

РОЛЬ КОМПЛЕКСНОЙ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ ИММУННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА РАННИХ ЭТАПАХ БЕРЕМЕННОСТИ

Мухитдинова К.О., Алейник В.А., Нажмутдинова Д.К., Бабич С.М.
Андижанский филиал института иммунологии и геномики человека АН РУз,
Андижанский государственный медицинский институт,
Ташкентский государственный медицинский университет

XULOSA

Dolzarbli. Genital infeksiyalar fonida yuqori yallig'lanish oldi immunitet reaksiyasi erta spontan homila tushishining ehtimolini oshiradigan muhim omil hisoblanadi.

Maqsad. Asoratlangan akusherlik anamnezga ega bo'lgan ayollarda immunologic ko'rsatkichlar dinamikasiga antibiotiklar, kontrikal va kleksanni o'z ichiga olgan kengqamrovli pregravidar davolanishning ta'sirini o'rganish.

Material va usullar. Takroriy homila tushishi va genital infeksiyalari mavjud bo'lgan 51 ayol tekshirildi. Kontrikal, kleksan va antibiotiklar bilan mono- va kombinatsiyalangan terapiya sxemalari qo'llanildi.

Natijalar. Antibiotiklar bilan monoterapiya yoki faqat kontrikal va kleksan kompleksidan foydalanish haddan tashqari yallig'lanish faolligining pasayishiga olib kelmadi va erta homiladorlik natijalarini yaxshilashga yordam bermadi. Maksimal samaradorlikka antibiotiklarni kontrikal va kleksan bilan birgalikda qo'llash orqali erishildi, bu immunitet gomeostazini tiklash va homiladorlikning dastlabki davrlarining qulay kechishida muhim o'rin tutadi.

Xulosa. Antibiotiklar, kontrikal va kleksan kombinatsiyasi ortiqcha yallig'lanish reaksiyasini pasaytirish va homilaning erta yo'qolishini oldini olishda samarali.

Kalit so'zlar: homiladorlik, jinsiy a'zolar infeksiyalari, yallig'lanish reaksiyasi, homila tushishi, antibiotiklar, kontrikal, kleksan.

Повышенный риск преждевременных родов определяется не только наличием генитальных инфекций, но и степенью иммунного ответа организма на их присутствие. Влияние инфекций на ранние сроки беременности остаётся дискуссионным: одни исследования указывают на увеличение риска выкидыша, другие не подтверждают этой связи [3,5]. При наличии инфекций выявлено повышение уровней IL-6 и TNF-α у женщин с рецидивирующими самопроизвольными абортами по сравнению с контролем, а также роль *U. urealyticum* и *M. hominis* в индукции воспалительной реакции и рецидивов потери беременности [2].

SUMMARY

Relevance. A significant pro-inflammatory immune response in the presence of genital infections is an important factor contributing to an increased risk of early spontaneous abortions.

The aim of the study was to assess the effect of complex pre-gravidary therapy, including antibiotics, Contrykal and Clexane, on the dynamics of immunological parameters in women with complicated obstetric history.

Materials and methods. The study included 51 women with a history of early spontaneous miscarriages and confirmed genital infections, who received both antibiotic monotherapy and combination therapy with Contrykal and Clexane.

Results. Monotherapy with antibiotics or administration of Contrykal in combination with Clexane failed to sufficiently suppress excessive inflammatory activity and did not improve the progression of early pregnancy. The highest efficacy was observed with combination therapy involving antibiotics together with Contrykal and Clexane, which contributed to the restoration of immune homeostasis and supported favorable outcomes in the early gestational period.

Conclusion. The combination of antibiotics with Contrykal and Clexane is effective in reducing the pro-inflammatory response and preventing early reproductive losses.

Keywords: pregnancy, genital infections, pro-inflammatory response, miscarriage, antibiotics, Contrykal, Clexane.

Воспаление является ключевым механизмом как в развитии осложнений беременности (преждевременные роды, повторные выкидыши, неудачная имплантация, преэклампсия), так и в обеспечении нормальных процессов овуляции, имплантации, плацентации и родов. Иммунный ответ в репродукции связан с динамикой клеток, секрецией цитокинов и хемокинов, активацией инфламмасом, что открывает перспективы для разработки новых терапевтических подходов [7]. Антибактериальная терапия не всегда эффективна при преждевременных родах [4]. Показано, что апротинин и гепарин снижают уровень IL-6, повышают секрецию IL-10 [6], а их комбинация

рованное применение уменьшает активацию комплемента, коагуляции и фибринолиза [1].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить воздействие комплексной прегравидарной терапии, включающей антибактериальные препараты, контрикал и гепарин, на динамику иммунологических маркёров крови в ранние сроки гестации у женщин с привычным невынашиванием.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 51 женщин репродуктивного возраста с верифицированными генитальными инфекциями, выраженной провоспалительной иммунной реакцией и анамнезом привычных самопроизвольных выкидышей на сроках менее 12 недель. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом Министерства здравоохранения республики Узбекистан. От всех участниц получено информированное письменное согласие на участие.

