

Д.В. Мальцев

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця.
Інститут експериментальної
і клінічної медицини

МОЖЛИВОСТІ ІМУНОТЕРАПІЇ В АКУШЕРСТВІ ТА РЕПРОДУКТОЛОГІЇ

Резюме. У статті розглянуто можливості сучасних імунотерапевтичних втручань при патології репродуктивної сфери, ускладненому перебігу вагітності й ураженнях плода, пов'язаних із трансплацентарним перенесенням автоантитіл з організму матері. Висвітлено результати доступних досліджень і повідомлень, присвячених вивченню ефективності й безпеки препаратів імуноглобулінів, колонієстимулюючих факторів і інтерферонів різних класів в акушерській практиці, що становлять основу імунотерапії. Належне впровадження зазначених лікувальних стратегій у клінічну практику лікувально-профілактичних установ України дозволить підвищити якість надання медичної допомоги вагітним та поліпшити підготовку жінок до планованої вагітності.

Ключові слова: імунотерапія, акушерство, репродуктологія.

Імунотерапія є однією з найбільш перспективних лікувальних стратегій сучасної медицини. Останнім часом зміцнилася доказова база цього терапевтичного підходу і розширилися показання до застосування імунотерапевтичних агентів у клінічній практиці. Як відомо, під імунотерапією розуміють комплекс лікувальних втручань із використанням факторів імунної системи, отриманих із крові здорових донорів або їх аналогів синтетичного, рекомбінантного або гібридного походження. До сучасних імунотерапевтичних агентів відносять імуноглобуліни, інтерферони різних класів, колонієстимулюючі фактори, цитокіни, тимічні гормони, препарати моноклональних антитіл, лімфоцити (адаптивна Т-клітинна терапія, лімфокін-активовані кілери тощо) та деякі інші агенти (С1-інгібітор та ін.).

Механізм дії таких препаратів полягає в замісній дії (при імунодефіцитах), модуляції запалення та імунній відповіді (посилення або пригнічення), прямій протимікробній дії, протипухлинних і радіопротекторних ефектах, а також у деяких інших модальностях, механізм яких ще належить вивчити, наприклад ремієлінізації нервових волокон або збереження вагітності.

Імуноглобулінотерапія. Саме в терапії за допомогою антитіл є на сьогодні найбільш переконлива доказова база і широкий спектр показань до клінічного застосування серед усіх відомих засобів імунотерапії. Імуноглобулінотерапія забезпечує замісний вплив при дис- і іпоімуноглобулінеміях, протимікробний вплив і профілактику інфекційних захворювань, пригнічення активності патологічного процесу при деяких автоімунних

хворобах, терапевтичний вплив щодо низки захворювань із недостатньо вивченим патогенозом, наприклад синдрому HELLP, а також, як це стало відомо нещодавно, сприятливий ефект при невиношуванні вагітності.

Лікування імунодефіцитів у вагітних. Жінки з імунодефіцитами можуть мати ускладнений перебіг вагітності, який пов'язано з інфекційними епізодами, загрозами самовільних викиднів або передчасних пологів. Сьогодні встановлено, що пацієнтки з первинними гіпо- та дисімуноглобулінеміями повинні приймати препарати імуноглобулінів під час вагітності. Така терапія, як показали Hansen S. зі співавт. [1], є безпечною і зменшує кількість інфекційних епізодів у матері, сприяє збереженню вагітності та народженню здорового потомства. При цьому Gonzalez-Granado L.I. [2] підкреслює, що препарати імуноглобуліну для підшкірного введення можуть використовуватися як альтернатива традиційно застосовуваним в/в імуноглобулінам у вагітних, які страждають на загальний варіабельний імунодефіцит. Palmeira P. зі співавт. [3] встановлено також, що антитіла класу G надходять у кров плода через плацентарний бар'єр при в/в імуноглобулінотерапії в антенатальний період або на слизові оболонки новонародженого під час грудного вигодовування при введенні препаратів антитіл в організм матері після пологів.

Як показали Danieli M.G. зі співавт. [4], використання препаратів в/в імуноглобуліну останнього покоління безпечно у вагітних із загальним варіабельним імунодефіцитом, у яких раніше відзначалися побічні реакції на введення препаратів попередніх поколінь.

© Д.В. Мальцев

Невиношування вагітності невідомої етіології. Одним із важливих досягнень останнього десятиліття є встановлення тісного залучення імунних механізмів у процеси здійснення репродуктивної функції людського організму. Як зазначають Kwak-Kim J. зі співавт. [5], сьогодні саме персистуюче локальне запалення, опосередковане Т-лімфоцитами, NK- і NKT-клітинами на тлі дисфункції регуляторних Т-лімфоцитів, і пов'язаний із цим тромбоз судин фетоплацентарного комплексу розглядаються як ключові ланки синдрому рецидивуючого невиношування плода нез'ясованої етіології. Нові докази стали поштовхом для апробації імунотерапії при різних формах патології репродукції людини, у тому числі у випадках самовільних викиднів і передчасних пологів.

