

Г.В. Стрелко, к.м.н., Інститут генетики та репродукції, м. Київ

Застосування імуноглобулінів при невиношуванні вагітності

Самовільне переривання вагітності – серйозна медична і соціальна проблема. Одиничний випадок переривання вагітності у терміні до 12 тижнів у більшості пацієнок є випадковою подією, дуже часто пов'язаною з генетичними аномаліями ембріона: від 50 до 80% усіх випадків самовільного переривання вагітності у першому триместрі відбувається саме з цієї причини. Це пов'язують з досить високим відсотком генетично аномальних яйцеклітин (не менше 20-30%) і сперматозоїдів (5-15%). З віком цей відсоток починає суттєво збільшуватися.

Звичне невиношування вагітності (ЗНВ) визначають у разі трьох або більше спонтанних абортів, які відбулися послідовно. У деяких публікаціях йдеться про два і більше епізоди невиношування вагітності. Кількість жінок у популяції, які за певний проміжок часу мали три або більше самовільних переривань вагітності, становить 0,8-2,3%. За відсутності терапії вірогідність народження дитини у таких жінок становить:

- після трьох випадків самовільного переривання – 42-86%;
- після чотирьох випадків самовільного переривання – 41-72%;
- після п'яти випадків самовільного переривання – 23-51%.

Із прогностичної точки зору кількість попередніх самовільних переривань є найбільш значимим фактором для оцінки вірогідності виношування наступної вагітності.

Сьогодні не існує єдиного загальноприйнятого лікування ЗНВ, що у першу чергу пов'язане з численними причинами, які його викликають. Таким чином, для ефективного лікування ЗНВ дуже важливо визначити можливу причину переривання вагітності.

Причини невиношування можна умовно поділити на дві категорії: певні аномалії в самому ембріоні, як, наприклад, хромосомні аберації, що порушує процес розвитку ембріона або його імплантації. До другої групи причин можна віднести материнські фактори, які при генетично нормальному ембріоні не дають змоги йому розвиватися чи імплантуватися. До цієї категорії відносять анатомічні, гормональні, імунні проблеми і порушення коагуляції, інфекційні захворювання. Саме у цієї групи пацієнок патогенетичні терапевтичні заходи можуть відчутно покращувати вірогідність виношування вагітності. Особливо необхідно зазначити вплив віку жінки на частоту самовільного переривання вагітності. Так, у жінок, яких госпіталізували з причини ЗНВ (n=636 272), частота самовільних переривань вагітності була майже ідентичною у вікових групах 30-34 і 35-39 років і становила 38-40%. Після 40 років відзначалося статистично значиме збільшення частоти невиношування вагітності до 70% (N. Andersen, 2000).

Безумовно, треба пам'ятати, що у першому триместрі 50-80% всіх спонтанних абортів зумовлені хромосомними аномаліями ембріона. У другому триместрі – 15% і не більше 5% у третьому триместрі. Ендокринні фактори невиношування становлять близько 8-12%. Найчастіше це недостатність лютеїнової фази, гіпо- і гіпертиреоз, аутоімунний тиреоїдит, гіперпролактинемія, діабет, синдром полікістозних яєчників та ін. Анатомічні аномалії можуть бути причиною невиношування в 0,2-10%. Тромбофілія асоціюється з невиношуванням другого і третього триместрів, але не має чіткого зв'язку з репродуктивними втратами першого триместру.

Імунологічні причини невиношування вагітності в останній час розглядаються як одна з основних причин самовільного переривання генетично нормальної вагітності. До 45% вагітностей, які перервалися у першому триместрі (до 12-го тижня), і 95% пізніх самовільних переривань мають нормальний каріотип. Вважається, що імун-

ний чинник і тромбофілії відіграють основну роль у таких випадках.

Так, серед жінок зі ЗНВ, за даними R.V. Stricker (2000), частота виявлення імунологічних порушень була дуже високою (табл.).

