

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ИММУНОТЕРАПИИ В РЕПРОДУКТОЛОГИИ

Иммуноterapia является одной из наиболее перспективных лечебных стратегий современной медицины. В последнее время укрепилась доказательная база этого терапевтического подхода и расширились показания к применению иммунотерапевтических агентов в клинической практике. Как известно, под иммунотерапией понимают комплекс лечебных вмешательств с использованием факторов иммунной системы, полученных из крови здоровых доноров или их аналогов синтетического, рекомбинантного или гибридного происхождения. К современным иммунотерапевтическим агентам относят иммуноглобулины, интерфероны различных классов, колониестимулирующие факторы, цитокины, тимические гормоны, препараты моноклональных антител, лимфоциты (адоптивная Т-клеточная терапия, лимфокинактивированные киллеры и др.) и некоторые другие агенты (С1-ингибитор и др.). Механизм действия таких препаратов состоит в заместительном воздействии (при иммунодефицитах), модуляции воспаления и иммунного ответа (усилении или угнетении), прямом противомикробном воздействии, противоопухолевом и радиопротекторном эффектах, а также – в некоторых других модальностях, механизм которых еще предстоит изучить, например, ремиелинизации нервных волокон или сохранении беременности.

ИММУНОГЛОБУЛИНОТЕРАПИЯ

Именно у терапии при помощи антител имеется на сегодняшний день наиболее убедительная доказательная база и широкий спектр показаний к клиническому применению среди всех известных средств иммунотерапии. Иммуноглобулиноterapia обеспечивает заместительное воздействие при дис- и гипои иммуноглобулинемиях, противомикробное влияние и профилактику инфекционных заболеваний, подавление активности патологического процесса при некоторых аутоиммунных болезнях, терапевтическое влияние по отношению к ряду заболеваний с недостаточно изученным патогенезом, например, HELLP-синдроме, а также, как это стало известно недавно, благоприятный эффект при невынашивании плода во время беременности.

Лечение иммунодефицитов у беременных

Женщины с иммунодефицитами могут иметь осложненное течение беременности,

связанное с инфекционными эпизодами, угрозами самопроизвольных абортов или преждевременных родов. Сегодня твердо установлено, что пациентки с первичными гипо- и дисиммуноглобулинемиями должны принимать препараты иммуноглобулинов во время беременности. Такая терапия является безопасной и уменьшает количество инфекционных эпизодов у матери, способствует сохранению беременности и рождению здорового потомства, как показали исследования S. Hansen и соавт. При этом L.I. Gonzalez-Granado подчеркивает, что препараты иммуноглобулина для подкожного введения могут использоваться как альтернатива традиционно применяемым внутривенно иммуноглобулинам у беременных, страдающих общим переменным иммунодефицитом. Установлено также, что антитела класса G поступают в кровь плода через плацентарный барьер при внутривенной иммуноглобулинотерапии в антенатальный период или на слизистые оболочки новорожденного во время грудного вскармливания при введении препаратов антител в организм матери после родов (Palmeira P. и соавт.). По данным M.G. Danieli и соавт., использование препаратов внутривенного иммуноглобулина последнего поколения безопасно у беременных с общим переменным иммунодефицитом, у которых ранее отмечались побочные реакции на введение препаратов предыдущих поколений.

Невынашивание беременности неизвестной этиологии

Одним из важных достижений последнего десятилетия является установление тесной вовлеченности иммунных механизмов в процессы осуществления репродуктивной функции человеческого организма. Как указывают J. Kwak-Kim и соавт., сегодня именно персистирующее локальное воспаление, опосредованное Т-лимфоцитами, натуральными киллерами (NK) и NKT-клетками на фоне дисфункции регуляторных Т-лимфоцитов, и связанный с этим тромбоз сосудов фетоплацентарного комплекса рассматриваются как ключевые звенья синдрома рецидивирующего невынашивания плода неизвестной этиологии. Новые доказательства открыли двери для апробации иммунотерапии при различных формах патологии репродукции человека, в том числе – в случаях самопроизвольных абортов и преждевременных родов.



Д.В. МАЛЬЦЕВ

к. мед. н., заместитель директора
Института иммунологии
и аллергологии Национального
медицинского университета
им. А.А. Богомольца



Пациентки с первичными гипо- и дисиммуноглобулинемиями должны принимать препараты иммуноглобулинов во время беременности. Такая терапия уменьшает количество инфекционных эпизодов у матери, способствует сохранению беременности и рождению здорового потомства

M.R. Virro и соавт. провели исследование, в котором 229 женщин с необъяснимым невынашиванием беременности ($38 \pm 2,7$ лет) и множественными неудачами экстракорпорального оплодотворения ($3,3 \pm 2,1$) назначался внутривенный иммуноглобулин. Частота беременностей составила 60,3% (138/229), а частота успешных родов – 40,2% (92/229), что выше уровней Канадской базы данных (частота рождения живых детей 30%; $p = 0,0012$; 2010 г.). При пересадке одного эмбриона успех достигался в 2 раза чаще – 61% (20/33) по сравнению с 34,9% случаев (428/1225). При пересадке 5 бластоцист беременность наступала почти во всех случаях (30/31).

В исследовании, проведенном X.G. Sun с соавт., участвовало 60 женщин с частыми спонтанными абортми. Внутривенный иммуноглобулин назначался в дозе 200 мг/кг в месяц до 20-й недели гестации. Частота беременности составила 93,3%, а частота рождения живого ребенка – 85,7% при назначении внутривенного иммуноглобулина по сравнению с 56,7% (17/30) ($p = 0,021$) и 63,3% (19/30) ($p = 0,011$) соответственно в контрольной группе. Внутривенный иммуноглобулин повышал экспрессию толерогенного sHLA-G (человеческого лейкоцитарного антигена) и противовоспалительного цитокина интерлейкина 10-го типа, ассоциированных с благоприятным течением беременности.

В другом исследовании, проведенном E.E. Winger, J.L. Reed, принимало участие 75 женщин с анамнезом рецидивирующих спонтанных абортов. Использование внутривенного иммуноглобулина в комбинации с ингибитором фактора некроза опухоли α (адалимумабом или этанерцептом) улучшало вынашивание беременности. Частота рождения живого ребенка составила 19% (4/21) в первой группе (лечение проводилось только антикоагулянтами), 54% (20/37) в группе II (внутривенный иммуноглобулин + антикоагулянты), и 71% (12/17) в группе III (внутривенный иммуноглобулин + ингибитор фактора некроза опухоли α + антикоагулянты).

