

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНА ПРИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЯХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Ахмедова Матлюба Олимхон кизи

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
акушерства и гинекологии

Юсупбаев Р.Б., Пулатова Г.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
акушерства и гинекологии

<https://doi.org/10.5281/zenodo.6896303>

Аннотация. В статье обсуждаются фетальные проблемы внутриутробных инфекций. Одна из причин этого заключается в том, что острые или воспалительные вирусные инфекции поражают ранние сроки беременности. В представленном материале описаны различные внутриутробные инфекции, инструкции по внутривенному введению иммуноглобулинов с методами их лечения. Оценена эффективность их применения при внутриутробных инфекциях беременных.

Ключевые слова: внутриутробные инфекции, внутривенное введение иммуноглобулинов, плод, плацента, ИФА.

THE USE OF IMMUNOGLOBULIN FOR INTRAUTERINE INFECTIONS DURING PREGNANCY

Abstract. The article discusses the fetal problems of intrauterine infections. One reason for this is that acute or inflammatory viral infections affect early pregnancy. The presented material describes various intrauterine infections, instructions for intravenous administration of immunoglobulins with methods for their treatment. The effectiveness of their use in intrauterine infections of pregnant women was evaluated.

Keywords: intrauterine infections, intravenous administration of immunoglobulins, fetus, placenta, ELISA.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционная патология беременности и новорожденных является одной из ведущих медицинских проблем современного акушерства и перинатологии.

Внутриутробные инфекции - это группа инфекционно-воспалительных заболеваний, которые продуцируют различные возбудители, но имеют те же клинические проявления, что и у плода и новорожденного, выражающиеся в сходных эпидемиологических показателях.

Негативное влияние инфекций, передаваемых женщиной во время беременности, на состояние плода и новорожденного ребенка было доказано во многих научных исследованиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Кроме того, согласно данным, представленным в различной литературе, по меньшей мере у 10% беременных женщин наблюдаются определенные инфекционные клинические симптомы, которые позволяют своевременно выявлять их и лечить.

Однако у большинства женщин это продолжается скрыто, подкожно, и если принять во внимание физиологическую иммуносупрессию во время беременности, становится ясно,

что причины такого необъяснимого течения инфекции могут привести к серьезным осложнениям для матери и плода.

Развитие осложнений у плода и последовательность новорожденного при хронической инфекции у матери:

1. Хроническая инфекция у матери
2. Изменения статуса иммунитета
3. Нарушение иммунитета у плода и новорожденного
4. Нарушение периода ранней адаптации
5. Неврологические, соматические нарушения развития или эндокринные нарушения у ребенка

Наличие инфекции у матери увеличивает риск того, что беременность и роды закончатся негативными последствиями, но это не всегда означает, что плод заражен. Возбудители инфекции проникают в плод следующими путями:

- трансплацентарный (поступает к плоду через плацентарный барьер гематогенным путем);
- исходящий (через цервикальный канал и оболочку плода);
- нисходящий (через фаллопиевы трубы);
- трансмуральный (через миометрий и децидуальную оболочку);
- путь полового акта (когда плод проходит через инфицированные родовые пути).

Риск передачи инфекционных агентов от матери к будущему ребенку через матку еще больше возрастает в тех случаях, когда у женщины тяжелый соматический, акушерско-гинекологический, инфекционный анамнез и иммунологическая толерантность.

Внутриутробное инфицирование вызывает следующие распространенные патологии:

- плацентарная недостаточность;
- хроническая гипоксия;
- синдром задержки роста плода;
- пороки развития плода;
- инфекционные заболевания;
- мертворождение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гестазы (80,2%), наличие хронических заболеваний у матери (74,3%), хроническая внутриутробная гипоксия плода (71,8%), анемия (63,4%), вынужденные аборт и мертворождения (62,2%), обострение хронических пиелонефрит (53,6%), хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности, длительное обезвоживание во время родов влияет на возникновение внутриутробных инфекций (II).

Вышеуказанные случаи также лидируют среди причин негативных перинатальных последствий (Н. Е. Кен. Н. В. Аржаникидзе, 2004, В. И. Кулаков и др., 2005).

