

Изоиммунизация при лечении беременных внутривенными инфузиями иммуноглобулинов. Возможно ли это?

АБДРАХМАНОВА Л. Р.

Казань, Республиканская клиническая больница
(глав. врач - Кормачев М.В.)

В настоящее время различают две категории групповых антител агглютининов: естественные, возникающие в процессе формирования организма, и иммунные, появляющиеся в результате иммунизации антигенами А или В. Помимо гемагглютининов в сыворотке крови здоровых людей встречаются групповые гемолизины, но в невысоком титре, чаще они образуются при АВО-изоиммунизации.

Известно, что целый ряд вакцин в связи с особенностями питательных сред, на которых выращиваются микробные культуры, содержат фактор А. Поэтому сенсибилизация женщины с первой (О) или третьей (В) группами крови возникает достаточно часто еще до беременности и вне связи с гемотрансфузией; она может быть связана в этих случаях повторными профилактическими вакцинациями [Сидельникова В. М., Антонов А. Г., 2004].

На протяжении всего XX века шло активное создание и усовершенствование разнообразных вакцин, которые спасли жизнь огромному числу людей и препятствовали развитию многих опасных инфекций. В настоящее время с начала 1990-х годов к ставшим уже классическими «живым» и «убитым» вакцинам прибавились рекомбинатные субъединичные вакцины, под которыми принято понимать белки-антигены, наработанные в специальных бактериальных или дрожжевых штаммах — суперпродуцентах. Но первые сообщения о том, что введенная чужеродная ДНК вызывает у млекопитающих выработку антител, были сделаны еще в начале 1960-х гг. Тогда, в частности, было показано, что ДНК вируса папилломы, введенная хомячкам, приводит к образованию у них, в том числе и специфических антител. Введение в организм ДНК-вакцины как бы имитирует нахождение в нем настоящего патогена. Образование белковых продуктов, выступающих антигенами, осуществляется в этом случае непосредственно в клетках человека или животного и, следовательно, все посттрансляционные модификации белков происходят в полном соответствии с тем, как это совершается при настоящей инфекции. Видимо, этим можно объяснить и высокий уровень иммунного ответа на ДНК-вакцины, и их специфичность. [Вахитов В., 2006]. Еще в 1965г. J. Oehme высказывал предостережение о возможности сенсибилизации к чужеродным клеткам (runt- disease) при выработке толерантности.

По мнению Соколовой Е. И., сформировавшийся при беременности иммунный статус (дефицит Jg G, угнетение фагоцитоза нейтрофилов и макрофагов, гиперфункция Т-супрессоров) приводит, прежде всего, к повышенной восприимчивости к вирусной и бактериальной инфекции. Попытки воздействия на иммунную систему беременных могут существенно осложнить беременность или стимулировать выкидыш и, следовательно, нецелесообразны и даже опасны. Исключением является Rh-конфликт при беременности. Лечение этой патологии относится к наиболее ярким достижениям клинической иммунологии, и фактически проблему Rh-конфликта можно считать решенной. Суть феномена состоит в том, что гемолиз эритроцитов происходит у плодов с Rh(D) положительной принадлежностью крови, вынашиваемых Rh отрицательными матерями. Сенсибилизация у Rh(-) матерей может развиваться в результате

родов или аборт, поэтому частота аборт и родов усугубляет тяжесть Rh-конфликта и повышает интенсивность гемолиза. Поскольку антигены Rh-системы расположены на поверхности эритроцитов, то повторная беременность протекает при развитии иммуноагрессии по отношению эритроцитов плода с их гемолизом (реакции II и III типа по P. Gell и R. Coombs). Этот процесс легко купируется введением анти Rh(D) иммуноглобулина, который образует непатогенные комплексы с антителами против эритроцитов и элиминируется из организма. Такая иммунизация необходима всем Rh- отрицательным женщинам после аборта или сразу после рождения Rh+ ребенка. Если анти-Rh(D) иммуноглобулин не вводили профилактически, то необходимо вводить во время беременности. Стандартная доза при однократном введении составляет 300 мкг. До внедрения иммунопрофилактики в широкую практику частота внутриутробной гибели плодов в результате Rh-конфликта составляла, по данным ВОЗ, 5-10% [Соколова Е. И., 1989].