A.R. Nan с соавт. изучили влияние противовоспалительной (преднизолон и внутривенный иммуноглобулин) и антикоагулянтной (низкомолекулярный гепарин) терапии на течение беременности и риск осложнений у женщин с частыми самопроизвольными прерываниями беременности или анамнезом необъяснимого бесплодия. Были проанализированы ретроспективно 72 истории болезни. В качестве контроля использовались статистические данные общей популяции беременных женщин. Показано, что проводимое лечение не позволило увеличиться частоте нежелательных событий, а именно: преждевремен-

ных родов, несоответствия плода и новорожденного гестационному возрасту, эпизодов преэклампсии и гестационного диабета.

Синдром повышенного количества/функции естественных киллеров

Естественные киллеры с фенотипом CD3⁻CD56⁺CD16⁺ задействованы в инициации механизма родов, поэтому синдром повышенного количества/функции этих клеток ассоциирован с риском невынашивания плода в связи с индукцией преждевременной родовой деятельности. D.A. Clark с соавт. выявили CD200-зависимый и CD200-независимый пути супрессии функции NK-клеток под влиянием внутривенного иммуноглобулина у беременных с указанным синдромом.

В исследовании M. Moragu и соавт. принимало участие 157 женщин с привычным невынашиванием беременности или со множественными эпизодами нарушения имплантации после экстракорпорального оплодотворения, у которых отмечался синдром повышенного количества NK-клеток (CD3⁻CD56⁺CD16⁺) и NKT-клеток (CD3⁺CD56⁺CD16⁺). У женщин, принимавших внутривенный иммуноглобулин, были выше уровень беременности (92,5%) и рождения живых детей (82,5%), чем у пациенток без такого лечения (25 и 12,5% соответственно).

C.B. Coulat и B. Acasio изучили сообщения о 2 995 женщинах с антифосфолипидным синдромом и синдромом повышенного количества NK-клеток с необъяснимым бесплодием, нарушением имплантации после экстракорпорального оплодотворения, привычным невынашиванием беременности и сравнивали различные терапевтические стратегии – гепарин и аспирин; внутривенный иммуноглобулин; интралипид. Гепарин и аспирин были эффективны у женщин с антифосфолипидным синдромом с частыми спонтанными прерываниями беременности, но не с нарушением имплантации после экстракорпорального оплодотворения. Внутривенный иммуноглобулин продемонстрировал эффективность у женщин с обоими синдромами при всех указанных формах нарушениях фертильности. Интралипид был эффективен только у женщин с повышенным количеством NK-клеток, и эффективность препарата была сравнима с таковой у внутривенного иммуноглобулина.

E.E. Winger с соавт. установили, что наличие повышенного индекса Th₁/Th₂ и аномально большого количества естественных киллеров с фенотипом CD56⁺CD16⁺ является предикторами эффективности внутривенного иммуноглобулина у женщин, проходящих процедуру экстракорпорального оплодотворения.

Снижение повышенного уровня CD3⁺CD56⁺NKT-клеток во время применения внутривенного иммуноглобулина коррелирует с нормальным течением беременности и последующими успешными родами, как это показали M.J. van den Heuvel с соавт. в специально спланированном исследовании.

По данным S. Shimada и соавт., у женщин с множественными эпизодами спонтанных абортс высокодозовая терапия при помощи внутривенного иммуноглобулина повышает экспрессию угнетающей молекулы CD94 ($58,8 \pm 21,4\%$ против $71,0 \pm 17,6\%$; $p = 0,01$), что снижает повышенную цитотоксичность, опосредованную CD3⁺CD56⁺CD16⁺ клетками.

R. Perricone с соавт. показали, что внутривенный иммуноглобулин у женщин с рецидивирующими спонтанными абортс повышает сывороточную концентрацию гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора, который обычно аномально понижен в таких случаях, что коррелирует с улучшением вынашивания беременности.

Множественные неудачи экстракорпорального оплодотворения

Экстракорпоральное оплодотворение редко является единственной возможностью реализации репродуктивной функции семейной пары, однако регистрируются случаи множественных неудач имплантации и вынашивания плода в случаях, в генезе которых могут играть роль иммуноопосредованные механизмы.

В исследовании под руководством L. Neilman принимали участие 188 женщин, которым было проведено 226 терапевтических циклов во время процедуры экстракорпорального оплодотворения. После дополнительного назначения внутривенного иммуноглобулина уровень беременности составил 50,5%, уровень имплантации 21%, а уровень потерь беременности – 16,8%, что лучше данных мета-анализа Clark и соавт. Также как и в исследовании, проведенном Kwak с соавт., отмечалось уменьшение ранее повышенного количества CD3⁺CD56⁺CD16⁺ клеток.

В исследовании под руководством E.E. Winger принимало участие 75 женщин с нарушением фертильности и аномально повышенным индексом Th₁/Th₂. Назначали комбинированную терапию при помощи адалимумаба и внутривенного иммуноглобулина. Отмечено улучшение имплантации, вынашивания беременности и успешных родов ($p = 0,0007$; $0,0009$ и $0,003$ соответственно) после экстракорпорального оплодотворения, что сопровождалось нормализацией индекса Th₁/Th₂ и соответствующего цитокинового профиля.

T. Elram и соавт. исследовали эффективность внутривенного иммуноглобулина у женщин с частыми неудачами экстракорпорального оплодотворения или подобием с партнером по системе HLA. В исследование включали пациенток, у которых не отмечалось имплантации после, по крайней мере, 7 попыток трансфера эмбриона. Кроме того, включались женщины, у которых выявляли, как минимум, 3 идентичных локуса HLA с партнером и отрицательный результат cross-match теста. Лечение состояло в двукратном введении 30 г внутривенного иммуноглобулина – первый раз сразу после забора ооцита, а второй – при идентификации пульса плода при помощи ультрасонографии. После 18 курсов внутривенного иммуноглобулина 7 женщин забеременели, пять из которых родили живого ребенка с гестационным возрастом 27 недель и более, двое родили преждевременно и их дети остались живы, а у одной пациентки произошло прерывание беременности на сроке 19 недель. Отмечались достоверные отличия с контрольной группой. Авторы пришли к выводу о пользе применения внутривенного иммуноглобулина в указанных случаях.

G. Sher и соавт. сравнили эффективность аспирина, гепарина и комбинированного лечения с включением внутривенного иммуноглобулина у 82 женщин с множественными неудачами экстракорпорального оплодотворения и наличием аутоантител к антигенам щитовидной железы, а именно: антител к микросомам и тироглобулину. Внутривенный иммуноглобулин использовали в курсовой дозе 500 мг/кг. Его добавление к стандартной схеме, включающей гепарин и аспирин, повысило шанс рождения живого ребенка после единичного переноса с 27 до 51% случаев.

