

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Шахбазова Н.А.

Научно-исследовательский институт Акушерства и Гинекологии, Баку, Азербайджан

Ключевые слова: преэклампсия, профилактика, иммуноглобулины

На сегодняшний день существует множество (более 30-ти) различных теорий, объясняющих причины возникновения гипертензивных состояний при беременности – эндотелиальная, нейрогенная, гормональная, иммунологическая, плацентарная, генетическая и др. [1,2,3,4,5]. Однако окончательно этиология этой патологии не известна. Установлено, что основа для развития преэклампсии закладывается уже на начальных стадиях беременности.

Одной из признанных теорий развития гипертензивных расстройств беременности является иммунологическая теория, согласно которой происходит нарушение материнской иммунной толерантности к отцовским плацентарным и фетальным антигенам. Риск преэклампсии значительно увеличивается в условиях, если нарушается формирование блокирующих антител к плацентарным антигенным участкам, причем первая беременность при этом несет более высокий риск. Нарушение толерантности объясняет повышенный риск преэклампсии при высокой отцовской антигенной нагрузке - при наличии двух наборов отцовских хромосом («двойной дозы»), что характерно для женщин с многоплодием и пузырным заносом [6]. Установлено, что эта группа беременных имеют высокую частоту развития преэклампсии с ранним началом. И наоборот, женщины ранее подвергавшиеся воздействию отцовских антигенов, например, с предшествующей беременностью от того же партнера, являются как бы "иммунизированными" против преэклампсии. Гипотеза предполагает, что риск преэклампсии повышен среди женщин, которые имеют ограниченное воздействие спермы партнера. В пользу этой гипотезы свидетельствует тот факт, что среди повторнородящих женщин, женщин с невынашиванием в анамнезе и длительным до

беременности периодом совместного проживания отмечается более низкий риск преэклампсии. И наоборот, более высокий риск преэклампсии наблюдается среди женщин, использующих барьерные методы контрацепции и у тех, кто меняет половых партнеров.

Сегодня активно изучается роль различных естественных аутоантител в формировании гипертензии беременных. Исследована взаимосвязь между возникновением преэклампсии и уровнем антител к кардиолипину, В-2-гликопротеину-1, к ангиотензину, к ДНК, фосфатидилсерину, протромбину, ангиотензину-II, к белкам S-100 и т.д. [7,8,9,10,11,12]. Российские ученые с большим успехом последние 10 лет применяют метод ЭЛИП-комплекс-12 для оценки репродуктивного здоровья женщин [13]. Наши предшествующие исследования позволили установить методами ЭЛИП-тестов, что гипертензивные нарушения при беременности могут протекать как на фоне иммуносупрессии (у каждой второй беременной), так и на фоне иммуноактивации и при нормальной иммунореактивности организма матери. Публикации последних лет свидетельствуют об успешном использовании медикаментозных иммунокорректирующих средств в лечении патологических состояний различной этиологии в период гестации [14,15,16,17,18]. Поэтому в качестве иммунокорректирующего средства мы использовали иммуноглобулины. Их защитная функция обусловлена способностью специфически взаимодействовать с антигенами. Препарат «Имуноглобулин человека нормальный» назначался нами беременным с иммуносупрессией в дозе 25-50мл внутривенно, капельно на физиологическом растворе до 4 вливаний в течение 2 недель (2 раза в неделю) в первом, втором и третьем триместрах беременности. Такая сочетанная терапия оказалась довольно эффективной.

В настоящей статье мы представили клинический случай по профилактике преэклампсии с применением иммуноглобулинов.

Клинический случай.

Повторнобеременная, 40 лет, обратилась в амбулаторно-поликлиническое отделение НИИ АиГ по поводу беременности сроком 6-7 недель.

Из анамнеза – настоящая беременность четвертая, 1-я беременность закончилась абортom на 6-7 неделе беременности 10 лет назад, 2-я беременность закончилась самопроизвольным выкидышем на 9 неделе 4 года назад, 3-я беременность была во втором браке и завершилась экстренным оперативным родоразрешением год назад вследствие развития эклампсии на 32 неделе, родилась девочка весом 1.800. Семейный анамнез отягощен по материнской линии гипертонической болезнью и преэклампсией у родной сестры в период гестации. Соматический анамнез – в детстве перенесла вирусный гепатит А, 5 лет назад проведена операция ринопластика вследствие искривления носовой перегородки, находится под наблюдением эндокринолога по поводу аутоиммунного тиреоидита.

