

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕГРАВИДАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ



Мухитдинова Камола Ойбековна, Алейник Владимир Алексеевич, Бабич Светлана Михайловна, Негматшаева Хабиба Набиевна, Ибрагимова Салтанат Рузиевна, Шокирова Садокат Мухаммадсолиевна
Андижанский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Андижан

ҲОМИЛАДОРЛИКНИНГ ДАСТЛАБКИ ДАВРИДА ПРЕГРАВИДАР ДАВОЛАШНИНГ ИММУНОЛОГИК КЎРСАТКИЧЛАРГА ТАЪСИРИ

Мухитдинова Камола Ойбековна, Алейник Владимир Алексеевич, Бабич Светлана Михайловна, Негматшаева Хабиба Набиевна, Ибрагимова Салтанат Рузиевна, Шокирова Садокат Мухаммадсолиевна
Андижон давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Андижон ш.

THE IMPACT OF COMPLEX PRIMING TREATMENT FOR IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN THE EARLY PERIODS OF PREGNANCY

Mukhitdinova Kamola Oybekovna, Aleinik Vladimir Alekseevich, Babich Svetlana Mikhailovna, Negmatshaeva Habiba Nabiyevna, Ibrahimova Saltanat Ruzyevna, Shokirova Sadokat Muhammadsolievna
Andijan State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Andijan

e-mail: kamosha.muhitdinova@mail.ru

Резюме. Ҳомиладорликнинг ноқулай кечиши ва абортларнинг ривожланиши баъзида генитал инфекция ва ҳаддан ташқари яллигланишга қарши иммунитет реакцияси билан юзага келади. Тадқиқотнинг мақсади: прегравидар комплекс (антибиотиклар + контрикал + гепарин) даволаш таъсирини ўрганиш. Материал ва усуллар. 12 ҳафтагача ҳомила тушиши қузатилган, генитал инфекциялари ва ҳаддан ташқари яллигланишга қарши иммунитетни бўлган 51 та аёл текширувдан ўтказилди. 4 та гуруҳ яратилди: 1 гуруҳга прегравидар даво олмаган 15 нафар аёл киритилди; 2-гуруҳ – прегравидар даво сифатида антибиотикларни олган 13 та аёл; 3-гуруҳ 11 нафар аёлдан иборат бўлиб, улар прегравидар равишида контрикал ва клексан қабул қилганлар; 4-гуруҳ таркибига кирувчи 12 та аёл прегравидар контрикал, клексан ва антибиотикларни қабул қилганлар. Натижалар. Алоҳида антибиотиклар ёки контрикал ва клексан комплекси ҳаддан ташқари яллигланишга қарши иммунитетни камайтирмади. Бироқ, уларнинг биргаликда қўлланилиши ҳаддан ташқари яллигланишга қарши иммунитетни камайитиришга ёрдам берди. Хулоса. Антибиотикларни контрикал ва клексан комплекси билан биргаликда қўллаш ҳаддан ташқари яллигланишга қарши иммунитетни ва юқумли омиллар таъсирини камайитиришга, шунингдек, эрта босқичларида ҳомиладорликнинг қулай кечишига ёрдам беради.

Калим сўзлар: ҳомиладорлик, жинсий инфекциялар, яллигланиш олди иммун жавоб, ҳомила тушиши, антибиотиклар, контрикал, клексан.

Abstract. An unfavorable course of pregnancy and the development of miscarriages sometimes occurs with genital infection and an excessive pro-inflammatory immune response. Objective: to study the effect of the pregravid complex (antibiotics + contrykal + heparin) on the immunological parameters of women with miscarriage in early pregnancy. Material and methods. The study involved 51 women with miscarriages before 12 weeks of gestation, genital infections and an excessive pro-inflammatory immune response. 4 groups were created: 1 group included 15 women without pre-conceptional treatment; group 2 - 13 women who received pregravid antibiotics; group 3 consisted of 11 women who received pregravidally contrykal and clexane; group 4 - 12 women who received pregravidally contrykal, clexane and antibiotics. Results. Antibiotics or a complex of contrykal and clexane did not reduce the excessive pro-inflammatory immune response. However, their combined use helped to reduce the excessive pro-inflammatory immune response. Conclusion. The combined use of antibiotics with a complex of contrykal and clexane helps to reduce the excessive pro-inflammatory immune response, reduce the influence of infectious factors and a favorable course of pregnancy in the early stages.