Virro M.R. зі співавт. [6] провели дослідження, у якому 229 жінкам із нез'ясованим невиношуванням вагітності (3,8±2,7 року) і повторними невдачами екстракорпорального запліднення (3,3±2,1) призначався в/в імуноглобулін. Частота вагітностей становила 60,3% (138/229), а частота успішних пологів — 40,2% (92/229), що вище за рівні Канадської бази даних (30% рівень народження живих дітей; CARTR 2010 року; $p=0,0012$). При пересадці одного ембіона успіх досягався у 2 рази частіше — 61% (20/33) порівняно з 34,9% випадків (428/1225). При пересадці 5 бластоцист вагітність наставала майже у всіх випадках (30/31).

У дослідженні, яке проведено Sun X.G. зі співавт. [7], брали участь 60 жінок із частими спонтанними викиднями. В/в імуноглобулін призначався в дозі 200 мг/кг на місяць до 20-го тижня гестації. Рівень вагітності становив 93,3%, а рівень народження живої дитини — 85,7% при призначенні в/в імуноглобуліну порівняно з 56,7% (17/30) ($p=0,021$) і 63,3% (19/30) ($p=0,011$) відповідно в контрольній групі. В/в імуноглобулін підвищував експресію толерогенного sHLA-G і протизапального цитокіну ІЛ-10, які асоційовані зі сприятливим перебігом вагітності.

В іншому дослідженні, яке проведено Winger E.E., Reed J.L. [8], брали участь 75 жінок з анамнезом рецидивуючих спонтанних викиднів. Використання в/в імуноглобуліну в комбінації з інгібітором ФНП-альфа (адалімумаб або етанерцепт) покращувало виношування вагітності.

Рівень народження живої дитини становив 19% (4/21) у групі I (тільки антикоагулянти), 54% (20/37) — у групі II (в/в імуноглобулін + антикоагулянти) і 71% (12/17) — у групі III (в/в імуноглобулін + інгібітор ФНП-альфа + антикоагулянти).

Нап A.R. зі співавт. [9] вивчили вплив протизапальної (преднізолон і в/в імуноглобулін) і антикоагулянтної (низькомолекулярний гепарин) терапії на перебіг вагітності і ризик ускладнень

у жінок із частими мимовільними перериваннями вагітності або анамнезом нез'ясованого безпліддя.

Було проаналізовано ретроспективно 72 історії хвороби. Як контроль використовувалися статистичні дані загальної популяції вагітних жінок. Показано, що проведене лікування попереджало збільшення частоти небажаних подій, а саме передчасних пологів, невідповідності плода терміну гестації, епізодів прееклампсії та гестаційного діабету.

Синдром підвищеної кількості / функції природних кілерів. Природні кілери з фенотипом CD3-CD56+CD16+ задіяні в ініціації механізму пологів, тому синдром підвищеної кількості / функції цих клітин асоційовано з ризиком невиношування плода у зв'язку з індукцією передчасної пологової діяльності. Clark D.A. зі співавт. [10] виявили CD200-залежний і CD200-незалежний шлях супресії функції NK-клітин під впливом в/в імуноглобуліну у вагітних із зазначеним синдромом.

У дослідженні, яке здійснено Moraru M. зі співавт. [11], брали участь 157 жінок зі звичним невиношуванням вагітності або з множинними епізодами порушення імплантації після екстракорпорального запліднення, у яких відзначався синдром підвищеної кількості NK- (CD3-CD56+CD16+) і NKT-клітин (CD3+CD56+CD16+). У жінок, що приймали в/в імуноглобулін, був вищий рівень вагітності (92,5%) і народження живих дітей (82,5%), ніж у пацієток без такого лікування (25 і 12,5% відповідно).

Coulam C.B., Acasio B. [12] вивчили повідомлення про 2995 жінок з антифосфоліпідним синдромом і синдромом підвищеної кількості NK-клітин із нез'ясованим безпліддям, порушенням імплантації після екстракорпорального запліднення, звичним невиношуванням вагітності і порівнювали різні терапевтичні стратегії — гепарин і аспірин; в/в імуноглобулін; інтраліпід. Гепарин і аспірин були ефективними в жінок з антифосфоліпідним синдромом із частими спонтанними перериваннями вагітності, але не з порушенням імплантації після екстракорпорального запліднення. В/в імуноглобулін продемонстрував ефективність у жінок з обома синдромами при всіх зазначених формах порушення фертильності. Інтраліпід був ефективним тільки в жінок із підвищеною кількістю NK-клітин, а ефективність препарату була порівнянна з такою у в/в імуноглобуліну.