C.B. Coulam и соавт. исследовали эффективность внутривенного иммуноглобулина у женщин с необъяснимым невынашиванием плода и множественными неудачами экстракорпорального оплодотворения ($n = 29$). Беременность наступила только у 1 из 13 пациенток из группы контроля и у 9 из 16 участниц, получивших внутривенный иммуноглобулин в дозе 500 мг/кг, что составило достоверные отличия ($p = 0,02$).

Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром, как изолированная патология или компонент системной красной волчанки, является хорошо известной причиной рецидивирующих спонтанных абортс вследствие тромбоза сосудов фетоплацентарного комплекса. J.A. Gómez-Puerta и соавт. показали, что внутривенный иммуноглобулин помогает беременным даже с антифосфолипидным синдромом, резис-

тентном к стероидам. D.W. Branch и соавт. в многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании установили, что у беременных с антифосфолипидным синдромом, получавших внутривенный иммуноглобулин, было меньше случаев задержки развития плода и эпизодов поступления в отделения интенсивной терапии во время беременности.

Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура

Геморрагический синдром, опосредованный аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой, может создавать существенные трудности во время родов. У матери высок риск тяжелого маточного кровотечения в месте отделения плаценты, а у новорожденного – внутричерепного кровоизлияния, связанного с развитием вторичной аллоиммунной тромбоцитопении, обусловленной миграцией материнских аутоантител через плацентарный барьер.

G. Inocêncio и соавт. показали, что внутривенный иммуноглобулин является средством выбора для лечения аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры у беременных. Как установил K. Sieunarine с соавт., при резистентности к внутривенному иммуноглобулину может быть эффективен внутривенный анти-D-иммуноглобулин в дозе 50 мкг/кг, обычно используемый для профилактики резус-конфликта.

Дерматомиозит

По данным G. Linardaki и соавт., внутривенный иммуноглобулин является эффективной и безопасной лечебной стратегией при дерматомиозите у беременных и может быть разумной альтернативой стероидам в этот период. Y. Nozaki и соавт. с успехом купировали угрожающую жизни слабость респираторных мышц у беременных с дерматомиозитом за счет использования внутривенного иммуноглобулина.

Другие аутоиммунные заболевания

Внутривенная иммуноглобулиноterapia должна быть рассмотрена при планировании лечения гранулематоза Вегенера (Kim S.Y. и соавт.) и синдрома Чарджа–Стросса (Hot A. и соавт.) во время беременности ввиду эффективности и лучшего профиля безопасности по сравнению с альтернативными методами лечения. Внутривенный иммуноглобулин эффективен и безопасен при аутоиммунной воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (Yerdelen D. и соавт.) и синдроме Гийена–Барре (Bahadur A. и соавт.) у беременных. При этих демиелинизирующих заболеваниях периферической нервной системы эффективность внутривенной иммуноглобулинотерапии соответствует уровню доказательности А и превышает таковую у других терапевтических стратегий.

R. Perricone с соавт. в небольшом контролируемом испытании показали преимущества использования внутривенного иммуноглобулина в высокой дозе у беременных с системной красной волчанкой, ассоциированной с множественными эпизодами спонтанных аборт, по сравнению с комбинированной терапией преднизолоном и нестероидными противовоспалительными препаратами.

Врожденная атриовентрикулярная блокада

В случае продукции в организме беременной анти-Ro/La-антител последние могут мигрировать через плаценту и вызывать поражение сердца плода и новорожденного. A. Ruffatti с соавт. продемонстрировал, что внутривенный иммуноглобулин, наряду с плазмаферезом и стероидами, является важным компонентом комплексной терапии врожденной атриовентрикулярной блокады у ребенка, опосредованной анти-Ro/La-антителами матери, форсировавшими плацентарный барьер. В другом исследовании A. Ruffatti с соавт. показал, что внутривенный иммуноглобулин, вводимый во время беременности в дозе 1 г/кг каждые 15 дней с последующим продолжением терапии у новорожденного, эффективен при кардиомиопатии, опосредованной анти-Ro/La-антителами. S.M. Trusso и соавт. продемонстрировали эффективность пренатальной комбинированной терапии внутривенным иммуноглобулином и глюкокортикостероидами при опосредованной материнскими антителами кардиомиопатии и эндокардиальном фиброэластозе плода в небольшом исследовании (n = 20). Проведение такого лечения повышает шанс рождения здорового ребенка и уменьшает тяжесть поражения сердца у новорожденного.

Вульгарная пузырчатка

Дебют или обострение вульгарной пузырчатки, обусловленной продукцией аутоантител к десмоглеину, может быть серьезным препятствием для благоприятного исхода беременности. R. Ruiz-Villaverde и A.R. Ahmed с соавт. независимо друг от друга продемонстрировали, что внутривенный иммуноглобулин безопасен и эффективен при вульгарной пузырчатке как при прегравидарном дебюте, так и при начале болезни во время беременности. S. Rodrigues Cdos и соавт. показали, что внутривенный иммуноглобулин



Молекула иммуноглобулина G (IgG)

эффективен при герпесе беременных (herpes gestationis) – редком ауто-иммунном буллезном заболевании беременных и новорожденных.

Резус-конфликт

Использование анти-D-иммуноглобулина является эффективной стратегией предотвращения резус-конфликта в угрожающих случаях. Данные кокрановского обзора, приведенного С.І. Okwundu, В.В. Afolabi, указывают на одинаковую эффективность анти-D-иммуноглобулина при внутримышечном и внутривенном введении на 28-й или 30-й неделе гестации у резус-отрицательных женщин с резус-положительным плодом. S. Isojima и соавт. установили, что плазмаферез с последующим назначением внутривенного иммуноглобулина может сохранить беременность при резус-конфликте в случае неэффективности анти-D-иммуноглобулина. R. Onesimo и соавт. сообщили об успешном использовании внутривенного иммуноглобулина при гемолитическом синдроме, обусловленном анти-Е-аллоиммунизацией, который встречается реже, чем классическая аллоиммунизация к антигену D.