Объективные данные – рост - 174см, вес - 68 кг, ИМТ- 22,5. Исходное АД – 110/70 мм.рт.ст. Учитывая отягощенный акушерский и семейный анамнез по гипертензии, на 12 неделе беременности был проведен ЭЛИП-тест и определен уровень ПФР в крови беременной. Как видно из приведенных данных на рис. 1 и 2, иммунологическая реактивность организма данной пациентки находилась в состоянии иммуносупрессии (-33%), из иммунологических маркеров установлено патологическое повышение АТ к S100 (+49 усл.ед.) и АТ к тироглобулину (+33 усл. ед.), а также пограничные с нормой значения АТ к ХГЧ (-24 усл. ед.), АТ к ANCA (-21 усл.ед.) и АТ к инсулину (+13 усл. ед.). Таким образом, беременная наряду с клинико-анамнестическими факторами риска имела также и иммунологические маркеры преэклампсии – иммуносупрессия иммунного статуса организма и высокий уровень АТ к S100 на фоне незначительного повышения титра АТ к ANCA.

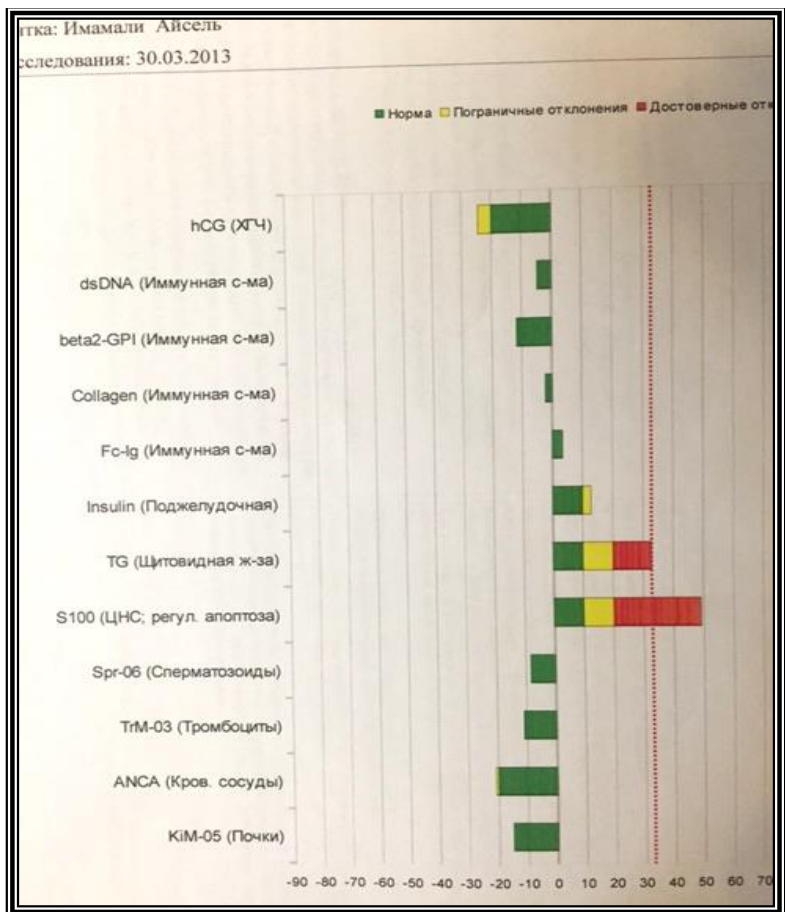


Рис. 1. Гистограмма. Относительное содержание различных аутоантител.