Winger E.E. зі співавт. [13] встановили, що наявність підвищеного індексу Th1/Th2 і аномально великої кількості природних кілерів із фенотипом CD56+CD16+ є предикторами ефективності в/в імуноглобуліну в жінок, що проходять процедуру екстракорпорального запліднення.

Зменшення підвищеного рівня CD3+CD56+ NKT-клітин під час застосування в/в імуноглобуліну корелює з нормальним перебігом вагітності та подальшими успішними пологамі, як це показали van den Heuvel M.J. зі співавт. [14] у спеціально спланованому дослідженні.

Як продемонстрували Shimada S. зі співавт. [15], у жінок із множинними епізодами спонтанних викиднів високодозова терапія за допомогою в/в імуноглобуліну підвищує експресію пригнічувальної молекули CD94 ($58,8 \pm 21,4\%$ проти $71,0 \pm 17,6\%$; $p=0,01$), що знижує підвищену цитотоксичність, що опосередкована CD3-CD56+CD16+ клітинами.

Perricone R. зі співавт. [16] показали, що в/в імуноглобулін у жінок із рецидивуючими спонтанними викиднями підвищує сироваткову концентрацію гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулюючого фактора, який зазвичай аномально знижений у таких випадках, що корелює з поліпшенням виношування вагітності.

Множинні невдачі екстракорпорального запліднення. Екстракорпоральне запліднення нерідко є єдиною можливістю реалізації репродуктивної функції сімейної пари, проте реєструються випадки множинних невдач імплантації і виношування плода в таких випадках, у генезі яких можуть відігравати роль імуноопосередовані механізми.

У дослідженні під керівництвом Neillmann L. [17] брали участь 188 жінок, яким було проведено 226 терапевтичних циклів під час процедури екстракорпорального запліднення. Після додаткового призначення в/в імуноглобуліну рівень вагітності становив 50,5%, рівень імплантації — 21%, а рівень втрат вагітності — 16,8%, що краще за дані метааналізу, підготовленого Clark зі співавт. Зазначалося зменшення раніше підвищеної кількості CD3-CD56+CD16+ клітин, як і в дослідженні, що проведено Kwak зі співавт. [18].

У дослідженні під керівництвом Winger E.E. [19] брали участь 75 жінок із порушенням фертильності й аномально підвищеним індексом Th1/Th2. Призначали комбіновану терапію за допомогою адалімумабу і в/в імуноглобуліну. Відзначено поліпшення імплантації, виношування вагітності та успішних пологів ($p=0,0007$; $0,0009$ і $0,003$ відповідно) після екстракорпорального запліднення, що супроводжувалося нормалізацією індексу Th1/Th2 і відповідного цитокінового профілю.

Elgram T. зі співавт. [20] досліджували ефективність в/в імуноглобуліну в жінок із частими невдачами екстракорпорального запліднення або схожою з партнером за системою HLA. У дослідження включали пацієток, у яких не відзначалося імплантанції, принаймні 7 спроб трансферу ембріона. Крім того, включалися жінки, у яких виявляли щонайменше 3 ідентичних локусу HLA

з партнером і негативний результат cross-match тесту. Лікування полягало в двократному введенні 30 г в/в імуноглобуліну — перший раз після забору ооцита, а другий — при ідентифікації пульсу плода за допомогою ультрасонографії. Після 18 курсів в/в імуноглобуліну сім жінок завагітніли, п'ять з яких народили живих дітей із гестаційним віком 27 тижнів і більше, двоє народили передчасно, і діти залишилися живими, а в однієї пацієтки відбулося переривання вагітності в терміні 19 тижнів. Відзначалися достовірні відмінності з контрольною групою. Автори дійшли висновку про користь від застосування в/в імуноглобуліну в зазначених випадках.

Sher G. зі співавт. [21] порівняли ефективність аспірину і гепарину та комбінованого лікування з включенням в/в імуноглобуліну у 82 жінок із множинними невдачами екстракорпорального запліднення і наявністю автоантитіл до антигенів щитоподібної залози, а саме антитіл до мікросом і тиреоглобуліну. В/в імуноглобулін використовували в курсовій дозі 500 мг/кг. Додавання в/в імуноглобуліну за стандартною схемою, що включає гепарин і аспірин, підвищило шанс народження живої дитини після одиничного трансферу з 27 до 51% випадків.