Цитомегаловирусная инфекция

Реактивированная цитомегаловирусная инфекция является хорошо известной причиной спонтанных аборт, преждевременных родов, задержки и уродств развития ребенка. Н. Vixmann с соавт. в результате проведения ретроспективного анализа продемонстрировали эффективность и безопасность специфического антицитомегаловирусного иммуноглобулина для профилактики инфекции плода при реактивации патогена в организме матери во время беременности. E. Polilli и соавт. показали, что препарат нормального иммуноглобулина эффективен при первичной цитомегаловирусной инфекции у беременных, так как содержит большое количество антител к вирусу в своем составе. K. Moxley, E.J. Knudtson продемонстрировали, что сочетанное внутривенное и интраутеральное введение иммуноглобулина против цитомегаловируса во время беременности безопасно и более эффективно, чем монотерапия препаратом внутривенно. G. Nigro и другие специалисты из Группы по изучению врожденной цитомегаловирусной инфекции (Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group, США) показали, что внутривенный иммуноглобулин против цитомегаловируса предупреждает переход инфекции в плод из крови беременной при реактивации вируса в организме женщины. В другом исследовании G. Nigro с соавт., изучив данные ультразвукографии 17 плодов и результаты их вирусологических исследований, установили, что гиперэхогенный кишечник является информативным инструментальным симптомом врожденной цитомегаловирусной инфекции, а своевременное назначение внутривенного иммуноглобулина купирует развитие патологии и приводит к рождению клинически здоровых детей.

A. Lobovská и соавт. показали, что для профилактики инфекции плода при беременности против цитомегаловируса также эффективен иммуноглобулин для внутримышечного введения.

Другие инфекции

E.E. Petersen и соавт. выполнили классическое исследование, показывающее пользу от иммуноглобулина при краснухе. При этом 24 добровольца были заражены вирусом краснухи. Одну группу вели симптоматически, а другой вводили внутримышечно иммуноглобулин. У добровольцев, получивших иммуноглобулин, краснуха протекала стерто и без феномена виремии. Как известно, именно виремия является механизмом трансплацентарного заражения плода вирусом краснухи. В недавнем обзоре В. Gonik подчеркивает, что пассивная иммунизация – забытая, но эффективная и доступная стратегия профилактики инфекций плода в практике акушера.

Как показали Н. Vixmann с соавт. в рандомизированном исследовании, назначение 200 МЕ специфического иммуноглобулина против гепатита В беременным, являющимся носителями этого вируса, оказывает профилактическое воздействие по отношению к заражению плода через 72 ч после введения препарата. F.Y. Wang с соавт. провели рандомизированное контролируемое исследование с участием 279 беременных, результаты которого продемонстрировали, что ежемесячное введение иммуноглобулина против гепатита В предупреждает переход вируса в организм плода и обуславливает рождение здоровых детей. Новорожденный должен получить иммуноглобулин в первые 16 ч после момента рождения и повторно через 2 недели. В то же время, Н. Zou и соавт. осуществили ретроспективный анализ историй болезни 621 новорожденного от матерей, положительных по антигену HBs, выявив профилактический эффект по отношению к развитию вирусного гепатита В у комбинированного подхода с использованием вакцины и специфического иммуноглобулина. Дети получали вакцинацию сразу после рождения, на первом и шестом месяце жизни и две дозы иммуноглобулина (200 МЕ) в первые дни жизни и через 2 недели после рождения. В 95,7% случаев у младенцев формировался протективный уровень антител уже к седьмому месяцу жизни, хотя подобный подход у больных матерей не имел

успеха. Как показали данные, O. Karabay и M. Koh и соавт. независимо друг от друга, при тяжелых формах гепатита В у беременных, проявляющих резистентность к рекомендованным схемам терапии, может быть успешно применена комбинированная терапия, включающая противовирусный препарат ламивудин, а также иммунотерапевтический агент β -интерферон и синтетический аналог гормона коры надпочечников преднизолон. По данным С. Onyango-Makumbi и соавт., специфический иммуноглобулин против ВИЧ-1 предупреждает переход вируса из организма больной матери к плоду во время беременности и обеспечивает рождение здоровых детей, не зараженных вирусом. Эта терапия так же эффективна, как и невирапин в дозе 200 мг. S. Izdes с соавт. показали, что внутривенный иммуноглобулин, обогащенный IgM, эффективен в купировании постгриппозного сепсиса у беременных, вызванного резистентным штаммом *Acinetobacter*. В то же время, S. Al-Rawi и соавт. продемонстрировали эффективность комбинированной терапии, включающей рекомбинантный протеин С и внутривенный иммуноглобулин, при стрептококковом токсическом шоке у 24-летней женщины сразу после родов.

HELLP-синдром

Это редкое опасное осложнение в акушерстве, возникающее, как правило, в III триместре беременности, чаще на сроке после 35 недель. Синдром характеризуется быстрым нарастанием симптомов, включающих тошноту, рвоту, боль в эпигастральной области и правом подреберье, отеки, головную боль, гиперрефлексию. Название произошло от первых букв трех основных компонентов синдрома: гемолиза (Hemolysis), повышения активности ферментов печени (Elevated Liver enzymes) и тромбоцитопении (Low Platelet count). На сегодняшний день рассматривается роль антифосфолипидных аутоантител в генезе данного синдрома с недостаточно изученным механизмом развития.

Как показали F.N. Cho и соавт., при синдроме HELLP может быть эффективен внутривенный иммуноглобулин, который можно комбинировать с гемодиализом в случае почечной недостаточности. O. Pourrat с соавт. обсудили возможности внутривенной иммуноглобулинотерапии как эффективной и безопасной альтернативы плазмаферезу при HELLP-синдроме.

Неонатальный гемохроматоз

Это тяжелое, часто фатальное нарушение метаболизма железа у новорожденных, приводящее к развитию острой печеночной

недостаточности. Кроме печени, органами-мишенями при данной патологии являются поджелудочная железа, сердце и эндокринные железы. Считают, что эта патология связана с продукцией антител в организме матери к антигенам печени плода. M.C. Nicholl показал, что возможны нормальные роды и выживание ребенка при неонатальном гемохроматозе в случае назначения внутривенного иммуноглобулина в высокой дозе даже при предыдущих смертельных случаях. A. Raure и соавт. описали 4 случая эффективного использования внутривенного иммуноглобулина для купирования тяжелых проявлений неонатального гемохроматоза. J. Baruteau подчеркивает, что пренатальная и постнатальная терапии внутривенным иммуноглобулином являются признанной стратегией профилактики и терапии неонатального гемохроматоза во Франции в подтвержденных случаях. P.F. Whittington и S. Kelly продемонстрировали пользу от применения внутривенного иммуноглобулина в дозе 1 г/кг в месяц, начиная с 19-й недели гестации и до момента родов, в отношении предупреждения или смягчения проявлений неонатального гемохроматоза в угрожающих случаях (n = 48).