В то же время 1,76% младенцев, рожденных от 8 здоровых матерей, 8,6% детей, рожденных от матерей с хронической инфекцией, 21,8% детей, рожденных от матерей с поздним гестозом, имеют инфекционный процесс, вызванный II. Возникновение внутриутробной инфекции зависит от того, является ли инфекционный процесс у беременной женщины первичным или вторичным, а также от степени и скорости

распространения воспаления. Влияние внутриутробной инфекции на эмбрион и плод обусловлено комплексом следующих факторов:

- патологическое воздействие микроорганизмов и их специфических токсинов (инфекционные заболевания, гипоксия плода, задержка внутриутробного развития);
- нарушения процесса имплантации и плацентации (низкая плацентация, предлежание плаценты);
- снижение обменных процессов и иммунологической защиты у плода.

В патогенезе П можно выделить «материнский», «плацентарно-специфическую», «плодоспецифическую» стадии развития:

1. «Материнская» стадия относится к началу инфекционного процесса в нижних отделах урогенитальной области. Развивающийся вульвовагинит или цервицит могут привести к инфицированию плодных оболочек или инфицированию плода в результате послеродового контакта. Урогенитальные инфекции характеризуются скрытой передачей, что объясняется обилием бактериостатических веществ в слизистой оболочке шейки матки.
2. «Плацентоспецифическая» стадия наблюдается при распространении воспалительного процесса по гематогенному пути и протекает при бактериемии, вирусемии. Плацентарная недостаточность и последующая внутриутробная гипоксия плода представляют дополнительный риск для плода.
3. На «плодоспецифичной» стадии инфекционный процесс распространяется на органы и ткани плода. Это состояние вызвано разрушением микробного барьера матка-плацента и плацента-плод, а его граница 9 формируется из эпителиального слоя хориона. Любое проявление "специфичной для плода" стадии инфекции начинается с плаценты и проходит с морфологическими признаками в амниотической оболочке, ворсинках хориона или пуповине.

Актуальность проблемы внутриутробного инфицирования не только ограничивается тяжелыми последствиями до и после родов, проявляющимися у матери-ребенка, но и связана с развитием сложных заболеваний, нередко приводящих к инвалидности у детей, страдающих тяжелыми формами врожденная инфекция и снижение качества жизни в целом.

Частота внутриутробных инфекций колеблется от 6 до 53%, среди недоношенных детей она достигает 70% (Н.Е.Кан, Н.В.Орджоникидзе, 2003; А.Я.Сенчук, З.М.Дубосарская, 2005).

Инфекционное воздействие может проявляться нарушением органогенеза и функционального становления систем, последующей генерализацией воспалительного процесса и продолжением действия инфекционного агента с клиническими проявлениями (И.С. Сидорова и др., 2000; В.К. Орехов). , 2002).

Отсутствие специфических клинических проявлений, возможность вирусно-бактериальных и небактериальных ассоциаций за пределами мира создает проблему точной идентификации возбудителя, что вызывает адекватные основания для лечения срединного пути, и особенно актуальна эта перинатальная инфекция (А. Помогаева, 2000).

Учитывая широкую распространенность и серьезность прогноза, ранняя диагностика внутриутробных инфекций у беременных, разработка высокоточных методов эффективного лечения является одним из приоритетных направлений медицины.

Как уже упоминалось выше, в соответствии с сущностью беременности рассматривается состояние иммуносупрессии.

Иммунная система, как и весь организм, направлена на закрепление и развитие плаценты во время беременности. При этом особенно важно состояние местного иммунитета, то есть иммунных механизмов в эндометрии, где происходят процессы имплантации, инвазии и развития будущего плода. Эндометрий представлен эпителиальной тканью и большим количеством кровеносных сосудов. Поэтому эта область очень восприимчива к бактериальным агентам и вирусам. По данным А.Д. Макацария и Н.В. Долгушиной (2004), вирусы преимущественно повреждают клетки эпителиального происхождения и эндотелий сосудов. Вирусы поражают эндотелий сосудов как прямо, так и опосредованно. Также наличие инфекции может создать неблагоприятные условия для адекватного развития трофобласта и вызвать осложнения в виде риска невынашивания беременности, геостаза, плацентарной недостаточности. Эти возбудители могут вызывать развитие проаутоиммунных процессов у беременных из-за общности антигенных структур.

Лечение инфицированных беременных всегда связано с определенными ограничениями из-за неблагоприятного действия антибиотиков на плод. Вирусные инфекции труднее поддаются лечению, так как обладают способностью оставаться в организме на всю жизнь при периодической активации иммунной системы (А. М. Савичева, 2005).