Coulam C.V. зі співавт. [22] досліджували ефективність в/в імуноглобуліну в жінок із нез'ясованим невиношуванням плода і множинними невдачами екстракорпорального запліднення ($n=29$). Вагітність настала тільки в 1 з 13 пацієток із групи контролю, однак у 9 з 16 учасниць, які отримали в/в імуноглобулін у дозі 500 мг/кг, що становило достовірні відмінності ($p=0,02$).

Антифосфоліпідний синдром як ізольована патологія або компонент системного червоного вовчачка є добре відомою причиною рецидивуючих спонтанних абортів унаслідок тромбозу судин фетоплацентарного комплексу. Gómez-Puerta J.A. зі співавт. [23] показали, що в/в імуноглобулін допомагає вагітним навіть із катастрофічним антифосфоліпідним синдромом, резистентним до стероїдів. Branch D.W. зі співавт. [24] у мультицентровому плацебо-контрольованому дослідженні показали, що у вагітних із антифосфоліпідним синдромом, які отримували в/в імуноглобулін, було менше випадків затримки росту плода та епізодів надходження до відділення інтенсивної терапії під час вагітності.

Автоімунна тромбоцитопенічна пурпура. Геморагічний синдром, що опосередкований автоімунною тромбоцитопенічною пурпурою, може створювати істотні труднощі під час пологів. У матері високий ризик важкої маткової кровотечі в місці відділення плаценти, а в новонародженого — внутрішньочерепного крововиливу, пов'язаного з розвитком вторинної алоімунної

тромбоцитопенії, яка пов'язана з міграцією материнських автоантитіл через плацентарний бар'єр.

Inoscencio G. зі співавт. [25] показали, що в/в імуноглобулін є засобом вибору для лікування автоімунної тромбоцитопенічної пурпури у вагітних. Як встановили Sieunarine K. зі співавт. [26], при резистентності до в/в імуноглобуліну може бути ефективний в/в анти-D-імуноглобулін у дозі 50 мкг/кг, що часто використовується для профілактики резус-конфлікту.

Дерматоміозит. Як показали Linardaki G. зі співавт. [27], в/в імуноглобулін є ефективною й безпечною лікувальною стратегією при дерматоміозиті у вагітних і може бути розумною альтернативою стероїдів у цей період. Nozaki Y. зі співавт. [28] з успіхом купірували слабкість респіраторних м'язів, яка загрожує життю вагітних із дерматоміозитом, за рахунок використання в/в імуноглобуліну.

Інші автоімунні захворювання. В/в імуноглобулінотерапія повинна бути розглянута при плануванні лікування гранулематозу Вегенера (Kim S.Y. зі співавт. [29]) та синдрому Чарджа — Стросса (Hot A. зі співавт. [30]) під час вагітності через ефективність і кращий профіль безпеки порівняно з альтернативними методами лікування.

В/в імуноглобулін ефективний і безпечний при автоімунній запальній демієлінізуючій полінейропатії (Yerdelen D. зі співавт. [31]) і синдромі Гієна — Барре (Bahadur A. зі співавт. [32]) у вагітних. При цих демієлінізуючих захворюваннях периферичної нервової системи ефективність в/в імуноглобулінотерапії відповідає рівню доказовості А і перевищує таку в інших терапевтичних стратегіях.

Perricone R. зі співавт. [33] у невеликому контрольованому випробуванні показали переваги використання в/в імуноглобуліну у великій дозі у вагітних, хворих на системний червоний вовчак, асоційованої з множинними епізодами спонтанних викиднів, порівняно з комбінованою терапією преднізолоном і нестероїдними проти-запальними препаратами.

Вроджена атріовентрикулярна блокада. У разі продукції в організмі вагітної анти-Ro/La-антитіл останні можуть мігрувати через плаценту і викликати ураження серця плода та новонародженого. Ruffatti A. зі співавт. [34] продемонстрували, що в/в імуноглобулін поряд із плазмаферезом і стероїдами є важливим компонентом комплексної терапії вродженої атріовентрикулярної блокади в дитини, що опосередкована анти-Ro/La-антитілами матері, які атакували плацентарний бар'єр. В іншому дослідженні Ruffatti A. зі співавт. [35] показали, що в/в імуноглобулін під час вагітності в дозі 1 г/кг кожні 15 днів із подальшим подовженням терапії в новонародженого ефективний при кардіоміопатії, що опосередкована анти-Ro/La-антитілами.

Trusco S.M. зі співавт. [36] продемонстрували ефективність пренатальної комбінованої терапії в/в імуноглобуліном і глюкокортикостероїдами при опосередкованій материнськими антитілами кардіоміопатії й ендокардіальному фіброеластозі плода в невеликому дослідженні (n=20). Проведення лікування підвищує шанс народження здорової дитини та зменшує тяжкість ураження серця в новонародженого.

