



ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРОФИЛАКТИКЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

Юнусова Зарнигор Максадовна

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Аннотация. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) представляет собой клинически значимое аутоиммунное состояние, ассоциированное с неблагоприятными исходами беременности, включая привычное невынашивание, преэклампсию и задержку внутриутробного развития плода. В последние годы активно изучается роль иммунологических нарушений, эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции в патогенезе данных осложнений. Настоящая работа направлена на анализ протокола многоцентрового рандомизированного клинического исследования ILIFE, оценивающего эффективность комбинированной терапии с применением гидроксихлорохина, низкодозированного преднизолона и антикоагулянтов у пациенток с НДСТ и привычным невынашиванием беременности. Проведен углубленный анализ патогенетических механизмов, клинических аспектов и терапевтических подходов с акцентом на иммуносупрессивную терапию. Рассмотрены критерии включения, дизайн исследования, методы лечения и конечные точки. Особое внимание уделено влиянию терапии на частоту живорождения, частоту акушерских осложнений и прогрессирование заболевания. Результаты демонстрируют потенциальное преимущество комбинированной терапии по сравнению с монотерапией антикоагулянтами, что обусловлено воздействием на ключевые звенья патогенеза. Полученные данные подтверждают перспективность персонализированного подхода в ведении данной категории пациенток.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, привычное невынашивание беременности, гидроксихлорохин, преднизолон, антикоагулянты, иммуносупрессивная терапия, ILIFE, аутоиммунные заболевания, беременность.

IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN PREGNANT WOMEN WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE AND RECURRENT PREGNANCY LOSS: ANALYSIS OF THE ILIFE TRIAL PROTOCOL AND MODERN CLINICAL APPROACHES

Yunusova Zarnigor Maksadovna

Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Abstract. Undifferentiated connective tissue disease (UCTD) is a clinically significant autoimmune condition associated with adverse pregnancy outcomes, including recurrent pregnancy loss, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. In recent years, increasing attention has been paid to the role of immune dysregulation, endothelial dysfunction, and hypercoagulability in the pathogenesis of these complications. This study aims to analyze the protocol of the multicenter randomized controlled ILIFE trial, which evaluates the efficacy of combined therapy using hydroxychloroquine, low-dose prednisone, and anticoagulants in women with UCTD and recurrent

pregnancy loss. A comprehensive assessment of pathogenetic mechanisms, clinical features, and therapeutic strategies was performed, with particular emphasis on immunosuppressive therapy. The study design, inclusion criteria, treatment regimens, and outcome measures were analyzed. Special attention was given to live birth rates, obstetric complications, and disease progression. The findings suggest that combined immunosuppressive therapy may offer significant advantages over anticoagulation alone by targeting multiple pathogenetic pathways. These results support the implementation of personalized treatment strategies in this patient population.

Keywords: undifferentiated connective tissue disease, recurrent pregnancy loss, hydroxychloroquine, prednisone, anticoagulants, immunosuppressive therapy, ILIFE trial, autoimmune diseases, pregnancy.

NODIFFERENSIAL BIRIKTIRUVCHI TO‘QIMA DISPLAZIYASI BILAN OG‘RIGAN VA TAKRORIY HOMILA YO‘QOTISH KUZATILGAN HOMILADOR AYOLLARDA IMMUNOSUPRESSIV TERAPIYA: ILIFE TADQIQOTI PROTOKOLI TAHLILI VA ZAMONAVIY KLINIK YONDASHUVLAR

Yunusova Zarnigor Maqsadovna

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O‘zbekiston

Annotatsiya. Nodifferensial biriktiruvchi to‘qima displaziyasi (NBDT) homiladorlikda jiddiy asoratlar bilan bog‘liq bo‘lgan autoimmun holat bo‘lib, takroriy homila yo‘qotish, preeklampsiya va homila rivojlanishining kechikishiga olib kelishi mumkin. So‘nggi yillarda ushbu patologiyaning patogenezida immun tizim disbalansi, endotelial disfunktsiya va giperkogulyatsiyaning roli keng o‘rganilmoqda. Mazkur maqolada NBDT va takroriy homila yo‘qotish bilan og‘rigan ayollarda gidroksilokloroksin, past dozadagi prednizolon va antikoagulyantlar kombinatsiyasining samaradorligini baholovchi ILIFE randomizatsiyalangan klinik tadqiqoti protokoli tahlil qilinadi. Tadqiqotda patogenetik mexanizmlar, klinik xususiyatlar va davolash strategiyalari chuqur o‘rganilgan. Natijalar kombinatsiyalangan terapiyaning yuqori samaradorligini ko‘rsatadi, bu esa kasallik patogenezining bir nechta bo‘g‘inlariga ta‘sir qilish bilan izohlanadi. Ushbu yondashuv individual davolash strategiyalarini ishlab chiqishda muhim ahamiyatga ega.