Важнейшим звеном защиты организма от вирусной инфекции является гуморальный иммунитет, представленный иммуноглобулинами. В настоящее время в борьбе с тяжелыми вирусными инфекциями применяют иммунотерапию.

Имуноглобулиновая терапия определяется как использование комбинации антител, полученных от здоровых доноров, для лечения различных состояний. Основными компонентами внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) являются антитела IgG, которые компрометируют около 90% ВВИГ. Антитела представляют собой гликопротеины, синтезируемые и секретируемые плазматическими клетками (активированными В-клетками) в ответ на антигенную стимуляцию с основной целью специфического иммунного ответа, приводящего к различным физиологическим и/или патологическим процессам.

Основная структурная единица в основном образована двумя тяжелыми и двумя легкими цепями. Разница между тяжелыми цепями приводит к разным типам антител: IgG, IgA, IgM, IgE и IgD. После синтеза образовавшиеся антитела функционируют путем связывания со специфическим антигенным эпитопом. Это связывание впоследствии приводит к специфическим действиям, которые в конечном итоге помогают нейтрализовать и инактивировать патогенные организмы или вызвать специфический иммунный ответ.

Об использовании человеческой сыворотки в научной сфере сообщалось еще в 19 веке. До середины 20-го века большинство применений ВВИГ было связано с лечением инфекционных заболеваний. Об использовании иммуноглобулина, выделенного из сыворотки человека, в неинфекционных условиях впервые сообщили в 1952 году. Было организовано международное сотрудничество для дальнейшего изучения использования

иммуноглобулинов. Основными целями этого сотрудничества были стандартизация лечебной дозы, эффективности, показаний и пути введения.

Расширенные усилия предполагали использование препарата для внутривенного введения при лечении специфических состояний у лиц, не являющихся взрослыми. О первом применении внутривенного вливания у новорожденных было сообщено в 1987 году Хара и др., которые использовали внутривенное вливание для лечения младенца с гемолитической анемией из-за резус-несовместимости. С тех пор клиническое применение и применение у новорожденных и плодов значительно расширились, и исследователи попытались найти наилучшие доказательства использования, безопасности и побочных эффектов. В последнее время огромное внимание уделяется роли внутривенной терапии в лечении осложнений, связанных с вирусной инфекцией, вызванной коронавирусом-19, у взрослых, а также у детей и новорожденных. Краткий обзор важных событий в истории иммуноглобулинотерапии показан на рисунке 1.

1890 г.	Первое сообщение об использовании сыворотки, содержащей антитела, в эксперименте на животных
1900-1950 годы	Многочисленные сообщения об использовании человеческой сыворотки для лечения инфекционных заболеваний
1952 г.	Первое сообщение об использовании терапии иммуноглобулином при иммунодефиците
1979 г.	Консенсусное соглашение об использовании внутривенного введения иммуноглобулина
1987 г.	Впервые сообщалось об использовании внутривенного введения для лечения гемолитической анемии у новорожденных
1988-2020 годы	Расширенное использование ВВИГ не по прямому назначению в педиатрии и у новорожденных
2020 г.	Использование ВВИГ для лечения состояний, связанных с COVID-19.

Рисунок 1. Хронология, показывающая важные исторические события в процессе открытия, синтеза и клинического применения иммуноглобулинов. ВВИГ: внутривенный иммуноглобулин.

Иммунотерапия внутривенными иммуноглобулинами (ИВ) предполагает в первую очередь использование их биологических иммунорегуляторных свойств. Помимо прямого противоинфекционного действия, они способны регулировать иммунологический баланс.

Несмотря на убедительные доказательства и четкие показания для использования ВВИГ у взрослых и его клинического применения в педиатрической популяции, доказательства менее ясны в отношении новорожденных. Обобщенный список рекомендуемых клинических показаний для использования ВВИГ у новорожденных показан в таблице 1. Поскольку эта область исследований активно ведется в течение последних 40 лет, в этом обзоре освещаются практические аспекты и самые последние данные об использовании ВВИГ у плода и неонатальной популяции.

Предлагаемые клинические показания к применению внутривенного вливания у плодов и новорожденных.

Предлагаемые клинические показания к применению ВВИГ у плода и

новорожденного.