Key words: pregnancy, genital infections, pro-inflammatory immune response, miscarriages, antibiotics, contrykal, clexane.

Актуальность проблемы. Установлено, что не столько наличие самих бактерий, а степень реакции хозяина на присутствие генитальных инфекций может оказывать содействие повышению

му риску преждевременных родов. При этом воздействие инфекций на ранние сроки беременности, остается спорным вследствие того, что некоторые исследования подтверждают повышенный риск выкидыша, а другие не доказывают повышенного риска. Вследствие этого необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, действительно ли определенные инфекции повышают риск выкидыша [4].

В ряде исследований в присутствии генитальных инфекций показано влияние иммунных факторов на повышенный риск преждевременных родов. Подтверждением этого является то, что уровень экспрессии IL-6, TNF- α , в группе рецидивирующего самопроизвольного аборта был выше, чем таковые в контрольной группе. Кроме того установлено, что *U. urealyticum* и *M. hominis* могут повлиять на возникновение других бактериальных инфекций и могут стимулировать рецидивирующий самопроизвольный аборт и воспалительную реакцию [2, 6].

Воспаление может быть вызвано микробными причинами, а при репродукции воспалительные процессы играют важную роль в развитии многих осложнений беременности, таких как преждевременные роды, повторная потеря беременности, повторяющаяся неудачная имплантация и преэклампсия. В тоже время воспаление необходимо на протяжении всей нормальной беременности. Контролируемый воспалительный ответ необходим для успешной овуляции, имплантации и образования плаценты, сохранения полуаллогенного плода, защиты плода от внешних патогенов и, наконец, для родов. Воспаление при репродуктивных расстройствах включает сложную динамику иммунных ответов, связанных с кинетикой иммунных клеток, секрецией цитокинов и хемокинов и активацией инфламмасом. Более глубокое понимание воспаления во время репродукции может позволить разработать новые терапевтические подходы к этим осложнениям и обеспечить надлежащий контроль над течением беременности [8].

Антибиотики не всегда эффективны при лечении преждевременных родов [3], а исследования, проведенные с применением аprotинина и гепарина, содействуют восстановлению иммунных факторов, способствуя уменьшению IL-6 и увеличению высвобождения IL-10[5]. Кроме того доказано, что комбинированное применение аprotинина совместно с гепарином способствует снижению активации комплемента, коагуляции фибринолиза[1].

Цель исследования. Изучить влияние прегравидарного комплексного (антибиотики + контрикал + гепарин) лечения на динамику иммунологических показателей в крови женщин с отяго-

щенным акушерским анамнезом в ранние сроки беременности.

Материал и методы. В работе были обследованы 51 женщина, которые имели выкидыши сроком до 12 недель беременности, генитальные инфекции и обладали чрезмерной провоспалительной иммунной реакцией. Женщины были разделены на 4 группы: в 1 группу вошли 15 женщин без прегравидарного лечения; во 2 группу вошли 13 женщин, получавших прегравидарно антибиотики кларитромицин и доксициклин по 1 таблетке 2 раза в день в течение 15 дней; в 3 группу вошли 11 женщин, прегравидарно получавших ингибитор протеаз контрикал в дозе 10 тыс. ЕД, который вводился внутривенно в шприце при соотношении 1:2 со стандартным растворителем 1 раз в день и низкомолекулярный гепарин клексан в дозе 20 мг 1 раз в день в течение 15 дней под контролем протромбинового индекса; в 4 группу вошли 12 женщин, которые прегравидарно получали ингибитор протеаз контрикал в дозе 10 тыс. ЕД, в/в и низкомолекулярный гепарин клексан в дозе 20 мг 1 раз в день в течение 15 дней под контролем протромбинового индекса, а также антибиотики кларитромицин и доксициклин по 1 таблетке 2 раза в день в течение 15 дней.

В крови у женщин до беременности, на 6 и на 12 неделях беременности определяли методом ИФА: провоспалительные - интерлейкин-1 β (ИЛ-1) и фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), и противовоспалительный интерлейкин -10 (ИЛ-10) с применением тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» Россия, также трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF- β 1) с использованием тест-систем «DRG» Германия. Помимо этого определяли ингибиторы протеаз α -1-анти-трипсин и α -2-макроглобулин с использованием тест-систем «Sentinel» Италия.