Общее состояние иммунной системы: <i>средний индивидуальный уровень иммунореактивности</i> (в сравнении со средним популяционным) составляет: -33 % , что свидетельствует об общей иммуносупрессии/иммуноактивации.			
Нормализованный уровень иммунореактивности обследуемого (в %% от индивидуального среднего)			
	Значение	Норма	Комментарий
АТ к хорионическому гонадотропину (ХГЧ)	-24	-20...+10	
АТ к двухспиральной ДНК	-5	-20...+10	
АТ к β 2-гликопротеину I	-12	-20...+10	
АТ к коллагену	-2	-20...+10	
АТ к Fc-фрагменту IgG (ревмофактор)	3	-20...+10	
АТ к инсулину	13	-20...+10	
АТ к тироглобулину	33	-20...+10	
АТ к S100	49	-20...+10	
АТ к Spr-06 (антиспермальные АТ)	-8	-20...+10	
АТ к TrM-03	-11	-20...+10	
АТ ANCA	-21	-20...+10	
АТ к KiM-05	-15	-20...+10	

• Хорионический гонадотропин (ХГЧ) – гормон, необходимый для nidации зиготы и развития плаценты.

Рис. 2. Результаты ЭЛИП-теста (12 недель беременности).

Изучение уровня ПФР в крови беременной показало значительное его снижение (49ng/ml), что также позволило отнести эту пациентку в группу повышенного риска развития преэклампсии со ЗВУР плода (рис.3).

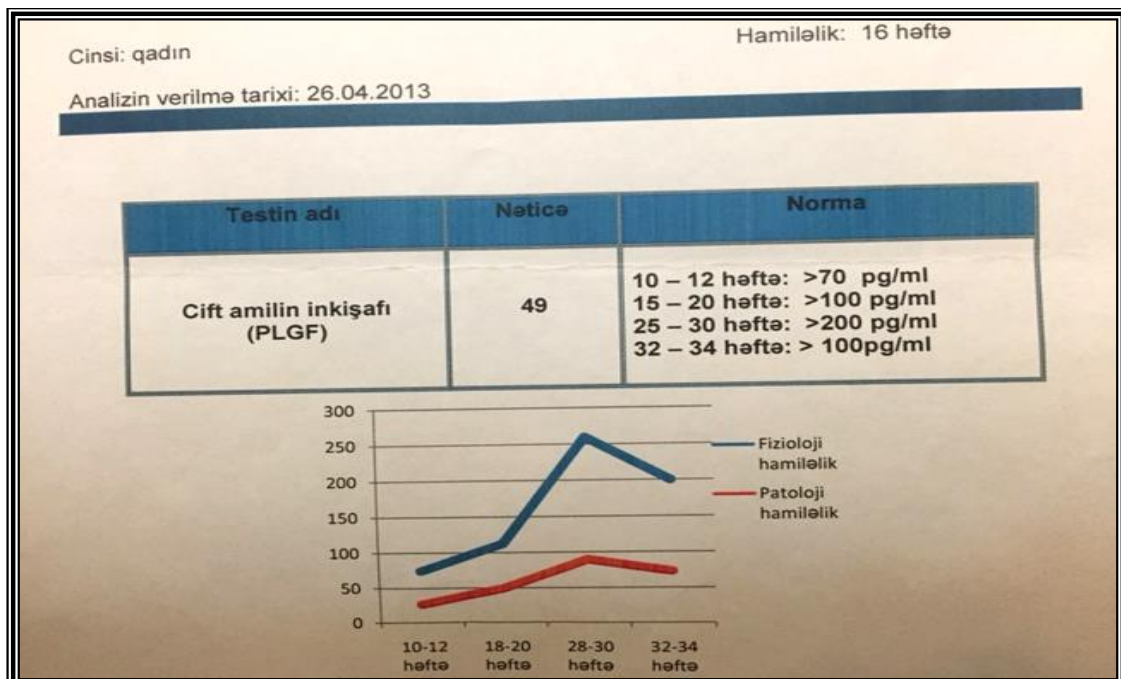


Рис. 3. Уровень плацентарного фактора роста (15-16 недель).