Таблиця. Частота виявлення імунологічних порушень у жінок зі ЗНВ	
Тест	Позитивний результат, %
Антифосфоліпідні антитіла	36
Антитіла до щитоподібної залози	53
Антинуклеарні антитіла	25
Антиваріальні антитіла	11
Збільшений рівень натуральних кілерів	35
Збільшений рівень IgM	22
Дефіцит IgA	2
Ендометріоз	8
Два і більше порушень	70

Аналіз даних жінок, які не завагітніли після проходження лікування за програмою екстракорпорального запліднення при хорошій і відмінній якості ембріонів, відсутності порушень каріотипу, нормальної структури й товщини ендометрія, свідчить, що частота імунних розладів дуже висока.

- Збільшений рівень антифосфоліпідних антитіл – 33%.

- Збільшена активність натуральних кілерів – 61%.

- Два вищезгаданих порушення одночасно – 11%.

- Інші порушення – 6%.

- У 38% з них невиношування вагітності в анамнезі в різних термінах.

Яким чином можна виявити пацієнок, у яких лікування імуноглобулінами буде ефективним? Для визначення групи потенційних відповідачів необхідно виключити неімунні фактори. Обсяг обстежень, який дасть змогу це зробити, такий:

- каріотипування обох батьків;
- визначення каріотипу абортного матеріалу;

- гістеросальпінгографія та/або гістероскопія;

- коагулограма;

- визначення рівнів антифосфоліпідних, антинуклеарних антитіл, люпусного антикоагулянту, імунограма, антитиреоїдні антитіла, визначення рівнів і активності натуральних кілерів.

Ймовірно, що такою групою будуть жінки, у яких під впливом імуноглобулінів можуть змінюватися певні показники. Базуючись на цих механізмах дії імуноглобулінів, можна очікувати клінічного ефекту від застосування імуноглобулінів у пацієнтів, у яких спостерігається:

- збільшення кількості або цитотоксичності натуральних кілерів;

- збільшення активності Т-клітин;

- надлишок прозапальних цитокінів;

- збільшення продукції аутоантитіл, що можуть викликати пошкодження ендометрія або тромбофілічні розлади.

Для корекції невиношування вагітності імунного генезу застосовують імуноглобулін людський, глюкокортикоїди, імунізацію лімфоцитами чоловіка або донора, аспірин, гепарин та інші методи. Пропонують різні дози, схеми, тривалість лікування. Дані про ефективність цих методів дуже відрізняються. Стандартним лікуванням

при невиношуванні вагітності вважається призначення препаратів прогестерону, адже недостатність лютеїнової фази може бути одним із факторів невиношування вагітності. Метааналіз рандомізованих досліджень щодо ефективності застосування прогестинів при невиношуванні вагітності не дає переконливих даних щодо ефективності такої терапії (Н. Саг, 2007). Дуже мало з цього питання подвійних сліпих і плацебо-контрольованих досліджень. Разом з тим більшість авторів і лікарів-практиків вважають доцільним застосування препаратів прогестерону в жінок зі ЗНВ. Такий підхід обґрунтовується імуномодуючими властивостями прогестерона, пов'язаними з наявністю так званого прогестероніндукованого блокуючого фактору, необхідного для нормальної імплантації ембріона (блокує діяльність НК-клітин і запобігає його відторгненню).

В останній час з'явилася велика кількість робіт, у тому числі й вітчизняних авторів, які демонструють успішність лікування ЗНВ за допомогою імуноглобулінів.

Імуноглобуліни, екстраговані з плазми крові, уперше застосували 1952 року з метою лікування імунодефіциту. Імуноглобулін є стерильним очищеним імуноглобуліном G, екстрагованим з плазми крові, і типом має у своєму складі 95% немодифікованого IgG і слідову кількість IgA й IgM.