Результаты и их обсуждение. Из полученных данных было установлено (рис. 1), что у женщин 2 группы, на 6 и 12 неделе беременности получавших прегравидарно антибиотики, результат ФНО- α был несущественно ниже таковых же результатов женщин 1 группы без лечения. Уровень этого же показателя у женщин получавших прегравидарно комплекс контрикал и клексан ФНО- α был на 6 и на 12 неделе беременности достоверно ниже таковых же результатов у женщин 1 и 2 групп. У женщин 4 группы показатель ФНО- α до беременности существенно не отличался от таковых результатов 1, 2, и 3 группы. Тем не менее применение в этой группе прегравидарно комплекса контрикал и клексан совместно с антибиотиками вызывало недостоверное увеличение ФНО- α , в сравнении с результатами до беременности и достоверно ниже таковых же результатов у женщин 1, 2 и 3 групп (рис. 1).

В результате исследования провоспалительного ИЛ-1 β в 1, 2, и 3 группах изменялся так же как ФНО- α , а в 4 группе применение прегравидарно комплекса контрикал и клексан совместно с антибиотиками аналогично изменению ФНО- α , показатель ИЛ-1 β у женщин на 6 неделе и на 12 неделе беременности находился достоверно ниже таковых же результатов женщин 1, 2 и 3 групп (рис. 1).

Показатель ИЛ-10 у женщин во 2 группе с применением антибиотиков, как на 6 неделе, так и на 12 неделе беременности были несущественно

выше таковых результатов 1 группы. У женщин 3 группы значения ИЛ-10, как на 6 неделе беременности, так и на 12 неделе беременности были незначительно выше подобных результатов 1 и 2 групп (рис. 1). В тоже время применение прегравидарно комплекса контрикал и клексан совместно с антибиотиками в 4 группе вызвало увеличение ИЛ-10 у женщин на 6 и на 12 неделе беременности. Это увеличение было достоверно выше подобных результатов женщин 1, 2 и 3 группы (рис. 1).