Гангренозная пиодермия

C. Erfurt-Berge и соавт. показали, что гангренозная пиодермия (pyoderma gangrenosum) – редкое, но тяжелое поражение кожи, которое иногда манифестирует во время беременности, – может быть с успехом купировано при помощи внутривенного иммуноглобулина. В соответствии с этим, S.E. de Zwaan и соавт. продемонстрировали, что резистентные к стероидам случаи pyoderma gangrenosum чувствительны к препаратам внутривенного иммуноглобулина.

КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

В последнее время появились доказательства целесообразности применения препаратов колониестимулирующих факторов в репродуктологии. Стимулом к апробации такого терапевтического подхода стали наблюдения, что у многих пациенток с множественными эпизодами спонтанных абортот отмечается аномально низкая концентрация этих цитокинов в сыворотке крови. W. Würfel с соавт. назначали 300 мг молграмостима как единичную дозу у женщин с нарушением имплантации после экстракорпорального оплодотворения. Уровень успешной имплантации повысился до 43% в сравнении с 20% в группе плацебо. Scarpellini и соавт. в 2009 г. сообщили об эффективном и безопасном длительном использовании гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при невынашива-

нии беременности в другом контролируемом исследовании. В дальнейшем в испытании, проведенном W. Würfel с соавт., пациентки с дефицитом естественных киллеров получали 3 млн МЕ грануцита (ланогростима) на 5-й день переноса эмбриона и каждые три последующих дня. Отмечено существенное улучшение имплантации, вынашивания беременности и шанса рождения живого ребенка.

C. Santjohanser и соавт. провели ретроспективное когортное исследование эффективности рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора у женщин с рецидивирующими спонтанными абортми. Было три группы наблюдения, первую из которых составили пациентки, получавшие препарат колониестимулирующего фактора, вторую – женщины, не принимающие лечения, и третью – участницы, которым назначали внутривенный иммуноглобулин, кортизон и низкомолекулярный гепарин. 11 пациенток получали гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в дозе 34 млн МЕ раз в неделю, а остальные 38 проходили лечение в дозе по 13 млн МЕ дважды в неделю до 12-й недели гестации. Хотя количество ранних потерь эмбриона было выше в группе колониестимулирующего фактора ($2,67 \pm 1,27$; $0,85 \pm 0,91$; $0,64 \pm 0,74$ соответственно), у этих пациенток отмечалась достоверно более высокая частота успешного позднего трансфера эмбриона (36,7; 12,1; 8,9% соответственно). Шанс рождения живого ребенка также был достоверно выше у женщин, получавших колониестимулирующий фактор (32, 13, 14% соответственно). Побочные эффекты встречались в 10% случаев и включали боль в месте инъекции, лейкоцитоз, умеренное повышение температуры тела, боли в костях и неукротимая рвота беременных. У детей не отмечалось аномалий развития.

ДЕФИЦИТ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ

Не только избыток, но и дефицит естественных киллеров ассоциирован с нарушением фертильности. Híbu с соавт. в 2008 г. показали, что дефицит более трех киллинг-активирующих рецепторов естественных киллеров ассоциирован с патологией фертильности и множественными эпизодами нарушения имплантации после экстракорпорального оплодотворения. Это распространенная форма иммунной дисфункции в человеческой популяции, о которой необходимо помнить при ведении беременных или подготовке женщины к планируемой беременности. Дефицит естественных киллеров влияет на беременность, прежде всего, посредством снижения надзора над рядом эндогенных вирусных агентов, преимущественно герпес- и папилломавирусов, однако есть и прямые эффекты этой иммунной дисфункции. Так, В. Fu и со-

авт. продемонстрировали, что естественные киллеры обеспечивают механизм толерантности к антигенам плода путем подавления активности Th_{17} -клеток ($CD4^+$ Т-хелперов), задействованных в патогенезе преждевременных родов. В терапии дефицита естественных киллеров используются препараты α -интерферонов и рекомбинантного интерлейкина 2-го типа. Мы подготовили подробный обзор по проблеме этого иммунодефицита (Мальцев Д.В., Недопако Я.Я.).

АЛЬФА-ИНТЕРФЕРОНЫ

Препараты α -интерферонов обладают противомикробными, радиопротекторными, противоопухолевыми и иммуномодулирующими свойствами. P. Yazdani Brojeni и соавт. провели систематический обзор, посвященный проблеме применения α -интерферонов во время беременности. Было показано, что эти лекарственные средства можно использовать у беременных для лечения хронической миелоцитарной лейкемии, эссенциальной тромбоцитемии, гепатитов В и С. М.А. Elliott и соавт. также продемонстрировали пользу от применения α -интерферонов во время беременности при истинной полицитемии, а V.D. Ferrari и соавт. – в случае запущенных форм болезни Ходжкина. P. Labarga и соавт. сообщили об эффективном и безопасном использовании пегилированного α -интерферона у ВИЧ-инфицированной беременной с гепатитом С наряду с рибавирином и антиретровирусной терапией. Альфа-интерфероны могут использоваться при беременности при первичном миелофиброзе (Gotić M. и соавт.), волосатоклеточной лейкемии (Koreć I. и соавт.) и Т-клеточной лимфоме (Echols K.T. и соавт.).

T.G. Tareeva с соавт. продемонстрировали способность α -интерферонов обеспечивать профилактику акушерских и перинатальных осложнений у беременных с аутоиммунными болезнями и урогенитальными инфекциями. Как показали N. Parez и соавт., тяжелая врожденная дизэритропоэтическая анемия 1-го типа во время беременности может быть показанием для назначения препаратов α -интерферонов. R.S. Zul'karneev и соавт. подчеркивают, что использование рекомбинантного α -интерферона в комбинации с комплексным иммуноглобулином эффективно у беременных женщин с хламидиозом. М.А. Gomborg пролечил 235 пациенток с хламидийной урогенитальной инфекцией при помощи комбинированной терапии сумамедом (по 1 г каждые 3 дня 7 дней) и рекомбинантным α_{2b} -интерфероном. Получена эффективность в 94,8% случаев. Ранее N.I. Spivak и соавт. продемонстрировали прямую противобактериальную активность α -интерферонов.



Выявлена способность α -интерферонов обеспечивать профилактику акушерских и перинатальных осложнений у беременных с аутоиммунными болезнями и урогенитальными инфекциями

J.C. Pons и соавт. изучили фармакокинетику препаратов α -интерферонов во время беременности, продемонстрировав, что действующее вещество не проходит через фетоплацентарный барьер и не отмечается в крови плода и амниотической жидкости во время терапии.