Пациентки были распределены на 4 группы по различию схем прегравидарной терапии: группа 1 – контрольная (15 женщин (без спейтера)); группа 2 – 13 женщин, которым назначались антибактериальные препараты (кларитромицин и доксициклин - 2р/сут, 15 дней); группа 3 – 11 пациенток, получавших ингибитор протеаз контрикал (10000 ЕД/сут в/в в стандартном растворителе 1:2) в сочетании с низкомолекулярным гепарином-клексан (20 мг/сут п/к, 15 дней) под контролем коагулограммы; группа 4 – 12 женщин, которым проводилась терапия: контрикал (10000 ЕД/сут в/в), клексан (20 мг/сут п/к, 15 дней) и антибактериальные препараты (кларитромицин и доксициклин - 2р/сут, 15 дней).

Иммунологические показатели исследовали до беременности, а также на 6-й и 12-й неделях гестации. Концентрации цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-10) определялись методом ИФА (наборы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия)), уровень TGF- β 1 - с помощью тест-систем DRG (Германия). Ингибиторы протеаз – α -1-антитрипсин и α -2-макроглобулин – с применением тест-систем Sentinel (Италия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных показал, что до гестации средний уровень ФНО- α у контрольной 1-й группы составлял $19,5 \pm 2,1$ пг/мл. Уже на 6-й неделе гестации в этой группе наблюдалось достоверное увеличение показателя до $38,8 \pm 4,3$ пг/мл ($P < 0,001$), а к 12-й неделе – до $48,1 \pm 5,1$ пг/мл ($P < 0,001$) по сравнению с исходными значениями; различия между 6-й и 12-й неделями были статистически незначимыми. Во 2-й группе исходный уровень ФНО- α ($21,1 \pm 2,4$ пг/мл) существенно не отличался от показателей контрольной. Отмечалось значительное повышение концентрации цитокина на 6-й ($34,3 \pm 3,5$ пг/мл ($P < 0,001$)) и 12-й ($42,5 \pm 4,4$ пг/мл ($P < 0,001$)) неделях беременности - не существенно ниже значений 1-й группы. В 3-й группе, ФНО- α до беременности составлял - $18,3 \pm 1,9$ пг/мл, также $31,7 \pm 3,3$ пг/мл ($P < 0,001$) на 6-й

неделе и $42,5 \pm 4,4$ пг/мл ($P < 0,001$) на 12-й неделе, при этом различия с группами 1 и 2 были статистически незначимыми. У женщин 4-й группы исходное значение ФНО- α ($16,5 \pm 1,7$ пг/мл) также не имело существенных различий с другими группами. Однако прегравидарная терапия, включавшая комбинацию контрикал + клексан и антибиотики, вызывала лишь незначительное повышение уровня цитокина: до $18,9 \pm 2,1$ пг/мл ($P > 0,05$) на 6-й неделе и до $21,8 \pm 2,3$ пг/мл ($P > 0,05$) на 12-й неделе беременности. Эти значения были достоверно ниже, чем в группах 1–3 (рис.).