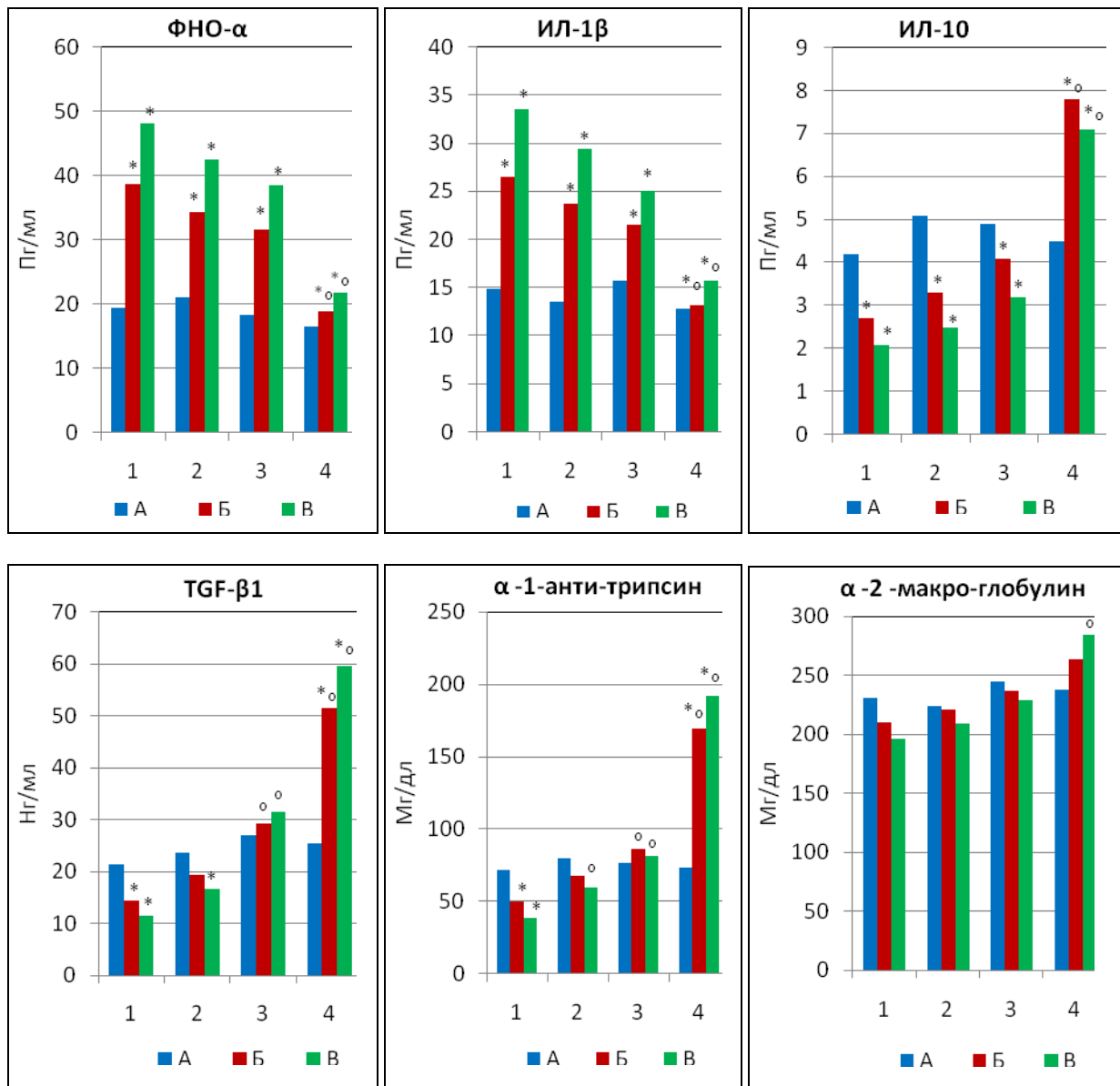


Рис. 1. Изменение показателей провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1 β), противовоспалительных (ИЛ-10) интерлейкинов, TGF- β 1 и ингибиторов протеаз в крови женщин обследованных групп.

Примечание: А - до беременности; Б - на 6 неделе беременности; В - на 12 неделе беременности. 1- женщины без прегравидарного лечения; 2 - женщины, получавшие прегравидарно антибиотики; 3 - женщины, получавшие прегравидарно (комплекс) контрикал + клексан; 4 - женщины, получавшие прегравидарно антибиотики + контрикал + клексан.

* - достоверно отличающиеся величины к показателям до беременности.

o - достоверно отличающиеся величины к показателям 4-й группы.

Из полученных данных исследования TGF- β 1 было установлено, что у женщин 2 группы показатели TGF- β 1, как на 6 неделе, так и на 12 неделе беременности были несущественно выше таковых результатов 1 группы (рис. 1). В 3 группе с применением прегравидарно комплекса контрикал и клексан было выявлено, что у женщин 3 группы показатели TGF- β 1, как на 6 неделе, так и на 12 неделе беременности были достоверно выше подобных результатов 1 и 2 групп. В тоже время применение прегравидарно комплекса контрикал и клексан совместно с антибиотиками в 4 группе по отношению к результатам до беременности, вызывало увеличение TGF- β 1 у женщин на 6 неделе беременности и на 12 неделе беременности. Это увеличение было достоверно выше подобных результатов женщин 1, 2 и 3 групп (рис. 1).

Исследования α -1-анти-трипсина показали, что у женщин 2 группы на 6 неделе был недостоверно, а на 12 неделе достоверно выше таковых показателей женщин 1 группы. В тоже время у женщин 3 группы результат α -1-анти-трипсина на 6 и на 12 неделях был достоверно выше аналогичных показателей женщин 1 группы. У женщин 4 группы применение прегравидарно комплекса контрикал и клексан совместно с антибиотиками по отношению к результатам до беременности. Вызывало увеличение α -1-анти-трипсина у женщин на 6 неделе беременности, и на 12 неделе беременности. Это увеличение было достоверно выше подобных результатов женщин 1, 2 и 3 групп (рис. 1).

Результаты исследования α -2-макроглобулина показали, что у женщин во 2 и 3 группах отмечалось недостоверное снижение этого показателя по отношению к подобным показателям 1 группы. В тоже время у женщин 4 группы отмечалось недостоверное увеличение α -2-макроглобулина на 6 неделе беременности и достоверное увеличение его на 12 неделе беременности, по отношению к аналогичным результатам до беременности (рис. 1).

Из полученных данных видно, что в крови у женщин 4 группы получавших прегравидарно комплекс контрикал и клексан совместно с антибиотиками показатели ФНО- α , ИЛ-1 β достоверно были ниже, а ИЛ-10 достоверно выше, чем у женщин 1, 2, и 3 групп. Что указывает на более высокую эффективность восстановления этих показателей с применением прегравидарно комплекса контрикал и клексан совместно с антибиотиками.