Вульгарна пухирчатка. Дебют або загострення вульгарної пухирчатки, зумовленої продукцією автоантитіл до десмоглеїну, може бути серйозною перешкодою для успішного результату вагітності. Ruiz-Villaverde R. і Ahmed A.R. зі співавт. [36, 37] незалежно один від одного продемонстрували, що в/в імуноглобулін безпечний і ефективний при вульгарній пухирчатці як при прегравідарному дебюті, так і при початку хвороби під час вагітності. Rodrigues Cdos S. зі співавт. [38] показали, що в/в імуноглобулін ефективний при herpes gestationis — рідкісному автоімунному бульозному захворюванні у вагітних і новонароджених.

Резус-конфлікт. Використання анти-D-імуноглобуліну є ефективною стратегією запобігання резус-конфлікту в загрозованих випадках. Дані Кокранівського огляду, наведені Okwundu C.I., Afolabi B.V. [39], вказують на однакову ефективність анти-D-імуноглобуліну при в/м і в/в введенні на 28-й або 30-й тиждень гестації в резус-негативних жінок із резус-позитивним плодом.

Isojima S. зі співавт. [40] встановили, що плазмаферез із подальшим призначенням в/в імуноглобуліну може зберегти вагітність при резус-конфлікті в разі неефективності анти-D-імуноглобуліну. Onesimo R. зі співавт. [41] повідомили про успішне використання в/в імуноглобуліну при гемолітичному синдромі, який зумовлено анти-E-алоїмунізацією і який трапляється рідше, ніж класична алоїмунізація до антигена D.

Цитомегаловірусна інфекція. Реактивована цитомегаловірусна інфекція є добре відомою причиною спонтанних викиднів, передчасних пологів, затримки росту і вад розвитку дитини. Vixmann H. зі співавт. [42] у результаті проведення ретроспективного аналізу продемонстрували ефективність і безпеку специфічного антицитомегаловірусного імуноглобуліну для профілактики інфекції плода при реактивації патогена в організмі матері під час вагітності. Polilli E. зі співавт. [43] показали, що препарат нормального імуноглобуліну ефективний при первинній цитомегаловірусній інфекції у вагітних, тому що містить велику кількість антитіл до вірусу у своєму складі.

Moxley K., Knudtson E.J. [44] продемонстрували, що поєднане в/в і інтраутеральне введення імуноглобуліну проти цитомегаловірусу під час вагітності безпечно і більш ефективно, ніж монотерапія в/в препаратом. Nigro G. [45] та інші

фахівці з Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group показали, що в/в імуноглобулін проти цитомегаловірусу попереджає потрапляння інфекції до організму плода з крові вагітної при реактивації вірусу в організмі жінки. В іншому дослідженні Nigro G. зі співавт. [46], вивчивши дані ультрасонографії 17 плодів і результати їх вірусологічних досліджень, встановили, що гіперехогенний кишечник є інформативним інструментальним симптомом вродженої цитомегаловірусної інфекції, а своєчасне призначення в/в імуноглобуліну усуває розвиток патології і приводить до народження клінічно здорових дітей.

Lobovská A. зі співавт. [47] показали, що для профілактики інфекції плода під час вагітності ефективний також імуноглобулін проти цитомегаловірусу для в/м введення.

Інші інфекції. Класичне дослідження, що показує користь від імуноглобуліну при краснуці, проведено Petersen E.E. зі співавт. [48], у якому 24 добровольців заражали вірусом краснухи. Одну групу вели симптоматично, а іншій вводили в/м імуноглобулін. У добровольців, які отримали імуноглобулін, краснуха перебігала стерто і без феномену віремії. Як відомо, саме віремія є механізмом трансплацентарного зараження плода вірусом краснухи.

У недавньому огляді Gonik B. [49] підкреслює, що пасивна імунізація забута, але ефективна і доступна стратегія профілактики інфекцій плода в практиці акушера. Як показали Vixmann H. зі співавт. [50] у рандомізованому дослідженні, призначення 200 МО специфічного імуноглобуліну проти гепатиту В вагітним, що є носіями цього вірусу, чинить профілактичну дію щодо зараження плода через 72 години після введення препарату.

Wang F.Y. зі співавт. [51] провели рандомізоване контрольоване дослідження за участю 279 вагітних, результати якого продемонстрували, що щомісячне введення імуноглобуліну проти гепатиту В попереджає потрапляння вірусу до організму плода і приводить до народження здорових дітей.