БЕТА-ИНТЕРФЕРОНЫ

Препараты β -интерферонов используются для лечения рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза. Хотя во время беременности это демиелинизирующее заболевание обычно приобретает благоприятное течение, существенно повышен риск рецидивов в послеродовой период. K. Hellwig и соавт. указывают, что рекомбинантный β -интерферон безопасен у беременных с рассеянным склерозом, и такая терапия снижает риск обострений болезни в послеродовом периоде. M. Sandberg-Wollheim и соавт. исследовали данные историй болезни 679 женщин с рассеянным склерозом, получавших β -интерферон во время беременности. Не отмечено какого-либо неблагоприятного влияния препаратов на исход беременности.

Как указывалось выше, β -интерферон может быть испытан в составе комбинированной терапии при тяжелом гепатите В у беременных, проявляющем резистентность к стандартной терапии.

ГАММА-ИНТЕРФЕРОН

Как указывают J.M. Piper и соавт., γ -интерферон показан при беременности в случае хронической грануле-

матозной болезни в виде системного применения и при лечении кожных папилломавирусных поражений и келоидных рубцов после кесаревого сечения или гинекологических операций в виде местного использования. По нашим данным, γ -интерферон эффективен при дефиците миелопероксидазы фагоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная иммунотерапия должна занимать важное место в арсенале лечебных стратегий, используемых в акушерстве и гинекологии. Иммунотерапевтические агенты способны улучшать исходы при рецидивирующих спонтанных абортах, преждевременных родах и множественных неудачах экстракорпорального оплодотворения, помогают компенсировать первичные иммунодефициты у беременных, оказывают прямые противомикробные эффекты по отношению к оппортунистическим и урогенитальным инфекционным агентам, позволяют избежать назначения глюкокортикостероидов и цитостатиков при аутоиммунных и онкологических заболеваниях, а также купируют проявления некоторых осложнений с недостаточно изученным патогенезом. Надлежащее внедрение иммунотерапии в клиническую практику лечебно-профилактических учреждений Украины позволит повысить качество оказания медицинской помощи беременным и улучшить подготовку женщин к планируемой беременности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мальцев Д.В., Недопако Я.Я.

Дефіцит природних кілерів: гетерогенність, клініка, діагностика, лікування, клінічні приклади // Український медичний часопис. – 2013. – № 2(94). – С. 129–142.

Maltsev DV, Nedopako YY

Deficiency of natural killer cells: heterogeneity, symptoms, diagnostics, treatment, clinical examples // Ukrainian Medical Journal. – 2013. – № 2 (94). – P. 129–142.

2. Ahmed AR, Gürcan HM

Use of intravenous immunoglobulin therapy during pregnancy in patients with pemphigus vulgaris J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25(9):1073–9.

3. Al-Rawi S, Woodward LJ, Knight J

Puerperal streptococcal toxic shock syndrome treated with recombinant human activated protein C and intravenous immunoglobulin Int J Obstet Anesth. 2009; 18(2): 169–72.

4. Bahadur A, Gupta N, Deka D, Mittal S

Successful maternal and fetal outcome of Guillain-Barré syndrome complicating pregnancy Indian J Med Sci. 2009; 63(11): 517–8.

5. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M et al.

A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. Am J Obstet Gynecol. 2000; 182(1 Pt 1): 122–7.

6. Buxmann H, Kamin W, Kriván G et al.

An open-label, randomized efficacy and safety trial of subcutaneous and intramuscular BT088 (Fovepta) human hepatitis B immunoglobulin in neonates of HBV-carrier mothers. J Perinat Med. 2012; 40(4): 433–8.

7. Buxmann H, Stackelberg OM, Schlößer RL et al.

Use of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for prevention of congenital cytomegalovirus disease: a retrospective analysis. J Perinat Med. 2012; 40(4): 439–46.

8. Cho FN, Chen SN, Kan YY et al.

Successful management of a pregnant woman with HELLP syndrome, pulmonary

edema, postpartum hemorrhage and acute renal failure, using early hemodialysis, intravenous immunoglobulin and noninvasive monitoring: a case report. J Reprod Med. 2007; 52(7): 661–3.

9. Coulam CB, Acacio B

Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births? Am J Reprod Immunol. 2012 Apr; 67(4): 296–304.

10. De Zwaan SE, Iland HJ, Damian DL

Treatment of refractory pyoderma gangrenosum with intravenous immunoglobulin. Australas J Dermatol. 2009; 50(1): 56–9.

11. Echols KT, Gilles JM, Diro M

Mycosis fungoides in pregnancy: remission after treatment with alpha-interferon in a case refractory to conventional therapy: a case report. J Matern Fetal Med. 2001; 10(1): 68–70.

12. Elliott MA, Tefferi A

Interferon-alpha therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Semin Thromb Hemost. 1997; 23(5): 463–72.

13. Erfurt-Berge C, Herbst C, Schuler G, Bauerschmitz J

Successful treatment of pyoderma gangrenosum with intravenous immunoglobulins during pregnancy J Cutan Med Surg. 2012; 16(3): 205–7.

14. Ferrari VD, Jirillo A, Lonardi F, Pavanato G, Bonciarelli G

Pregnancy during alpha-interferon therapy in patients with advanced Hodgkin's disease. Eur J Cancer. 1995; 31A(12): 2121–2.

15. Fu B, Li X, Sun R et al.

Natural killer cells promote immune tolerance by regulating inflammatory TH17 cells at the human maternal-fetal interface. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013; 110(3): E231–40.

16. Gomberg MA

Combined treatment of persisting urogenital chlamydia infection with sumamed and interferon alfa] Antibiot Khimioter. 2002; 47(5): 12–5.

БИОВЕН МОНО®

Иммуноглобулин человека нормальный жидкий
для внутривенного введения 5%

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ



ГОТОВЫЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ

- Вирусов
- Бактерий
- Аутоантител



BIOFARMA

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических специалистов о лекарственном средстве.
БИОВЕН МОНО РС №522/11-300200000. Приказ МЗ Украины №89 от 21.02.2011.

Количественный и качественный состав: действующие вещества: иммунологически активная белковая фракция иммуноглобулина G; 1 мл препарата содержит 0,05 г белка, мальтозы моногидрат.

Показания: лечение первичных и вторичных иммунодефицитных состояний и связанных с ними заболеваний, а также для лечения и профилактики заболеваний, вызванных бактериальной и вирусной инфекцией.

Противопоказания: тяжелые аллергические реакции на введение белковых препаратов крови человека.

Побочное действие: местные реакции в виде гиперемии, повышение температуры до 37,5 °C в течение первых суток. У пациентов с измененной реактивностью могут возникнуть аллергические реакции разного типа, в исключительно редких случаях – анафилактический шок.