Также было выявлено, что показатель TGF- β 1, α -1-анти-трипсина и α -2-макроглобулина в крови, у женщин 4 группы получавших прегравидарно комплекс контрикал и клексан совместно с антибиотиками достоверно были выше, чем у

женщин 1 группы без лечения. Что также свидетельствует о более высокой эффективности восстановления этих показателей с применением прегравидарно комплекса контрикал и клексан совместно с антибиотиками.

Таким образом, применение только антибиотиков или только комплекса контрикал и клексан у женщин, имевших выкидыши сроком до 12 недель беременности, также имеющих генитальные инфекции и обладающих чрезмерной провоспалительной иммунной реакцией, не способствует восстановлению этих иммунно-инфекционных нарушений, а также не способствует благоприятному течению беременности в ранние сроки. Однако совместное применение антибиотиков с комплексом контрикал и клексан способствует восстановлению иммунно-инфекционных нарушений, а также способствует благоприятному течению беременности в ранние сроки.

Выводы. Женщины, имеющие генитальные инфекции и обладающие чрезмерной провоспалительной иммунной реакцией, имеют возможность неблагоприятного течения беременности в ранние сроки и развитие выкидышей. Применение только антибиотиков или только комплекса контрикал и клексан не способствует снижению чрезмерной провоспалительной иммунной реакции и уменьшению влияния инфекционных факторов, а также не способствует благоприятному течению в ранние сроки беременности. В тоже время совместное применение антибиотиков с комплексом контрикал и клексан способствует снижению чрезмерной провоспалительной иммунной реакции, уменьшению влияния инфекционных факторов, также способствует благоприятному течению в ранние сроки беременности.

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. Cao, C. J., Wang, Y. F., Fang, D. M., & Hu, Y. Relation between mycoplasma infection and recurrent spontaneous abortion //Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2018. – Т. 22. – №. 8. – С. 2207-11.
3. Flenady, V., Hawley, G., Stock, O. M., Kenyon, S., & Badawi, N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes //The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013. – №. 12. – С. CD000246-CD000246.
4. 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.
5. Harig F, Feyrer R, Mahmoud FO, Blum U, Von der Emde J. Reducing the post-pump syndrome by

using heparin-coated circuits, steroids, or aprotinin //The Thoracic and cardiovascular surgeon. – 1999. – Т. 47. – №. 02. – С. 111-118.

6. Kletzel, H. H., Rotem, R., Barg, M., Michaeli, J., & Reichman, O. Ureaplasmaurealyticum: the role as a pathogen in women's health, a systematic review //Current infectious disease reports. – 2018. – Т. 20. – №. 9. – С. 1-12.

7. Ma, C., Du, J., Dou, Y., Chen, R., Li, Y., Zhao, L., ...& Zhang, K. The Associations of Genital Mycoplasmas with Female Infertility and Adverse Pregnancy Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis //Reproductive Sciences. – 2021. – С. 1-19.

8. 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.

**ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО
ПРЕГРАВИДАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В
РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ**

*Мухитдинова К.О., Алейник В.А., Бабич С.М.,
Негматшаева Х.Н., Ибрагимова С.Р., Шокирова С.М.*

Резюме. Неблагоприятное течение беременности и развитие выкидышей подчас встречаются при генитальной инфекции и чрезмерной провоспалительной иммунной реакции. Цель: изучить влияние прегравидарного комплекса (антибиотики + контрикал + гепарин) на иммунологические показатели женщин с невынашиванием в ранние сроки беременности. Материал и методы. Обследованы 51 женщина, с выкидышами до 12 недель беременности, генитальными инфекциями и чрезмерной провоспалительной иммунной реакцией. Созданы 4 группы: в 1 группу вошли 15 женщин без прегравидарного лечения; во 2 группу - 13 женщин, получавших прегравидарно антибиотики; в 3 группу вошли 11 женщин, прегравидарно получавших контрикал и клексан; в 4 группу - 12 женщин, прегравидарно получивших контрикал, клексан и антибиотики. Результаты. Антибиотики или комплекс контрикал и клексан не снижали чрезмерную провоспалительную иммунную реакцию. Однако совместное применение их способствовало снижению чрезмерной провоспалительной иммунной реакции. Вывод. Совместное применение антибиотиков с комплексом контрикал и клексан способствует снижению чрезмерной провоспалительной иммунной реакции, уменьшению влияния инфекционных факторов и благоприятному течению беременности в ранние сроки.

Ключевые слова: беременность, генитальные инфекции, провоспалительная иммунная реакция, выкидыши, антибиотики, контрикал, клексан.