Новонароджений має отримати імуноглобулін у перші 16 годин після моменту народження і повторно через 2 тижні. Водночас Zou H. зі співавт. [52] провели ретроспективний аналіз історій хвороби 621 новонародженого від матерів, позитивних до антигена HBs, виявивши профілактичний ефект щодо розвитку вірусного гепатиту В при комбінованому підході з використанням вакцини і специфічного імуноглобуліну.

Діти отримували вакцинацію відразу після народження, на першому і шостому місяці життя і дві дози імуноглобуліну (200 IU) у перші дні життя та через два тижні після народження. У 95,7% випадків у немовлят формувалася протективний рівень антитіл вже до сьомого місяця життя, хоча подібний підхід у хворих матерів не мав успіху.

Як показали Karabay O. [53] і Koh M. зі співавт. [54] незалежно один від одного, при важких формах гепатиту В у вагітних, які виявляють резистентність до рекомендованих схем терапії, може бути успішно застосована комбінована терапія, що включає противірусний препарат ламівудин, а також імунотерапевтичний агент бета-інтерферон і синтетичний аналог гормону кори надниркових залоз преднізолон.

За даними Onyango-Makumbi C. зі співавт. [55], специфічний імуноглобулін проти ВІЛ-1 попереджає потрапляння вірусу з організму хворої матері до плода під час вагітності та забезпечує народження здорових дітей, не заражених вірусом. Ця терапія також ефективна, як і невірапін у дозі 200 мг. Izdes S. зі співавт. [56] показали, що в/в імуноглобулін, збагачений IgM, ефективний при купіруванні постгрипозного сепсису у вагітних, викликаного резистентним штамом *Acinetobacter*.

Водночас Al-Rawi S. зі співавт. [57] продемонстрували ефективність комбінованої терапії, що включає рекомбінантний протеїн С і в/в імуноглобулін, при стрептококовому токсичному шоці у 24-річної жінки відразу після пологів.

HELLP-синдром. Це рідкісне небезпечне ускладнення в акушерстві, що виникає, як правило, у III триместрі вагітності, частіше на терміні після 35 тижнів. Синдром характеризується швидким наростанням симптомів, що включають нудоту, блювоту, біль в епігастральній ділянці та правому підребер'ї, набряки, головний біль, гіперрефлексію. Назва походить від перших букв трьох основних компонентів синдрому: гемолізу (Hemolysis), підвищення активності ферментів печінки (Elevated Liver enzymes) і тромбоцитопенії (Low Platelet count). На сьогодні розглядається роль антифосфоліпідних автоантитіл у генезі даного синдрому з недостатньо вивченим механізмом розвитку.

Як показали Cho F.N. зі співавт. [58], при синдромі HELLP може бути ефективний в/в імуноглобулін, який можна комбінувати з гемодіалізом у разі ниркової недостатності. Pourrat O. зі співавт. [59] обговорили можливості в/в імуноглобулінотерапії як ефективної і безпечної альтернативи плазмаферезу при синдромі HELLP.

Неонатальний гемохроматоз. Це важке, часто фатальне порушення метаболізму заліза в новонароджених, що призводить до розвитку гострої печінкової недостатності. Крім печінки, органами-мішенями при цій патології є підшлункова залоза, серце та ендокринні залози. Вважають, що ця патологія пов'язана з продукцією антитіл в організмі матері до антигенів печінки плода.

Nicholl M.C. [60] показав, що можливі нормальні пологи і виживання дитини при неонатальному гемохроматозі в разі призначення

в/в імуноглобуліну у високій дозі навіть при попередніх смертельних випадках. Raure A. зі співавт. [61] описали 4 випадки ефективного використання в/в імуноглобуліну для купірування важких проявів неонатального гемохроматозу.

Baruteau J. [62] підкреслює, що пренатальна і постнатальна терапія в/в імуноглобуліном є визнаною стратегією профілактики й терапії неонатального гемохроматозу у Франції в підтверджених випадках. Whittington P.F., Kelly S. [63] продемонстрували користь від застосування в/в імуноглобуліну в дозі 1 г/кг на місяць, починаючи з 19-го тижня гестації і до моменту пологів, щодо запобігання або мінімізації проявів неонатального гемохроматозу в загрозливих випадках (n=48).

Pyoderma gangrenosum. Erfurt-Berge C. зі співавт. [64] показали, що pyoderma gangrenosum — рідкісне, але важке ураження шкіри, яке іноді маніфестує під час вагітності, — може бути з успіхом купіровано за допомогою в/в імуноглобуліну. Відповідно до цього, de Zwaan S.E. зі співавт. [65] продемонстрували, що резистентні до стероїдів випадки pyoderma gangrenosum чутливі до препаратів в/в імуноглобуліну.