03680, г. Киев,
ул. Николая Амосова, 9

тел./факс (044) 529 21 93
www.biofarma.ua

17. Gómez-Puerta JA, Espinosa G, Cervera R
Catastrophic antiphospholipid syndrome: diagnosis and management in pregnancy. *Clin Lab Med.* 2013; 33(2): 391–400.
18. Gonik B
Passive immunization: the forgotten arm of immunologically based strategies for disease containment. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205(5): 444.e1–6.
19. Gonzalez-Granado LI
Subcutaneous treatment for common variable immunodeficiency in pregnant women *Ceska Gynekol.* 2010; 75(2): 159.
20. Gotić M, Cvetković M, Bozanović T, Cemerikić V
Successful treatment of primary myelofibrosis with thrombocytosis during pregnancy with alfa-interferon *Srp Arh Celok Lek.* 2001; 129(11-12):304-8.
21. Hansen S, Gardulf A, Andersson E et al.
Women with primary antibody deficiencies requiring IgG replacement therapy: their perception of prenatal care during pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2004; 33(5): 604–9.
22. Heilmann L, Schorsch M, Hahn T
CD3-CD56+CD16+ natural killer cells and improvement of pregnancy outcome in IVF/ICSI failure after additional IVIG-treatment. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 63(3): 263–5.
23. Hellwig K, Beste C, Schimrigk S, Chan A
Immunomodulation and postpartum relapses in patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009; 2(1): 7–11.
24. Hot A, Perard L, Coppere B, Simon M, Bouhour F, Ninet J
Marked improvement of Churg-Strauss vasculitis with intravenous gamma globulins during pregnancy *Clin Rheumatol.* 2007; 26(12): 2149–51.
25. Inocêncio G, Coutinho L, Buchner G, Zulmira R
Idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013.
26. Isojima S, Hisano M, Suzuki T et al.
Early plasmapheresis followed by high-dose γ -globulin treatment saved a severely Rho-incompatible pregnancy *J Clin Apher.* 2011; 26(4): 216–8.
27. Izdes S, Altintas ND et al.
Intravenous polyclonal IgM-enriched immunoglobulin therapy for resistant *Acinetobacter* sepsis in a pregnant patient with ARDS due to H1N1 infection. *Int J Obstet Anesth.* 2011; 20(1): 99–100.
28. Karabay O, Leblebicioglu H
Interferon-beta, prednisolone and lamivudine combination in acute exacerbation of chronic hepatitis b during pregnancy. *Hepato Res.* 2013 May 2. [Epub ahead of print].
29. Kim SY, Linton JM, Kolasinski SL
Successful treatment of new onset Wegener's granulomatosis with IVIG (intravenous immunoglobulin) during pregnancy: a case report *Mod Rheumatol.* 2008; 18(2): 177–80.
30. Koh M, Shinohara J, Hongo Y et al.
Case treated with triple therapy of lamivudine, interferon- β and prednisolone for acute exacerbation of chronic hepatitis B during pregnancy. *Hepato Res.* 2013 Apr; 43(4): 425–9.
31. Kopeć I, Debski R, Samsel M, Winter W, Maryniak R, Prochorec M, Podstawka U
Hairy cell leukemia in pregnancy *Ginek Pol.* 2005; 76(11): 898–901.
32. Labarga P, Pinilla J, Cachorro I, Ruiz Y
Infant of 22 months of age with no anomalies born from a HCV- and HIV-infected mother under treatment with pegylated interferon, ribavirin and antiretroviral therapy during the first 16 weeks of pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2007; 24(3-4): 414–6.
33. Linardaki G, Cherouvim E, Goni G, Boki KA
Intravenous immunoglobulin treatment for pregnancy-associated dermatomyositis *Rheumatol Int.* 2011; 31(1): 113–5.
34. Lobovská A, Pardon J, Honzáková E
The first hyperimmune immunoglobulin against cytomegaloviruses made in the Czech Republic *Cas Lek Cesk.* 1993; 132(17): 532–4.
35. Moraru M, Carbone J, Alecsandru D, Castillo-Rama M
Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56(+) cells. *Am J Reprod Immunol.* 2012; 68(1): 75–84.
36. Moxley K, Knudtson EJ
Resolution of hydrops secondary to cytomegalovirus after maternal and fetal treatment with human cytomegalovirus hyperimmune globulin. *Obstet Gynecol.* 2008; 111(2 Pt 2): 524–6.
37. Nicholl MC
Successful pregnancy outcome with the use of antenatal high-dose intravenous immunoglobulin following previous neonatal death associated with neonatal haemochromatosis *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010; 50(4): 403–5.
38. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM
Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2005 Sep 29; 353(13): 1350–62.
39. Nozaki Y, Ikoma S, Funauchi M, Kinoshita K
Respiratory muscle weakness with dermatomyositis during pregnancy: successful treatment with intravenous immunoglobulin therapy *J Rheumatol.* 2008; 35(11): 2289.
40. Okwundu CI, Afolabi BB
Intramuscular versus intravenous anti-D for preventing Rhesus alloimmunization during pregnancy *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 1:CD007885.
41. Onyango-Makumbi C, Omer SB, Mubiru M
Safety and efficacy of HIV hyperimmune globulin for prevention of mother-to-child HIV transmission in HIV-1-infected pregnant women and their infants in Kampala, Uganda (HIVIGLOB/NVP STUDY). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011; 58(4): 399–407.
42. Palmeira P, Costa-Carvalho BT, Arslanian C et al.
Transfer of antibodies across the placenta and in breast milk from mothers on intravenous immunoglobulin *Pediatr Allergy Immunol.* 2009 Sep; 20(6): 528–35.
43. Perez N, Dommergues M, Zupan V, Chambost H
Severe congenital dyserythropoietic anaemia type I: prenatal management, transfusion support and alpha-interferon therapy. *Br J Haematol.* 2000; 110(2): 420–3.
44. Paupe A, Duclos B, Leroy B, Molho M
Prenatal treatment of neonatal hemochromatosis with maternal administration of intravenous immunoglobulins (about four cases). *Gynecol Obstet Fertil.* 2011; 39(7-8): 418–24.
45. Perricone R, De Carolis C, Giacomelli R et al.
GM-CSF and pregnancy: evidence of significantly reduced blood concentrations in unexplained recurrent abortion efficiently reverted by intravenous immunoglobulin treatment. *Am J Reprod Immunol.* 2003 Sep; 50(3): 232–7.
46. Petersen EE, Neumann-Haefelin D, Heussler M
Rubella in pregnancy: experimental studies on the value of gamma-globulin after rubella wild virus infection *Dtsch Med Wochenschr.* 1978; 103(43): 1695–700.
47. Piper JM, Wen TT, Xenakis EM
Interferon therapy in primary care. *Prim Care Update Ob Gyns.*; 8(4): 163–169.
48. Poliilli E, Parruti G, D'Arcangelo F et al.
Preliminary evaluation of the safety and efficacy of standard intravenous immunoglobulins in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *Clin Vaccine Immunol.* 2012; 19(12): 1991–3.
49. Pons JC, Lebon P, Frydman R, Delfraissy JF
Pharmacokinetics of interferon-alpha in pregnant women and fetoplacental passage. *Fetal Diagn Ther.* 1995; 10(1): 7–10.
50. Pourrat O, Ducroz B, Magnin G
Intravenous immunoglobulins in postpartum, persistently severe HELLP syndrome: a safe alternative to plasma exchange? *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166(2): 766.
51. Rodrigues Cdos S, Filipe P et al.
Persistent herpes gestationis treated with high-dose intravenous immunoglobulin. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87(2): 184–6.
52. Ruffatti A, Marson P, Svaluto-Moreolo G et al.
A combination therapy protocol of plasmapheresis, intravenous immunoglobulins and betamethasone to treat anti-Ro/La-related congenital atrioventricular block. A case series and review of the literature. 2013; 12(7): 768–73.