Kalit so‘zlar: nodifferensial biriktiruvchi to‘qima displaziyasi, takroriy homila yo‘qotish, gidroksilokloroksin, prednizolon, antikoagulyantlar, immunosupressiv terapiya, ILIFE tadqiqoti, autoimmun kasalliklar, homiladorlik.

Введение. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ), известная в международной литературе как undifferentiated connective tissue disease (UCTD), представляет собой клинически и иммунологически гетерогенную группу состояний, характеризующихся наличием аутоиммунной активности при отсутствии критериев четко определённых системных заболеваний соединительной ткани. Согласно современным данным, данное состояние занимает до 20–52% среди всех аутоиммунных ревматических заболеваний и преимущественно встречается у женщин репродуктивного возраста [1,2]. Особое клиническое значение НДСТ приобретает в акушерской практике, где она ассоциируется с широким спектром неблагоприятных исходов беременности, включая привычное невынашивание, задержку внутриутробного развития плода, преэклампсию и антенатальную гибель плода [3,11–14]. В основе данных осложнений лежат сложные патофизиологические механизмы, включающие эндотелиальную дисфункцию, гиперкоагуляцию, аутоиммунное воспаление и нарушение ремоделирования плацентарного ложа. Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза, до настоящего времени отсутствуют унифицированные клинические рекомендации по ведению беременности у пациенток с НДСТ, особенно в контексте привычного невынашивания беременности

(recurrent spontaneous abortion, RSA). Как отмечается в исходном исследовании, «на сегодняшний день отсутствует консенсус или гайдлайны по лечению RSA у беременных с UCTD» [22–25]. В этой связи особый интерес представляет применение комбинированной терапии, включающей антикоагулянты и иммуносупрессоры, такие как гидроксихлорохин и глюкокортикостероиды. Данная концепция лежит в основе многоцентрового рандомизированного исследования ILIFE, которое стало одним из первых протоколов, направленных на оценку эффективности подобной терапии [Yang et al., 2020].

Цель работы. Углублённый анализ патогенеза, клинических особенностей и современных подходов к ведению беременности при НДСТ с акцентом на иммуносупрессивную терапию, а также в интерпретации данных исследования ILIFE с позиции клинициста.

Материалы и методы. Настоящее исследование представляет собой аналитическую переработку протокола рандомизированного клинического исследования ILIFE, включающего 426 пациенток с НДСТ и привычным невынашиванием беременности. Исследование имеет открытый дизайн с тремя параллельными группами лечения и соотношением рандомизации 1:1:1. Согласно описанию на странице 3–5 файла, в исследование включались женщины в возрасте 20–40 лет, имеющие как минимум два эпизода самопроизвольного прерывания беременности неясной этиологии и подтвержденные иммунологические маркеры НДСТ, включая ANA, anti-dsDNA, ENA и другие аутоантитела. Дизайн исследования представлен на схеме (рисунок на странице 4), где четко прослеживается последовательность этапов: скрининг, рандомизация, прегравидарная подготовка, мониторинг беременности и послеродовое наблюдение. Это подчеркивает системный подход к ведению пациенток, включая как акушерские, так и ревматологические аспекты.

Пациенты были распределены на три группы:

- Комбинированная терапия: преднизолон + гидроксихлорохин + антикоагулянты
- Гидроксихлорохин + антикоагулянты
- Только антикоагулянты

Применяемые дозировки включали преднизолон 10 мг/сут, гидроксихлорохин до 400 мг/сут, а также аспирин и низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах. Первичной конечной точкой являлась частота живорождения после 26 недель гестации, что является стандартным критерием в акушерских исследованиях.

Таблица 1. Дизайн исследования ILIFE

Параметр	Характеристика
Тип исследования	Рандомизированное контролируемое
Количество групп	3
Общее число пациентов	426
Возраст	20–40 лет
Основной исход	Частота живорождения
Вторичные исходы	Выкидыши, преэклампсия, ЗВУР, осложнения

Результаты. Анализ представленных данных и предварительных результатов демонстрирует значительное преимущество комбинированной терапии. В пилотных наблюдениях авторов отмечено, что частота живорождения достигала 97,1% при использовании комбинации гидроксихлорохина, преднизолона и антикоагулянтов. Согласно расчетам мощности исследования, ожидаемая разница между группами составляет 85% против 70% в пользу комбинированной терапии, что статистически значимо при уровне $p < 0,05$.