Исходя из полученных данных, беременной было предложено проведение курса профилактики преэклампсии с иммунокорректирующей терапией. С 13 недели беременности вплоть до 32-34 недель пациентка получала аспирин в дозе 100мг/сут, препарат кальция -1,0 гр/сут, профилактическую дозу НМГ (фраксипарин 0,3 п/к), а также в/в инфузии иммуноглобулина по 50 мл 2 раза неделю 4 вливания на 14-16, 24-26 и на 32-34 неделях гестации. Пациентке также были на протяжении всей беременности назначены поливитаминные препараты с высоким содержанием фолиевой кислоты. Во втором триместре было проведено доплерометрическое

исследование фетоплацентарного комплекса, которое выявило нормальные параметры маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотоков в маточных артериях и артериях пуповины (см. рис. 4,5).

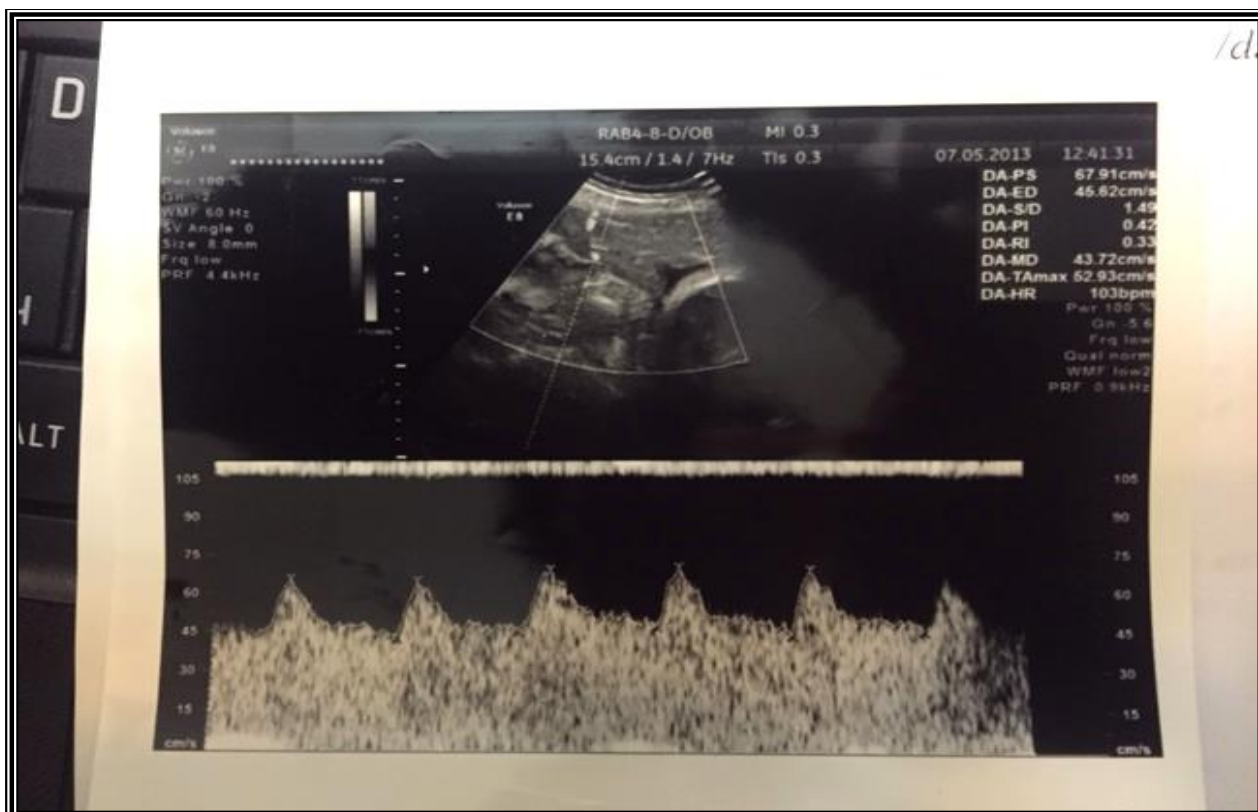


Рис. 4. Допплерометрия. Кровоток в правой маточной артерии (ИР- 0,33).