53. Ruffatti A, Milanese O, Chiandetti L, Cerutti A, Gervasi MT, De Silvestro G, Pengo V, Punzi L

A combination therapy to treat second-degree anti-Ro/La-related congenital heart block: a strategy to avoid stable third-degree heart block? *Lupus*. 2012; 21(6): 666–71.

54. Ruiz-Villaverde R, Sánchez-Cano D, Ramirez-Tortosa CL

Pemphigoid gestationis: therapeutic response to pre- and postpartum immunoglobulin therapy *Actas Dermosifiliogr*. 2011; 102(9): 735–7

55. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G

Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler*. 2011 Apr; 17(4): 423–30.

56. Santjohanser C, Knieper C, Franz C et al.

Granulocyte-colony stimulating factor as treatment option in patients with recurrent miscarriage. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2013; 61(2): 159–64.

57. Shimada S, Takeda M, Nishihira J et al.

A high dose of intravenous immunoglobulin increases CD94 expression on natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortion *Am J Reprod Immunol*. 2009; 62(5): 301–7.

58. Sieunarine K, Shapiro S, Al Obaidi M, Girling J

Intravenous anti-D immunoglobulin in the treatment of resistant immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *BJOG*. 2007; 114(4): 505–7.

59. Spivak Nla, Grabchenko NI, Lazarenko LN et al.

The antibacterial efficacy of preparations of interferon and its inducers. *Mikrobiol Z*. 1999; 61(1): 32–45.

60. Sun XG, Liu XY, Zhu R et al.

Effectiveness of intravenous immunoglobulin therapy in treating unexplained recurrent spontaneous abortion and its effect on the level of serum soluble human leucocyte antigen G *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2010; 32(5): 483–7.

61. Tareeva TG, Malinovskaia VV, Poletaev AB

Autoimmune disorders in pregnant women with mixed urogenital infections. Interferon therapy in prophylaxis of obstetric and perinatal complications *Antibiot Khimioter*. 2000; 45(12): 23–4.

62. Van den Heuvel Mj, Peralta CG, Hatta K et al.

Decline in number of elevated blood CD3(+) CD56(+) NKT cells in response to

intravenous immunoglobulin treatment correlates with successful pregnancy *Am J Reprod Immunol*. 2007; 58(5): 447–59.

63. Virro MR, Winger EE, Reed JL

Intravenous immunoglobulin for repeated IVF failure and unexplained infertility. *Am J Reprod Immunol*. 2012; 68(3): 218–25.

64. Wang FY, Lin P, Zhang HZ

A randomized controlled trial on effect of hepatitis B immune globulin in preventing hepatitis B virus transmission from mothers to infants *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2008; 46(1): 61–3.

65. Winger EE, Reed JL

Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and intravenous immunoglobulin improves live birth rates in women with recurrent spontaneous abortion *Am J Reprod Immunol*. 2008; 60(1): 8–16.

66. Winger EE, Reed JL, Ashoush S et al.

Elevated preconception CD56+ 16+ and/or Th1:Th2 levels predict benefit from IVIG therapy in subfertile women undergoing IVF *Am J Reprod Immunol*. 2011 Nov; 66(5): 394–40

67. Winger EE, Reed JL, Ashoush S et al.

Treatment with adalimumab (Humira) and intravenous immunoglobulin improves pregnancy rates in women undergoing IVF. *Am J Reprod Immunol*. 2009; 61(2): 113–20.

68. Würfel W, Santjohanser C, Hirv K et al.

High pregnancy rates with administration of granulocyte colony-stimulating factor in ART-patients with repetitive implantation failure and lacking killer-cell immunoglobulin-like receptors. *Hum Reprod*. 2010; 25(8): 2151–2.

69. Yazdani Brojeni P, Matok I et al.

A systematic review of the fetal safety of interferon alpha. *Reprod Toxicol*. 2012; 33(3): 265–8.

70. Yerdelen D, Kucukgoz U, Karatas M

Association between acute motor axonal neuropathy and ophthalmoplegia during pregnancy *J Clin Neurosci*. 2011; 18(7): 999–1000.

71. Zul'karneev RSh, Kalinin IuT, Afanas'ev SS, Rubal'skii OV

Use of recombinant alpha2-interferon and a complex immunoglobulin preparation for the treatment of chlamydiosis in pregnancy women *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 1998 Mar-Apr; (2): 115–8.

МОЖЛИВОСТІ СУЧАСНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ В РЕПРОДУКТОЛОГІЇ

Д.В. Мальцев, к. мед. н., Інститут імунології та алергології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

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

Ключові слова: імуноterapia, акушерство, імуноглобулін, репродуктологія.

POSSIBILITIES OF MODERN IMMUNOTHERAPY IN REPRODUCTION

D.V. Maltsev, PhD, Institute of Immunology and Allergology of the National Medical University named after A.A. Bogomolets

This article examines the possibilities of modern immunotherapeutic interventions in the pathology of the reproductive sphere, complications of pregnancy and fetal injuries associated with transplacental transfer of autoantibodies from the mother. Article contains the results of the available studies and reports that examine the efficacy and safety of immunoglobulins, growth factors, and different classes of interferons in obstetric practice that form the basis of immunotherapy. Proper implementation of these treatment strategies into clinical practice of medical institutions of Ukraine will increase the quality of medical care for pregnant women and improve the training for planned pregnancy.

Key words: immunotherapy, obstetrics, immunoglobulin, reproduction.