания гепатобилиарной системы до и во время беременности, однако они не полностью раскрывают механизмы развития первичной и рецидивирующей форм ХГБ у беременных [2,10].

В мире уделено особое внимание 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 снижается, однако по данным экспертов ВОЗ частота заболеваемости остается высокой [7,9].

В Европе около 20% женщин фертильного возраста страдают патологиями печени и желчевыводящих путей, что на 4–7 раз чаще, чем у мужчин. У большинства из них во время беременности развивается дисфункция печени и желчевыводящих путей, что способствует развитию ХГБ и его рецидивированию в последующих беременностях. Существует мнение о том, что тяжелые формы ХГБ связаны с высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью, которая варьируется от 1,5% до 35,0%, а при рецидивирующей форме холестатического гепатоза - еще выше. О частоте рецидива данной патологии при последующих беременностях нет единого мнения, но она может достигать высоких значений [4,8].

В научных исследованиях Линева О.И., (2022); Я. И. Бик-Мухаметова, Т. Н. Захаренкова (2019) отмечается, что ХГБ имеет сложный многофакторный патогенез, однако механизмы нарушения иммунной системы, иммуногенез, включая роль интерлейкинов (IL-1 и IL-8) в развитии рецидивирующей формы ХГБ, до конца не изучены [1,6,9].

**Целью исследования** является изучение клеточного иммунитета у беременных с первичной и рецидивирующей формами холестатического гепатоза.

**Материалы и методы исследования:** Проведено изучение показателей клеточного иммунитета у 52 беременных с ХГБ, включая 24 с первичной и 28 с рецидивирующей формами болезни на сроках 26-32 недель гестации. В качестве контроля использовались нормативные данные, установленные Институтом



Иммунологии для аналогичных сроков беременности. Сбор материала проводился с 2021 по 2023 годы в двух перинатальных центрах республики Узбекистан.

**Результаты исследования:** Иммунологические аспекты развития рецидивирующей формы холестатического гепатоза у беременных остаются предметом внимания в научных исследованиях. Были выявлены значительные изменения в иммунном статусе и уровне провоспалительных цитокинов у беременных с этим состоянием. Исследования клеточных 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 звена иммунной системы у беременных с холестатическим гепатозом. Проведено изучение показателей иммунного статуса и уровня провоспалительных цитокинов у 52 беременных с ХГБ, включая 24 с первичной и 28 с рецидивирующей формами болезни на сроках 26-32 недель гестации. Контрольные данные были взяты из нормативных показателей, установленных в Институте Иммунологии для аналогичных сроков беременности. Иммунологические исследования показали, что у беременных с ХГБ наблюдаются значительные изменения во всех аспектах иммунитета, и результаты анализа иммунофенотипа основных клеточных параметров представлены в таблице №1.

Таблица №1.

Иммунофенотип клеточных параметров иммунитета у беременных с ХГБ

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 фенотипом CD3+ 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 также показал значимое снижение общей популяции клеток с маркерами CD3+ 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. Клеточные реакции, направленные на отторжение плода, препятствуют усилению активности супрессорных лимфоцитов и появление «блокирующих антител». 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, которое составляет  $31,8 \pm 0,3\%$  против  $38,4 \pm 0,4\%$  в группе контроля ( $P < 0,01$ ). Лимфоциты с маркерами CD4+, 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±5,6/мкл в рецидивирующей форме ХГБ, 320,6±7,6/мкл при первичной форме, по сравнению с аналогичным значением у здоровых - 398,9±31,0/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 с 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±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 сенсбилизации. 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±1,0% против 12,1±0,9% (P<0,001) и 366,3±31,2/мкл против 240,0±20,5/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<0,001). 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.

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.

### **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+).
2. По мере рецидивирования ХГБ отмечен выраженный дисбаланс показателей клеточного иммунитета, указывающий на напряжение функциональной системы иммунной защиты, проявившийся иммуносупрессией и угнетением числа цитотоксических Т-лимфоцитов.
3. Выявленная направленность иммунных сдвигов и их выраженность указывают на важную патогенетическую роль иммунных механизмов в развитии первичной формы, прогрессировании и рецидивировании ХГБ.

### **References:**

1. Абдурахманова Б., Топхара Е., Матмуродова Н., Кулматов Г., Ниязметов Р., & Матякубов Б. (2024). Характеристика клинического течения и лабораторных изменений при легкой степени рецидивирующей формы внутрипеченочного холестаза беременности. Евразийский журнал медицинских и естественных наук, 4(6), 56–65. извлечено от <https://in-academy.uz/index.php/EJMNS/article/view/33463>
2. Бик-Мухаметова Я.И., Захаренкова Т.Н. Внутрипеченочный холестаз беременных с неблагоприятным перинатальным исходом. Журнал Проблемы здоровья и экологии. 2019, стр. 1-4.
3. Волевач Л.В. Холестатический гепатоз беременных в практике врача первичного звена (факторы риска, клинико-биохимические характеристики, профилактика). Монография. Тамбов, 2021, с. 106.
4. Козлов П.В., Самсонова И.В. Внутрипеченочный холестаз беременных. РМЖ Мать и дитя. 2019;2(4):274-279.
5. Линева О.И., Романова Е.Ю., Константинов Д.Ю., Казакова А.В., Шатунова Е.П., Дуфинец И.Е. Внутрипеченочный холестаз при беременности: предупреждение осложнений гестации. Российский вестник акушера-гинеколога. 2022;22(4):67-72.
6. Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ). Клинические рекомендации. «Внутрипеченочный холестаз при беременности». М., 2020;46.
7. Успенская Ю.Б. Особенности клиники, диагностики и лечения заболеваний гепатобилиарной системы во время беременности. Автореферат докторской диссертации. Москва, 2019.
8. ACOG Committee Opinion No. 764: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. Obstet Gynecol. 2019 Feb;133(2):e151-e155.



9. 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]
10. Buch A.C., Patil A., Haldar N. et al. Relation of Lymphocyte subsets and cytokines in different grades of alcoholic cirrhosis. *J. of clinical and clin.* 2019 – Vol. 13(1). – P. 8-11.
11. 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.
12. Piechota J., Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. 2nd Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw, 00-315 Warsaw, Poland. Published: 6 May 2020.