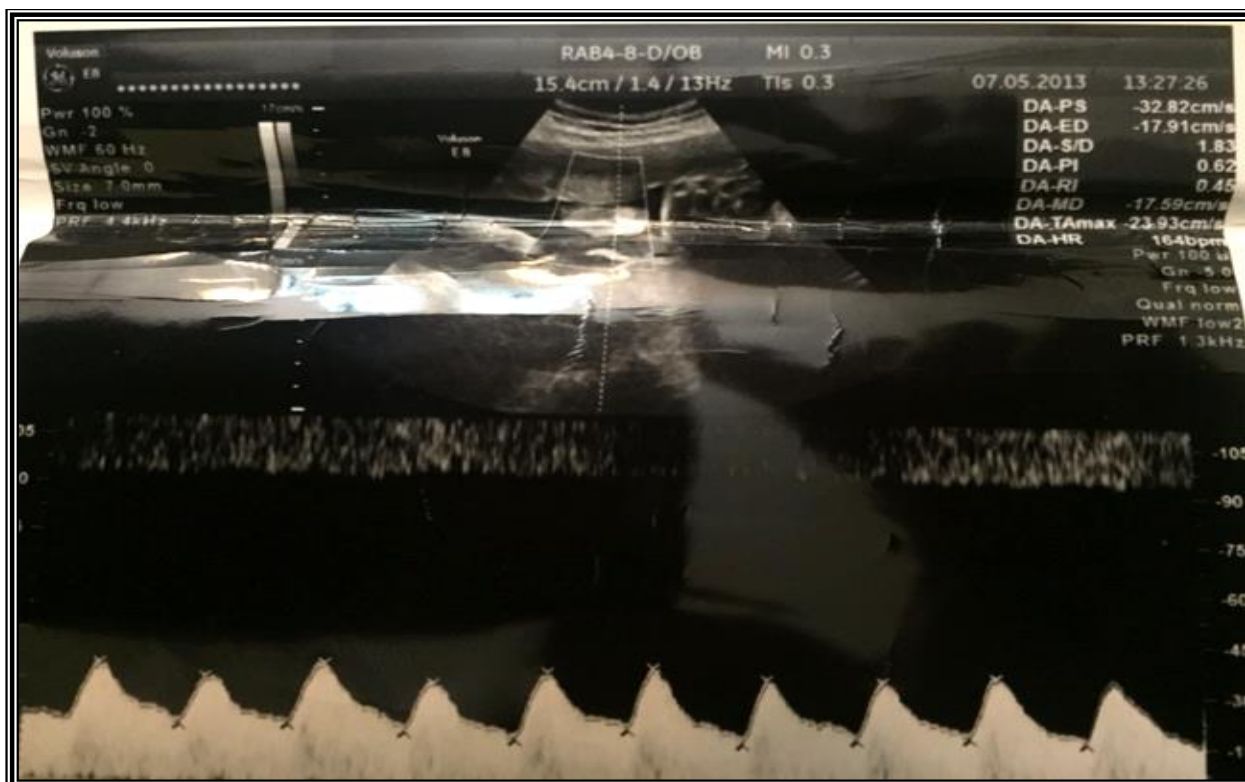


Рис. 5. Допплерометрия. Кровоток в артерии пуповины.

Течение беременности – во втором триместре беременность осложнилась развитием гипотиреоза, которое потребовало гормональной коррекции, а также анемией легкой степени. На 36-37 неделе беременности присоединилась умеренная гестационная гипертензия, не требующая медикаментозной коррекции. Показатели нестрессового теста на КТГ в динамике не выявили признаков страдания плода и на 38-39 неделе беременности пациентка в плановом порядке была прооперирована, родилась девочка массой 3.500 г, ростом 51 см, оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов.