Колонієстимулюючі фактори. Останнім часом з'явилися докази доцільності застосування препаратів колонієстимулюючих факторів у репродуктології. Стимулом до апробації такого терапевтичного підходу стали спостереження, що в багатьох пацієнток із множинними епізодами спонтанних викиднів відзначається аномально низька концентрація цих цитокінів у сироватці крові. Würfel W. зі співавт. [66] призначали 300 мг молграмостиму як одиничну дозу в жінок із порушенням імплантації після екстракорпорального запліднення. Рівень успішної імплантантації підвищився до 43% порівняно з 20% у групі плацебо. Scarpellini зі співавт. [67] у 2009 році повідомили про ефективне і безпечне тривале використання гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора при невиношуванні вагітності в іншому контрольному дослідженні. Надалі у випробуванні, проведеному Würfel W. зі співавт. [68], пацієнтки з дефіцитом природних кілерів отримували 3 млн МО гранулоцита (ланогростиму) на 5-й день трансферу і кожні три наступні дні. Відзначено істотне поліпшення імплантації, виношування вагітності та шансу народження живої дитини.

Santjohanser C. зі співавт. [69] провели ретроспективне когортне дослідження ефективності рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора в жінок із рецидивуючими спонтанними викиднями. Було три групи спостереження, першу з яких становили пацієнтки, що одержували препарат колонієстимулюючого фактора, другу — жінки, які не отримували лікування, і третю — учасниці, яким призначали в/в імуноглобулін, кортизон і низькомолекулярний гепарин.

Одинадцять пацієнток отримували гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор у дозі 34 млн МО 1 раз на тиждень, а інші 38 проходили лікування в дозі по 13 млн МО двічі на тиждень до 12-го тижня гестації. Хоча кількість ранніх втрат ембріона була вищою в групі колонієстимулюючого фактора (2,67±1,27; 0,85±0,91; 0,64±0,74 відповідно), у цих пацієнток відзначалася достовірно вища частота успішного пізнього трансферу ембріона (36,7, 12,1, 8,9% відповідно). Шанс народження живої дитини також був достовірно вищим у жінок, які отримували колонієстимулюючий фактор (32, 13, 14% відповідно). Побічні ефекти траплялися в 10% випадків і включали біль у місці ін'єкції, лейкоцитоз, помірне підвищення температури тіла, біль у кістках і hyperemesis gravidarum. У дітей не відзначалося аномалій розвитку.

Дефіцит природних кілерів. Не тільки надлишок, але й дефіцит природних кілерів асоційований із порушенням фертильності. Hiby зі співавт. [70] у 2008 році показали, що дефіцит більше трьох кілінг-активуючих рецепторів природних кілерів асоційований із патологією фертильності і множинними епізодами порушення імплантації після екстракорпорального запліднення. Це поширена форма імунної дисфункції в людській популяції, про яку необхідно пам'ятати при веденні вагітних або підготовці жінки до планованої вагітності.

Дефіцит природних кілерів впливає на вагітність насамперед за допомогою зниження нагляду за низкою ендогенних вірусних агентів, переважно герпес- і папіломавірусів, проте є і прямі ефекти цієї імунної дисфункції.

Так, Fu B. зі співавт. [71] продемонстрували, що природні кілери забезпечують механізм толерантності до антигенів плода шляхом пригнічення активності Th17-клітин, задіяних у патогенезі передчасних пологів.

У терапії дефіциту природних кілерів використовуються препарати альфа-інтерферонів та рекомбінантного ІЛ-2. Ми підготували детальний огляд із проблеми цього імунодефіциту (Мальцев Д.В., Недопако Я.Я. [72]).

Альфа-інтерферони. Препарати альфа-інтерферонів мають антибактеріальні, радіопротекторні, протипухлинні та імуномодулюючі властивості. Yazdani Brojeni P. зі співавт. [73] провели систематичний огляд, присвячений проблемі застосування альфа-інтерферонів під час вагітності. Було показано, що ці лікарські засоби можна використовувати у вагітних для лікування хронічної мієлоцитарної лейкемії, есенціальної тромбоцитемії, гепатитів В і С. Elliott M.A. зі співавт. [74] також продемонстрували користь від застосування альфа-інтерферонів під час вагітності при справжній поліцитемії, а Ferrari V.D. зі співавт. [75] — у разі запущених форм хвороби Ходжкіна. Labarga P. зі

співавт. [76] повідомили про ефективне й безпечне використання пегільованого альфа-інтерферону у ВІЛ-інфікованої вагітної з гепатитом С поряд із рибавирином і антиретровірусною терапією. Альфа-інтерферони можуть використовуватися у вагітних при первинному мієлофіброзі (Gotić M. зі співавт. [77]), волосатоклітинній лейкемії (Коресі І. зі співавт. [78]) і Т-клітинній лімфомі (Echols K.T. зі співавт. [79]).