В ответ на внедрение инфекционного агента всегда происходит активация гуморального и клеточного звеньев иммунной системы. Однако с первых недель гестации и до момента родов в организме женщины запускаются иммунные механизмы, направленные на развитие физиологической иммуносупрессии. Это обуславливает нередко развитие вторичных иммунодефицитов у беременных женщин. Следует заметить, что иммунная система плода фиксирует особенности иммунного реагирования матери (феномен эпигенетического иммунологического импринтинга), и поэтому функциональное состояние иммунной системы новорожденного во многом зависит от состояния иммунного гомеостаза матери во время беременности. Этим обусловлена высокая актуальность оптимальных методов иммунокоррекции у беременных женщин. Сложность системы регуляции иммунного гомеостаза у беременных ограничивает использование иммуностимулирующей терапии. Однако наличие риска внутриутробного инфицирования является весомым аргументом в пользу включения иммунокорректирующих препаратов в комплекс лечебных мероприятий. В связи с этим необходимы новые лекарственные средства, при назначении которых беременным возможно прогнозируемое влияние на развитие и функционирование иммунной системы плода и новорожденного [Маринкин И. О., Трунов А. Н., Шаклеин А. В. и др., 2006].

В настоящее время при привычном невынашивании, вызванном гистосовместимостью по антигенам HLA, применяется в качестве лечения активная иммунизация беременных-лимфоцитотерапия донорскими клетками и пассивная иммунизация — введение внутривенно человеческих иммуноглобулинов в течение I триместра беременности. Несмотря на довольно значительное количество препаратов, обладающих иммуномодулирующими свойствами, в качестве основного метода лечения привычного невынашивания беременности аллоиммунного генеза предлагается лимфоцитотерапия. При проведении данного лечения достоверно повышается уровень блокирующих факторов, что позволяет изменить состояние иммунной системы женщины с целью увеличения ее шанса получить беременность, а затем живого и здорово-



го ребенка [Шахгюлян Я. Л., Агаджанова А. А., Тетрушвили Н. К., 2006].

Целесообразным является назначение иммуноглобулинов с лечебной целью внутривенно беременным с герпесом и антифосфолипидным синдромом, позволяя одновременно воздействовать и на вирус, и на антифосфолипидные антитела. Побочные эффекты иммуноглобулинов чрезвычайно редки. Не было зарегистрировано ни одного осложнения или тератогенного влияния на плод [Макацария А. Д., Долгушина Н. В., 2004].

Отмечая высокую эффективность иммуноглобулиновой терапии, необходимо помнить о потенциальном риске, связанном с последней. Речь, прежде всего, идет о гемолизе, обусловленном наличием анти-А или анти-В антител, аллергии и передачи инфекции [Сидельникова В. М., Антонов А. Г., 2004].

К большому сожалению, в последние годы ГБН по АВО-несовместимости в родильных домах своевременно не диагностируется. Так, согласно исследованиям сотрудников кафедры педиатрии РМАПО и отделения патологии новорожденных Тушинской детской городской больницы, в 1999-2003 г. г. диагноз ГБН был поставлен только 25-30% детей с АВО-несовместимостью, поступивших из родильных домов г. Москвы. Наличие желтухи трактовалось или как физиологическая гипербилирубинемия, или как конъюгационная [Коровина Н. А., Заплатников А. Л., Горяйнова А. Н. и др., 2004].

Мы считаем, что возможен риск сенсибилизации во время беременности при пассивной иммунизации введением внутривенно человеческого иммуноглобулина с лечебной целью. Это проявляется ростом естественных солевых групповых антител как анти А, так и анти В, так и появлением резус-антител и проявлением гемолитической болезни у новорожденных. Приводим собственные наблюдения беременных.

Беременная Г., 20 лет. Группа крови O(II)Rh(-), муж A(II)Rh(+), гемотрансфузии отрицает. Первая беременность на сроке 5 недель, неразвивающаяся. До беременности женщина обследована на хламидии, микоплазмы и уреплазмы, результат отрицательный. При комплексном исследовании данных за антифосфолипидный синдром нет. По данным гемостазиограммы выявлена компенсированная гиперкоагуляция (тромбиновое время 21,3 сек., фибриноген 4,24 г/л, ХПз зависимый фибринолиз 19 мин). При исследовании тромбоцитарного гемостаза обнаружена спонтанная гиперагрегация тромбоцитов (0,06 отн. ед./мин), индуцированная агрегационная активность тромбоцитов в пределах нормы. При второй беременности с 3 до 16 недель беременности получала дексаметазон и внутривенно капельно по 25 мл 7 раз иммуноглобулин человеческий в суммарной дозе 175 мл (производство Нижний Новгород). При обследовании на сроке 24 и 29 недель Rh антитела не обнаружены и естественный солевой титр анти А агглютининов составил 1:2048. Проведен курс лечения хохитолом. По УЗИ на сроке 32-33 недели вес плода 1850 г, количество вод в норме, плацента 36 мм, 1 ст. зрелости, СДО-2,6, ФПК (фето-плацентарный кровоток) не нарушен. При исследовании на этом сроке беременности Rh антитела не обнаружены и естественный солевой титр анти А агглютининов 1:512. Беременность завершилась срочными родами через естественные родовые пути на сроке 38 недель. Родился живой доношенный мальчик весом 3125, группа крови A(II) Rh(-). С 3 по 10 день у ребенка наблюдался иктеричный синдром, приложен к груди на 3 сутки, выписаны на 11 день с диагнозом: ГБН по АВО-системе.