Таким образом, анализ данного случая показал, что при наличии как клинико-анамнестических, так и иммунологических факторов риска преэклампсии своевременная комплексная профилактическая терапия с иммунокоррекцией способствует предотвращению тяжелых форм преэклампсии и ведет к благоприятным исходам со стороны матери и плода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борис Д.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. и др. Патогенетические аспекты преэклампсии // Акушерство и гинекология 2015, №12, с. 11-15.
2. Николаева М.Г., Сердюк Г.В., Горбачева Т.И. и др. Связь преэклампсии с носительством полиморфного гена SERPINE1(PAI-1-675 G4/G5) Систематический обзор Метаанализ // Проблемы репродукции 2016, №4, с.115-122.
3. George E.M., Granger J.P. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia // Am J Hypertens 2011, 24(9): 964-9.
4. Harrison D.G., Guzik T.J., Lob H.E. et al. Inflammation, immunity, and hypertension // Hypertension 2011, 57(2): 132-40.
5. James M. Roberts, C. Escudero The placenta in preeclampsia // Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health 2012, 2(2): 72-83.
6. Bdoah Y, Lam C, Rajakumar A et al. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? // Am J Obstet Gynecol 2008, 198(4):428.
7. Cai RM, Wenq ZP, Wang YY et al. Relationship of S100B protein expression and the pathogenesis of early-onset and late-onset preeclampsia // Am J Obstet Gynecol 2012, 47(7):510-3.
8. Siddiqui AH, Irani RA, Blackwell SC et al. Angiotenzin receptor agonistic autoantibody is highly pvalent in preeclampsia: correlation with disease severity // Hypertension 2010, 55(2):386-93.
9. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia // J Leukoc Biol 2013, 94(2): 247-57.
10. Kestlerova A, Feyereisl J, Frisova V et al. Immunological and biochemical markers in preeclampsia // J Reprod Immunol 2012, 96(1-2):90-4.
11. Danza A, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M Antiphospholipid syndrome in obstetrics //Best Pract Res Clin Obstet Gynaec 2012, 26(1):65-76.
12. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ et al. Antiplatelet agents for preventing and treating preeclampsia // Cochrane Database Syst Rev 2007, (2):CD000492.
13. Полетаев А.Б., Морозов С.Г. Методы ЭЛИП-Тестов в оценке состояния репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста // М. Медицина 2001, 16с.
14. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии // Женева, Швейцария: Департамент ВОЗ здоровья матери и ребенка 2014.
15. Ушкалова Е.А., Шифман Е.М. Проблема нерегламентированного применения иммуноглобулина для внутривенного введения в акушерстве // Акушерство и гинекология 2011, № 3, с.74-80.
16. Черепанов С.В., Соколов Д.И., Шляхтенко Т.Н. и др. Экспериментальное обоснование эндотелиопротективного эффекта иммуноглобулинов для внутривенного введения при акушерской патологии // Акушерство и гинекология 2016, №5, с.82-88.

17. Christiansen O.B., Larsen E.C., Egerup P. et al. Intravenous immuno-globulin treatment for secondary recurrent miscarriage: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // BJOG 2015, 122(4): 500-8.
18. Ensom M.H., Stephenson M.D. A two-center study on the pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin before and during pregnancy in healthy women with poor obstetrical histories // Hum Reprod 2011, 26(9): 2283-8.

**Preeklampsianın profilaktikasında
immunoqlobulinlərin istifadə təcrübəsi**

**Experience of using immunoqlobulins in the
prevention of preeclampsia**

XÜLASƏ

SUMMARY

Şahbazova N.A
Elmi-tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu,
Bakı, Azərbaycan

Shahbazova N.A.
Scientific-Research Institute of Obstetrics and
Gynecology, Baku, Azerbaijan

Açar sözlər: preeklampsiya, profilaktika,
immunoqlobulinlər

Key words: preeclampsia, prevention,
immunoglobulins

Məqalədə preeklampsianın kompleks profilaktikasında immunoqlobulinlərin istifadəsi ilə klinik xadisə təqdim edilib. Təhlil nəticəsində sübut olunub ki, preeklampsianın klinik-anamnestic və immunoloji risk amilləri olan qadında vaxtında və immunoqlobulinlərlə birgə aparılan kompleks profilaktik tədbirlər hipertenziv vəziyyətlərinin ağır formaların qarşısını alır, ana və döl üçün əlverişli nəticələri əldə etmək imkan verir.

In this article is presented a clinical case for the prevention of preeclampsia with the use of immunoglobulins. It was found that in pregnant woman with clinical, anamnestic and immunologic risk factors for preeclampsia complex preventive treatment with immunoglobulin improved results on pregnancy outcome for mother and fetus and has not been severe forms of hypertensive disorders.