Tareeva T.G. зі співавт. [80] продемонстрували здатність альфа-інтерферонів забезпечувати профілактику акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з автоімунними хворобами й урогенітальними інфекціями.

Як показали Parez N. зі співавт. [81], важка вроджена дизеритропоетична анемія I типу під час вагітності може бути показанням для призначення препаратів альфа-інтерферонів. Zul'karneev R.Sh. зі співавт. [82] підкреслюють, що використання рекомбінантного альфа-інтерферону в комбінації з комплексним імуноглобуліном ефективно у вагітних жінок із хламідіозом. Gomborg M.A. [83] пролікував 235 пацієнток із хламідійною урогенітальною інфекцією за допомогою комбінованої терапії сумамедом (по 1 г кожні 3 дні 7 днів) і рекомбінантним альфа-2b-інтерфероном. Отримано ефективність на рівні 94,8% випадків. Раніше Spivak N.Ia. зі співавт. [84] продемонстрували пряму протибактерійну активність альфа-інтерферонів.

Pons J.C. зі співавт. [85] вивчили фармакокінетику препаратів альфа-інтерферонів під час вагітності, продемонструвавши, що діюча речовина не проходить через фетоплацентарний бар'єр і не визначається в крові плода та амніотичній рідині під час терапії.

Бета-інтерферони. Препарати бета-інтерферонів використовуються для лікування рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу.

Хоча під час вагітності це демієлінізуюче захворювання зазвичай набуває сприятливого перебігу, істотно підвищено ризик рецидивів у післяпологовий період.

Hellwig K. зі співавт. [86] зазначають, що рекомбінантний бета-інтерферон безпечний

у вагітних із розсіяним склерозом, і така терапія знижує ризик загострень хвороби в післяпологовому періоді.

Sandberg-Wollheim M. зі співавт. [87] досліджували дані історій хвороби 679 жінок із розсіяним склерозом, які отримували бета-інтерферон під час вагітності. Не відмічено будь-якого несприятливого впливу препаратів на результат вагітності. Як зазначалося вище, бета-інтерферон може бути випробуваний у складі комбінованої терапії при важкому гепатиті В у вагітних, у разі прояву резистентності до стандартної терапії.

Гамма-інтерферон. Як зазначають Piper J.M. зі співавт. [88], гамма-інтерферон показаний під час вагітності в разі хронічної гранулематозної хвороби у вигляді системного застосування і при лікуванні шкірних папіломавірусних уражень та келоїдних рубців після кесаревого розтину або гінекологічних операцій у вигляді місцевого використання. За нашими даними, гамма-інтерферон ефективний при дефіциті мієлопероксидази фагоцитів.

Висновки

Сучасна імунотерапія повинна посідати важливе місце в арсеналі лікувальних стратегій, які використовуються в акушерстві та гінекології. Імунотерапевтичні агенти здатні покращувати результати при рецидивуючих спонтанних викиднях, передчасних пологах і множинних невдачах екстракорпорального запліднення, допомагають компенсувати первинні імунодефіцити у вагітних, надають прямі протимікробні ефекти щодо опортуністичних і урогенітальних інфекційних агентів, дозволяють уникнути призначення глюкокортикостероїдів і цитостатиків при автоімунних і онкологічних захворюваннях, а також усувають прояви деяких ускладнень із недостатньо вивченим патогенезом. Належне впровадження імунотерапії в клінічну практику лікувально-профілактичних установ України дозволить підвищити якість надання медичної допомоги вагітним та поліпшити підготовку жінок до планованої вагітності.

Список літератури — у редакції

Надійшла до редакції 07.07.2021 р.

POSSIBILITIES OF IMMUNE THERAPY IN OBSTETRICS AND REPRODUCTOLOGY

D.V. Maltsev

Abstract

This article considers the possibilities of modern immunotherapeutic interventions in the reproductive disorders, complicated pregnancy and fetal abnormalities associated with transplacental transfer of autoantibodies from mother to fetus. The results of available studies and reports devoted to the study of the efficacy and safety of immunoglobulins, colony-stimulating factors and interferons of different classes in obstetric practice, which form the basis of immunotherapy, have been presented. Thus, proper implementation of these treatment strategies in the clinical practice of treatment and prevention facilities in Ukraine will increase the quality of medical care for pregnant women and improve the preparation of women for elective pregnancies.

Keywords: immunotherapy, obstetrics, reproductive medicine.