1. Аллоиммунная гемолитическая болезнь новорожденных.
2. Фетальная и неонатальная иммуноопосредованная тромбоцитопения (ФНАИТ и ИТП)
3. Неонатальные инфекции:
4. Лечение и профилактика сепсиса
5. Энттеровирусная инфекция
6. Парвовирусная инфекция
7. Заболевания новорожденных, связанные с COVID-19
8. Врожденный ЦМВ
9. Неонатальный гемохроматоз (GALD)
10. Первичный иммунодефицит.
11. Неонатальная болезнь Кавасаки
12. Неонатальная волчанка

Примечание. Предлагаемое использование ВВИГ у плодов и новорожденных. ФНАИТ: аллоиммунная тромбоцитопения плода и новорожденного, ИТП: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, COVID-19: коронавирусная болезнь 19, CMV: цитомегаловирус, GALD: гестационное аутоиммунное заболевание печени.

Лечение беременностей, осложненных вирусными внутриутробными инфекциями, путем внутривенного введения иммуноглобулина человека, профилактика негативных последствий инфекционных патологий плода.

Исследование проводилось под проспективным контролем в РСНПМЦАГ (Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии), отделение медицины плода. Для лечения использовали человеческий нормальный иммуноглобулин. Нормальный человеческий иммуноглобулин является естественным компонентом плазмы крови. Эти иммуноглобулины активно проникают через плаценту. На поверхности трофобласта находятся рецепторы иммуноглобулина класса G. Вместе эти рецепторы захватывают иммуноглобулины из крови матери и переносят их непосредственно в кровь плода.

На стационарное лечение поступили 30 беременных со сроком гестации 26-35 недель по поводу многоводия, пациенток с подтвержденной и подозреваемой внутриутробной инфекцией, аутоиммунными заболеваниями и кистой плода.

Показаниями к лечению являются тяжелый акушерский и гинекологический анамнез (самопроизвольный аборт, неразвившаяся беременность, антенатальная гибель плода, внутриутробное инфицирование плода во время предыдущей беременности), клинические признаки активизации вирусной инфекции во время этой беременности, состояния и все пациентки, перенесшие внутриматочные процедуры, такие как амниосинтез, кордосинтез, а также информация о наличии и активности инфекции определялась с помощью ИФА, ПЦР-тестов, признаков вирусной инфекции при ультразвуковом исследовании, расширения боковых желудочков на 11-19 мм, Определяли маркеры экзонов тонкой и плотной амниотической жидкости, эмбриона плода, токоплазмы.

Материалом терапевтического кордоцентеза для диагностики вирусных инфекций при ИФА служили внутриматочное переливание крови, асцитический амниоцентез и плевральная жидкость. Добавляли прокальцитонин, D-димер, IL - 4,6,8.

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе данных о течении предыдущих беременностей было установлено, что самопроизвольные аборт в сроке 7-14 недель были у 33,3% женщин; 45% имели неразвивающуюся беременность, подтвержденную гистологическим исследованием, и 5,5% беременностей закончились антенатальной гибелью плода.

При изучении гинекологического анамнеза у 100 процентов женщин диагностированы воспалительные заболевания органов малого таза (эндометрит, цервицит) до беременности, а также первичное или вторичное бесплодие, аутоиммунный оофорит. Цервициты и кольпиты при беременности выявляются в 100% случаев.

При анализе осложнений данной беременности отмечено влияние неблагоприятных факторов - в 63% случаев острой респираторной вирусной инфекции в сроке 6-8 недель (период 1-й волны трофобластной инвазии). Влияние этих же факторов было у 47% женщин в сроке 16-18 нед (период 2-й волны трофобластной инвазии).

Кроме того, всем женщинам было проведено УЗИ органов малого таза в сроки от 18 до 22 недель и от 26 до 35 недель беременности. Показанием к назначению ВВИГ в 18-22 нед явились признаки угрозы прерывания беременности, проявившиеся в виде отслойки хориона в 78% случаев. Эти периоды особенно важны при беременности, поскольку в это время происходит первая и вторая волна инвазии трофобласта. Возможно, с учетом гинекологического анамнеза женщины, причиной отделения хориона в этот период является наличие очагов хронической инфекции в полости матки. Кроме того, ориентиром служили лабораторно подтвержденные признаки активации или острой вирусной инфекции.