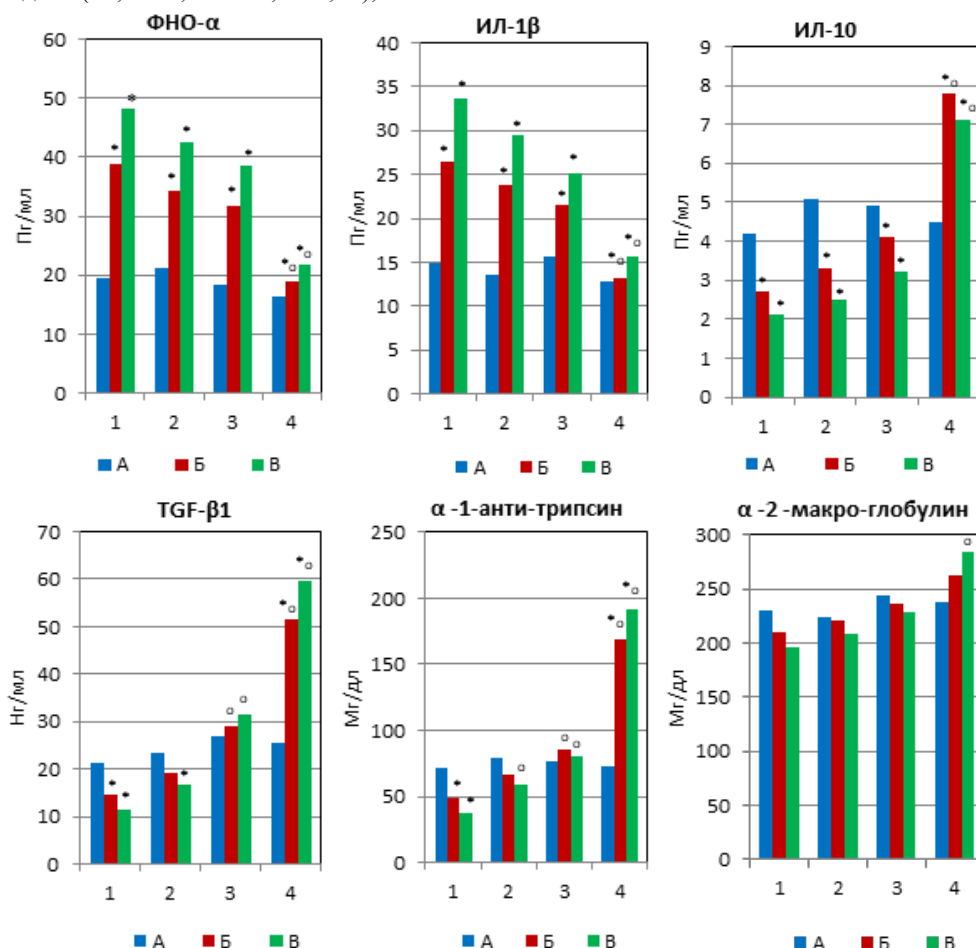
Анализ концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в период до беременности показал отсутствие статистически значимых различий между четырьмя изучаемыми группами, что коррелирует с данными, полученными для ФНО- α . В контрольной группе отмечалось достоверное повышение концентрации ИЛ-1 β , которое к 12-й неделе беременности увеличивалось ещё больше. Сходная динамика наблюдалась во 2-й и 3-й группах. В противоположность этому, в 4-й группе уровень ИЛ-1 β на 6-й и 12-й неделях гестации был значительно ниже по сравнению с первыми тремя группами, что соответствует выявленной ранее тенденции к снижению концентрации ФНО- α (см. рис.).

До наступления беременности уровень ИЛ-10, аналогично показателям ФНО- α и ИЛ-1 β , не демонстрировал значимых различий между всеми четырьмя группами (рис.). В 1-й группе, по сравнению с исходным уровнем ($4,2 \pm 0,5$ пг/мл), уже на 6-й неделе беременности отмечалось достоверное снижение ИЛ-10 до $2,7 \pm 0,4$ пг/мл ($P < 0,05$), а к 12-й неделе – до $2,1 \pm 0,3$ пг/мл ($P < 0,01$). Сходная динамика наблюдалась во 2-й группе (антибиотики): от $5,1 \pm 0,4$ пг/мл до $3,3 \pm 0,3$ пг/мл (6-я неделя - $P < 0,01$) и до $2,5 \pm 0,3$ пг/мл (12-я неделя - $P < 0,01$). При этом значения во 2-й группе на обоих сроках были незначительно выше, чем в 1-й группе. В 3-й группе (комплекс контрикал + клексан) на 6-й неделе беременности наблюдалось недостоверное снижение ИЛ-10 до $4,1 \pm 0,6$ пг/мл ($P > 0,05$), а на 12-й неделе – достоверное снижение до $3,2 \pm 0,4$ пг/мл ($P < 0,05$). Показатели в этой группе также оставались немного выше, чем в 1-й и 2-й. Наиболее выраженный положительный эффект отмечался в 4-й группе (комплекс контрикал + клексан + антибиотики), где уровень ИЛ-10 достоверно возрастал: до $7,8 \pm 0,8$ пг/мл на 6-й неделе и $7,1 \pm 0,7$ пг/мл на 12-й неделе беременности ($P < 0,01$ для обоих сроков), что существенно превышало показатели остальных групп (рис.).