Как возможность появления резус-антител после проведения терапии иммуноглобулинами, мы приводим следующий пример.

Беременная Г., 29 лет. Группа крови B (III)Rh(-), муж A(II)Rh(+), гемотрансфузии отрицает. Первая беременность — мини аборт на сроке 5 недель. Во время 2 беременности при обследовании в крови Rh антитела не обнаружены до 30 недель. На сроке 21-22 недели беременная, по поводу обнаружения микоплазм 2-3 в мазках и симптомов угрозы прерывания беременности, получает лечение внутривенным введением иммуноглобулином человеческим по 25 мл через день N3. УЗИ плода и плаценты на сроке 22 и 32 недели патологии плода не выяви-

ло. Антитела к токсоплазмозу и краснухе не обнаружены. Женской консультацией на сроке 30 недель беременная направлена на консультацию к врачу-изосерологу в связи с появлением резус-антител в титре 1:2 и повышением солевого титра естественных групповых антител анти А 1:1024. Беременность завершилась родовызыванием через естественные родовые пути на сроке 38 недель. Родилась живая девочка весом 2580, группа крови B(III)Rh(+) с врожденной желтушной формой гемолитической болезни плода (ГБП) по Rh системе средней степени тяжести, ЗВУР по гипопластическому типу. При рождении билирубин общий 96 мкмоль/л, прямой 2,5 мкмоль/л, непрямой 93,5 мкмоль/л. Hb-10,9 г/л, Eг-3,54х 10 12. Лечение — в первый день жизни ЗПК — один раз, переливание эритромазсы, инфузионная терапия. На 8 день выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

Анализируя выше приведенные примеры, мы не исключаем возможности риска групповой и резус-сенсибилизации у беременных с резус-отрицательной принадлежностью крови при применении человеческих иммуноглобулинов во время беременности.

При проведении беременным пассивной иммунизации, т.е. назначая иммуноглобулины во время беременности как с лечебной, так и профилактической целью, необходимо оценивать предполагаемый риск для будущего ребенка в виде ГБН по Rh и АВО системе. При сочетании беременности и инфекции (ЦМВ, герпес, хламидии, микоплазмы, уреплазмы) с 20-28 недель, возможно, применение генно-инженерных препаратов рекомбинантных интерферонов Генферон и Виферон, т.к. при их использовании снижен риск сенсибилизации и отсутствует риск, связанный с применением препаратов крови.

При отягощенном акушерском анамнезе (неразвивающиеся беременности, мертворождения, антифосфолипидный синдром, герпетическая и ЦМВ инфекция и др.) у беременных с Rh-отрицательной принадлежностью крови и АВО несовместимыми группами крови целесообразнее применять терапию человеческими иммуноглобулинами на ранних сроках беременности в I триместре, если для этого есть показания.

Таким образом, анализируя свой опыт ведения беременных с иммуноконфликтной беременностью, мы считаем, что при назначении иммуноглобулинов для профилактики и лечения беременных с отягощенным акушерским анамнезом, необходимо оценивать потенциальный риск вынашивания беременности и неонатальные осложнения в последующем у новорожденного, проявляющиеся в виде гемолитической болезни новорожденных как по АВО-, так и по Rh-системе.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Вахитов В. — Новые знания о ДНК и практика-Уфа-Башкортостан. Научно-практический журнал «Экономика и управление» - с.47-52-2006.
2. Клиническая иммунология — Руководство для врачей под редакцией акад. РАМН Соколовой Е. И. — Москва «Медицина» — с.93-96-1998.
3. Неонатальные желтухи — Пособие для врачей — РМАПО под ред. Коровиной Н. А., Заплатникова А. Л., Горяйновой А. Н., Кешишян Е. С., Пыкова М. И., Рюминой И. И. и др. — Москва — с. 14 — 2004.
4. Макацария А. Д., Долгушина Н. В. — Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода — с.32,67 — Москва «Триада-Х» — 2004.
5. Маринкин И. О., Трунов А. Н., Шаклеин А. В., Карпович Л. А., Хальзова Е. Я. — Эффективность препарата генферон в комплексной терапии беременных высокого инфекционного риска — Биокорд — 2006.
6. Сидельникова В. М., Антонов А. Г. — Гемолитическая болезнь плода и новорожденного — с.18, 168 — Москва «Триада-Х» — 2004.
7. Шахгюлян Я. Л., Агаджанова А. А., Тетрушвили Н. К. — Современные представления о проблеме привычного невынашивания аллоиммунного генеза — Жизненный фактор N 1 — с. 7-8-2006.
8. Инструкция по медицинскому применению БейРоу-Ди иммуноглобулин человека антирезус Rh(D)-2004.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Генферон-2004.