Позже (26-35 недель) появились показания к применению внутривенного вливания, а также активация при ультразвуковом исследовании признаков внутриутробной инфекции или лабораторно подтвержденных признаков острой вирусной инфекции (безэховые включения в печени у 33,3%, наличие тазовых) утолщений сердца или стенок эндокарда) у 22,2% случаев, маловодие в 45% и многоводие в 22,2%, недоношенность и утолщение плаценты в 78%. С учетом влияния негативных факторов во время волн инвазии трофобластов оценивали частоту развития гестоза. Среди всех обследованных женщин у 8 был гестоз легкой степени тяжести.

В нашем исследовании число преждевременных родов составило 16,7%. Причинами преждевременного прерывания беременности были преплацентарное кровотечение, гестоз на фоне аутоиммунного заболевания и вторичный антифосфолипидный синдром. 8 женщин родили через обрезание, 22 женщины родили естественными родами. Состояние новорожденных после рождения составило 7-8-9 баллов по шкале Апгар в 83,3% случаев. 5 новорожденных были переведены в отделение недоношенных детей, а остальные выписаны домой в удовлетворительном состоянии. Перинатальной смертности или заболеваемости не наблюдалось.

ВЫВОДЫ

Таким образом, при подтверждении внутриутробных инфекций во время беременности применение иммунотерапии способствует сохранению беременности и снижению частоты ее осложнений.

Исходя из этого, рассмотрим следующие основные методы:

1. Пациенткам группы риска необходимо пройти следующие исследования: УЗИ, фетальную доплерографию, тестирование на инфекции.
2. При любых генитальных инфекциях и гнойно-воспалительных заболеваниях при беременности целесообразно дополнять антибактериальную терапию иммуномодулирующей терапией, направленной на восстановление иммунного статуса.

REFERENCES

1. WHO. Preterm birth. Geneva: World Health Organization; 2015.
2. Kemp MW. Preterm birth, intrauterine infection, and fetal inflammation. *Front Immunol.* 2014;5:574.
3. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. — М.: Триада-Х, 2004. — 139 с
4. Managing Complications in Pregnancy and Childbirth: A guide for midwives and doctors. 2017.
5. Robert L Goldenberg. Infection-related stillbirths. London. 2010.
6. Franciane Mouradian Teixeira. Maternal-Fetal Interplay in Zika Virus Infection and Adverse Perinatal Outcomes. 2020.
7. Gomberg M.A. // Persistence of chlamydial infection. Clinical and morphological characteristics, immune mechanisms of development, therapy, (Clinical-lab.-electron, microscope, research). - Dis. Dr. med. nauk.—M.—2003.—241 p.
8. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Sergeev Yu.V. and others // 1000 formulas of clinical immunology, ed. A.M. Zemskova, V.M. Zemskova - M. -2003.-p165.
9. Shirinkinkina N.V. // Factors of natural resistance, indicators of the immune response and tactics of immunocorrection in experimental chlamydial infection. Abstract diss. Candidate of Medical Sciences - Perm - 2003. - 22 p.
10. Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, et al. The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:43.e1–5.
11. Wong, P.H.; White, K.M. Impact of immunoglobulin therapy in pediatric disease: A review of immunemechanisms. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2016, 51, 303–314.
12. Barahona Afonso, A.F.; João, C.M.P. The production processes and biological effects of intravenous immunoglobulin. *Biomolecules* 2016, 6, 15.
13. Chaigne, B.; Mouthon, L. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin. *Transfus. Apher. Sci.* 2017,56, 45–49.
14. Teplyakov, A.; Obmolova, G.; Malia, T.J.; Luo, J.; Muzammil, S.; Sweet, R.; Almagro, J.C.; Gilliland, G.L. Structural diversity in a human antibody germline library. *MAbs Taylor Fr.* 2016, 8, 1045–1063.
15. João, C.; Negi, V.S.; Kazatchkine, M.D.; Bayry, J.; Kaveri, S.V. Passive serum therapy to immunomodulation by IVIG: A fascinating journey of antibodies. *J. Immunol.* 2018, 200, 1957–1963.
16. Firouzi, M.; Yazdanmehr, R.; Eliasy, H.; Birjandi, M.; Goudarzi, A.; Almasian, M. The prevalence of the ABO hemolytic disease of the newborn and its complications in an Iranian population. *Iran. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2018, 8, 37–47.
17. Abbas, S.H.; Nafea, L.T.; Abbas, R.S. Prevalence of ABO Incompatibility and its effect on

Neonates Hyperbilirubinemia. *Res. J. Pharm. Technol.* 2020, 13, 141–146.