Анализ полученных данных по уровню TGF- β 1 показал, что до наступления беременности значимых различий между всеми четырьмя исследуемыми группами, как и по другим изучаемым показателям, не наблюдалось (рис.). У женщин 1-й группы TGF- β 1 до гестации составлял - $21,3 \pm 1,9$ нг/мл, затем значительно снижался к 6-й неделе беременности – до $14,5 \pm 1,7$ нг/мл ($P < 0,05$), а к 12-й неделе – до $11,4 \pm 1,5$

нг/мл ($P < 0,01$). Схожая динамика выявлена у пациенток 2-й группы, получавших антибиотикотерапию: при исходном значении $23,6 \pm 2,2$ нг/мл на 6-й неделе наблюдалось недостоверное снижение до $19,3 \pm 2,2$ нг/мл ($P > 0,05$), а к 12-й неделе – до $16,7 \pm 1,8$ нг/мл ($P < 0,05$) (при этом данные на всех этапах оставались несколько выше значений 1-й группы) (рис.). В 3-й группе наблюдалась иная тенденция – умеренное, статистически недостоверное увеличение TGF- $\beta 1$ как на 6-й неделе ($29,2 \pm 3,1$ нг/мл, $P > 0,05$), так и на

12-й неделе ($31,4 \pm 3,3$ нг/мл, $P > 0,05$) беременности. Тем не менее, оба этих значения достоверно превышали показатели 1-й и 2-й групп (рис.). В 4-й группе уровень TGF- $\beta 1$ до гестации был – $25,4 \pm 6,3$ пг/мл, к 6-й неделе беременности концентрация увеличилась более чем вдвое ($51,5 \pm 5,3$ пг/мл, $P < 0,001$), а к 12-й неделе возросла до $59,7 \pm 6,1$ пг/мл ($P < 0,001$). Этот прирост был статистически значимо выше аналогичных показателей во всех остальных группах (рис.).



Динамика уровней провоспалительных (ФНО-α, ИЛ-1β) и противовоспалительных (ИЛ-10) интерлейкинов, TGF-β1, а также ингибиторов протеаз в крови у женщин исследуемых групп.

Примечание: А - до беременности; Б - 6 неделя беременности; В - 12 неделя беременности. 1 - контрольная; 2 - женщины, получавшие прегравидарно антибиотики; 3 - женщины, получавшие прегравидарно комплекс контрикал/клексан; 4 - женщины, получавшие прегравидарно антибиотики в комбинации с контрикалом и клексаном.

*- достоверное отличие от показателей до беременности.

о - достоверное отличие от показателей 4-й группы.

Анализ концентрации α-1-антитрипсина показал, что до беременности значимых различий между четырьмя группами выявлено не было (рисунок). У контрольной группы наблюдалось статистически значимое, по сравнению с показателем до гестации ($71 \pm 8,0$ мг/дл), снижение уровня α-1-антитрипсина на 6-й ($49 \pm 5,2$ мг/дл; $p < 0,05$) и более выраженное – на 12-й ($38 \pm 4,1$ мг/дл; $p < 0,01$) неделях беременности. Во второй группе содержание α-1-антитрипсина

на 6-й неделе составляло $67 \pm 6,9$ мг/дл ($p > 0,1$), а на 12-й – $59 \pm 6,2$ мг/дл ($p > 0,05$), что отражало тенденцию к снижению относительно исходного значения ($79 \pm 8,2$ мг/дл), однако без статистической значимости. При этом на 6-й неделе разница с группой контроля была недостоверной, а на 12-й – статистически значимой. В третьей группе уровень α-1-антитрипсина на 6-й неделе составлял – $86 \pm 9,1$ мг/дл ($p > 0,5$), а на 12-й – $81 \pm 8,3$ мг/дл ($p > 0,5$), что не отличалось до

стоверно от значений до беременности ($76 \pm 7,8$ мг/дл). При этом на обоих сроках беременности показатели были достоверно выше, чем у женщин первой группы. Наиболее выраженные изменения отмечены в четвертой группе: до гестации - $73 \pm 7,2$ мг/дл, на 6-й неделе - $169 \pm 17,4$ мг/дл ($p < 0,001$) и на 12-й - $192 \pm 20,4$ мг/дл ($p < 0,001$). Эти данные были достоверно выше показателей всех остальных групп на соответствующих сроках (рис.).

До беременности уровень α -2-макроглобулина во всех группах существенно не различался. В группах 1, 2 и 3 отмечалось его недостоверное снижение (более выраженное на 12-й неделе), а в 4 группе - недостоверное повышение на 6-й и достоверное на 12-й неделе беременности.