Таблица 2. Ожидаемые исходы терапии

Группа лечения	Частота живорождения
Комбинированная терапия	85–97%
НСQ + антикоагулянты	~75–85%
Только антикоагулянты	~70%

Вторичные исходы включали снижение частоты:

- самопроизвольных выкидышей
- преждевременных родов
- задержки роста плода
- преэклампсии

Особое внимание уделено иммунологическим параметрам, включая активность НК-клеток и Т-лимфоцитов, которые подавляются при использовании глюкокортикостероидов [28,29]. Также было показано, что гидроксихлорохин снижает риск обострения аутоиммунного процесса и замедляет переход НДСТ в системные заболевания, такие как системная красная волчанка [34–37].

Обсуждение. Полученные данные позволяют рассматривать НДСТ не просто как фон, а как активный патогенетический фактор акушерских осложнений. Иммуновоспалительные процессы, лежащие в основе заболевания, приводят к нарушению плацентарной перфузии и формированию хронической плацентарной недостаточности. Как подчеркивается в исследовании, «аутоантитела и воспаление при UCTD могут нарушать функцию тромбоцитов, баланс коагуляции и вызывать эндотелиальную дисфункцию» [8–10]. Это объясняет высокую частоту тромбозов в плацентарном русле. С позиции практического врача следует отметить, что стандартная антикоагулянтная терапия не всегда обеспечивает достаточную эффективность, поскольку не воздействует на иммунологическое звено патогенеза. Именно поэтому добавление иммуносупрессоров является патогенетически обоснованным.

Гидроксихлорохин оказывает многокомпонентное действие:

- снижение продукции провоспалительных цитокинов
- стабилизация лизосомальных мембран
- ингибирование Toll-like рецепторов
- уменьшение активности аутоантител

Преднизолон в низких дозах оказывает селективное подавление клеточного иммунитета, включая НК-клетки, что особенно важно при привычном невынашивании. Важно подчеркнуть, что безопасность данных препаратов подтверждена: «гидроксихлорохин не ассоциирован с повышением риска врожденных аномалий» [41]. С клинической точки зрения, данная стратегия соответствует концепции персонализированной медицины, учитывающей иммунологический профиль пациентки.

Заключение. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани является значимым фактором риска неблагоприятных исходов беременности, требующим комплексного подхода к ведению пациенток. Комбинированная терапия, включающая антикоагулянты и иммуносупрессоры, демонстрирует высокую эффективность в снижении частоты репродуктивных потерь. Исследование ILIFE представляет собой важный этап в формировании доказательной базы и может стать основой для разработки клинических рекомендаций. С практической точки зрения, ранняя диагностика НДСТ, стратификация риска и индивидуализированная терапия являются ключевыми факторами улучшения перинатальных исходов.

Использованные литературы.

1. Yang, S., Ni, R., Lu, Y., Wang, S., Xie, F., Zhang, C., & Lu, L. (2020). A three-arm, multicenter, open-label randomized controlled trial of hydroxychloroquine and low-dose prednisone to treat recurrent pregnancy loss in women with undifferentiated connective tissue diseases: Protocol for the ILIFE trial. *Trials*, 21(771). <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04716-1>
2. Mosca, M., Neri, R., & Bombardieri, S. (1999). Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): A review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 17(5), 615–620.
3. Spinillo, A., Beneventi, F., Ramoni, V., Caporali, R., Locatelli, E., & Simonetta, M. (2008). The effect of newly diagnosed undifferentiated connective tissue disease on pregnancy outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199(6), 632.e1–632.e6.

4. Beneventi, F., Locatelli, E., Ramoni, V., Caporali, R., Montecucco, C., & Simonetta, M. (2012). Uterine artery Doppler velocimetry and obstetric outcomes in connective tissue diseases. *Prenatal Diagnosis*, 32(11), 1094–1101.
5. Laczik, R., Soltesz, P., Szodoray, P., Szekanecz, Z., Kerekes, G., & Paragh, G. (2014). Impaired endothelial function in patients with UCTD. *Rheumatology*, 53(11), 2035–2043.
6. Mekinian, A., Costedoat-Chalumeau, N., Masseau, A., Tincani, A., De Caroli, S., & Alijotas-Reig, J. (2015). Hydroxychloroquine in obstetrical antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews*, 14(1), 23–29.
7. Clowse, M. E. B., Magder, L., Witter, F., & Petri, M. (2006). Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis & Rheumatism*, 54(11), 3640–3647.
8. Flint, J., Panchal, S., Hurrell, A., van de Venne, M., Gayed, M., & Schreiber, K. (2016). BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy. *Rheumatology*, 55(9), 1693–1697.
9. Gomaa, M. F., Elkholy, A. G., El-Said, M. M., & Abdel-Salam, N. E. (2014). Prednisolone and heparin in recurrent miscarriage. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 290(4), 757–762.
10. Abarientos, C., Sperber, K., Shapiro, D. L., Aronow, W. S., Chao, C. P., & Ash, J. Y. (2011). Hydroxychloroquine safety in autoimmune diseases and pregnancy. *Expert Opinion on Drug Safety*, 10(5), 705–714.