Було продемонстровано ефективність застосування імуноглобулінів для лікування аутоімунної ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури 1981 року. Разом з тим було продемонстровано пригнічення вовчакового антикоагулянту в жінок, які лікувалися з приводу тяжких форм тромбоцитопенії. Ідея застосування імуноглобулінів при ЗНВ полягала у можливому впливі на вовчаковий антикоагулянт, адже системний червоний вовчак – відома патологія імунної системи, що проявляється артритом, ураженням нирок, висипаннями на шкірі та ін., може стати причиною мертвородження і невиношування вагітності. Імуноглобуліни часто призначали разом з преднізолоном, аспірином і гепарином. Ефективність застосування імуноглобулінів внутрішньовенно як монотерапію було продемонстровано у жінок з антифосфоліпідними антитілами, а також у тих, хто виявився рефрактерним до традиційної терапії аспірином, глюкокортикоїдами і гепарином.

При внутрішньовенному введенні імуноглобуліни:

- знижують активність натуральних кілерів;

- збільшують активність супресорних Т-клітин;

- пригнічують продукцію аутоантитіл В-клітинами;

- мають у своєму складі антитіла до антитіл, або антиідіопатичні антитіла;

- діють на Fc-рецептори.

У більшості випадків імуноглобуліни добре переносять, і їх можна вважати безпечним і ефективним лікарським засобом. Побічні ефекти під час застосування імуноглобулінів спостерігають не часто, але можливі анафілактичні реакції. Місцева реакція на введення препарату трапляється приблизно у 10% пацієнтів, головний біль – приблизно у 10%. Можливі також побічні прояви у вигляді ознобу, нудоти, блювання, гіпертермії. Дуже важливим є застосування препарату в умовах стаціонару за наявності протишокових



Г.В. Стрелко

засобів і повільне введення препарату (для запобігання шокових реакцій) зі швидкістю 1-1,5 мл за хвилину. Протипоказанням до застосування імуноглобулінів є алергічна реакція на білки крові людини в анамнезі. Особам, які страждають на імунопатологічні захворювання (колагенози, імунні захворювання крові, нефрит), препарат призначають після консультації відповідного спеціаліста.

Описано різноманітні режими застосування імуноглобулінів.

Початок лікування:

- до зачаття 1-3 тижні;
- після зачаття 5-8 тижнів (за фактом наявності вагітності).

Тривалість лікування:

- однократно перед зачаттям;
- до 25-34-го тижня вагітності;
- до 7-16-го тижня вагітності.

Введення дози:

- однократно;
- протягом 2-3 днів.

Доза імуноглобулінів:

- стандартна: 400-500 мг/кг або 8-10 мл/кг;
- низька: 200 мг/кг або 4 мл/кг.

Інтервал між повторним введенням:

- фізіологічний: 3-4 тижні (базується на періоді напівжиття IgG);
- нефізіологічний: 1-14 днів.

Застосування імуноглобулінів при невиношуванні вагітності неясного генезу було проаналізовано в 10 контрольованих дослідженнях. У чотирьох з них продемонстровано суттєве покращення частоти народження порівняно з контролем, у 6 – не виявлено клінічно значимої різниці.

Аналіз опублікованих досліджень успішності застосування імуноглобулінів залежно від дози, тривалості, початку і режиму введення показав, що терапія імуноглобулінами була ефективною під час тих досліджень, де препарати призначали до моменту зачаття; ефективними виявилися чотири з п'яти опублікованих досліджень. У роботах, де лікування починали після встановлення факту вагітності, не продемонстрували покращення результатів. Серед досліджень, які продемонстрували збільшення частоти живонародження, у трьох з чотирьох як критерії включення застосовували результати імунологічних досліджень. У жодному з досліджень, у ході яких не виявили покращення результатів на тлі лікування, подібні тести не застосовували. У жінок зі ЗНВ і з підвищеним рівнем натуральних кілерів, з підвищеною їх активністю, з наявністю ембріотоксичності частота народження дітей завдяки подібній терапії становила 70-80%.

Висновки

• Застосування імуноглобулінів може бути доцільним у певних категорій пацієнок: невиношування вагітності при нормальному каріотипі ембріона і відсутності анатомічних аномалій матки, ендокринних порушень.

• Більш ефективним є початок лікування до моменту зачаття (переносу ембріонів).

• Повторне введення імуноглобулінів під час вагітності більш доцільне, ніж однократне.

• Дози, нижчі за стандартні, можуть бути достатньо ефективними.