Таким образом, концентраций ФНО- α и ИЛ-1 β во 2-й и 3-й группах на 6-й неделе значительное увеличивались с последующим нарастанием к 12-й неделе (по сравнению с данными до гестации), при этом лишь незначительно ниже значений группы - контроля. В 4-й группе уровни этих маркеров были статистически значительно ниже остальных групп, что отражает высокую эффективность комбинированного лечения. Концентрации ИЛ-10 во 2-й и 3-й достоверно снижались к 6-й и 12-й неделям беременности (сохраняясь выше значений группы - контроля). В то же время в 4-й группе - ИЛ-10 был значительно выше относительно всех групп (что свидетельствует о восстановлении противовоспалительного иммунного ответа при применении комплексной терапии). Уровни TGF- β 1 во 2-й группе демонстрировали умеренное повышение без достижения статистической значимости относительно 1-й группы; в 3-й группе наблюдалось незначительное повышение, которое при этом превосходило показатели первой группы. Максимальное и статистически значимое повышение TGF- β 1 отмечалось в 4-й группе, что подтверждает эффективность комбинированного подхода к лечению. По показателям α -1-антитрипсина во 2-й группе, относительно группы - контроля, выявлено недостоверное повышение на 6-й и достоверное - на 12-й неделях беременности. В 3-й группе значения этого показателя, как на 6-й, так и на 12-й неделе, были значительно выше контрольной группы. Концентрации α -1-антитрипсина 4-й группы достоверно превышали показатели всех остальных групп (что свидетельствует об эффективности предложенной лечебной схемы). α -2-макроглобулин во 2-й и 3-й группах был умеренно и недостоверно повышен, однако в 4-й группе уровни были выше исходных и достоверно превышали показатели 1-й группы на 12-й неделе, подтверждая преимущество комплексной терапии.

Монотерапия антибиотиками или использование только комплекса контрикал/клексан у женщин с привычным невынашиванием, наличием генитальных инфекций и выраженной воспалительной реакцией не обеспечивает полноценного восстановления иммунного статуса. Максимального терапевтическо-

го эффекта, нормализации иммунных показателей и снижению вероятности неблагоприятных исходов беременности удаётся достичь при комплексном применении антибиотиков вместе с ингибитором протеаз и низкомолекулярным гепарином.

ВЫВОДЫ

Женщины с генитальными инфекциями и выраженной провоспалительной реакцией имеют повышенный риск осложнённого течения ранних сроков беременности и самопроизвольных выкидышей. Использование монотерапии антибиотиками или комплекса контрикал/клексан не приводит к достаточному снижению воспалительной активности, не устраняет влияние инфекционных факторов и не улучшает прогноз беременности на ранних этапах. В то же время комплексное прегравидарное лечение, включающее антибиотики в комбинации с контрикалом и клексаном, эффективно способствует восстановлению иммунных процессов, уменьшает воздействие инфекций и обеспечивает более благоприятный исход беременности на начальном этапе гестации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baufreton C. et al. Heparin coating with aprotinin reduces blood activation during coronary artery operations // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1997. – Т. 63. – № 1. – С. 50–56.
2. Ma C., Du J., Dou Y., Chen R., Li Y., Zhao L., et al. The associations of genital mycoplasmas with female infertility and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Reproductive Sciences*. – 2021. – Т. 28. – № 12. – С. 1–19.
3. Mukhitdinova K.O., Aleynik V.A., Najmutdinova D.K. Alterations in DNA methylation of leukocytes in women experiencing early pregnancy loss and an overactive proinflammatory immune response // *Journal of Neonatal Surgery*. – 2025. – Т. 14. – № 5. – С. 526–530.
4. Li-Ling L., Jo-Ni H., Sz-Iuan S., Yu-Hui S., Wei-Chih C., Jenn-Jhy T. Efficacy of prophylactic antibiotics for preterm premature rupture of membranes: a systematic review and network meta-analysis // *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. – 2023. – Т. 5. – № 7. – С. 100978.
5. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K., Entrican G., Howie S. E., Horne A. W. The role of infection in miscarriage // *Human Reproduction Update*. – 2016. – Т. 22. – № 1. – С. 116–133.
6. Lindholm L., Tynngård N., Oldgren J., Ramström S. Impact of surface coating and systemic anticoagulants on hemostasis and inflammation in a human whole blood model // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Т. 14. – С. 1102427.
7. Negishi Y., Shima Y., Takeshita T., Morita R. Harmful and beneficial effects of inflammatory response on reproduction: sterile and pathogen-associated inflammation // *Immunological Medicine*. – 2021. – Т. 44. – № 2. – С. 98–115.