

УДК 616.155.14—053.2

А. К. АНТОНЯН

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ
ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ

В целях профилактики гемолитической болезни новорожденных описано применение антирезус-иммуноглобулина. Введение антирезус-иммуноглобулина резус-отрицательным женщинам, родившим резус-положительного ребенка, защищает их от развития резус-иммунизации.

Полученные положительные результаты способствуют более широкому внедрению в лечебную практику нового метода предотвращения гемолитической болезни новорожденных.

В основе многих иммунологических процессов лежат определенные взаимоотношения между чужеродными клетками или антигенами и организмом. Эти процессы определяют отторжение трансплантата при аллогенных пересадках, являются причиной посттрансфузионных осложнений при переливании несовместимой крови, а также гемолитической болезни новорожденных.

В результате беременности женщина может быть сенсибилизирована антигенами, содержащимися в эритроцитах плода, в случае, если антигены отсутствуют в ее крови. Антитела, возникающие вследствие такой иммунизации, проникая через плаценту, поражают плод, вызывая гемолитическую болезнь новорожденных.

Среди различных эритроцитарных антигенов, ответственных за иммунизацию, основную роль играют агглютиногены системы резус и из них в первую очередь фактор RhO (D), описанный в 1940 г. Ландштейнером и Винером [23].

Реже причиной изосенсибилизации могут быть и другие агглютиногены системы резус. Это объясняется тем обстоятельством, что фактор RhO (D) чаще встречается в эритроцитах людей, чем антигены rh' (C) и rh'' (E), и он является наиболее сильным в антигенном отношении [14, 28].

Как правило, причиной гемолитической болезни новорожденных являются неполные резус-антитела, которые способны проникать через плаценту в отличие от полных антител макроглобулиновой природы. Причиной гемолитической болезни новорожденных могут быть также и неполные анти-А- и анти-В-антитела. Однако иммунизация беременных эритроцитарными антигенами системы АВО наблюдается реже. Поступившие в кровеносное русло матери иногруппные эритроциты в большинстве случаев нейтрализуются изогемагглютинидами и утрачивают свою иммуногенность.

В 1943 г. Левин [24], а в дальнейшем и другие авторы [15, 18] показали, что гемолитическая болезнь новорожденных развивается преимущественно в семьях, в которых родители совместимы по системе АВО [18, 20]. В связи с этим имели место попытки десенсибилизации и предотвращения иммунизации женщин различными вакцинами и иногруппными резус-отрицательными эритроцитами. Однако эти методы не нашли клинического использования, потому что иммунизация вакцинами не предотвращала, а, наоборот, стимулировала антителообразование. Введение же иногруппной крови чрезвычайно опасно вследствие образования неполных противогрупповых антител.

По мнению других исследователей [28], АВО-несовместимые резус-положительные эритроциты плода под воздействием анти-А- и анти-В-гемолизина, гемагглютининов разрушаются и быстро выводятся из организма беременной, поэтому в этих случаях резус-иммунизация наблюдается реже. Эта точка зрения получила экспериментальное подтверждение в работах ряда авторов [15, 18], где показано, что при иммунизации резус-отрицательных мужчин АВО-совместимой резус-положительной кровью антитела вырабатываются чаще и в более высоком титре, чем при введении АВО-несовместимой резус-положительной крови.

Исходя из этих данных, а также на основании собственных наблюдений Финн, Кларк и другие исследователи [19, 30] предположили, что разрушение резус-положительных эритроцитов плода в организме матери можно вызвать введением неполных антирезус-антител. Своевременное введение последних, по мнению авторов, могло бы предотвратить сенсибилизацию резус-отрицательных женщин.

С целью проверки этой идеи была проведена серия экспериментов на мужчинах-добровольцах, которые получали инъекцию резус-положительной крови, меченой Cr^{51} . Было показано, что при введении сыворотки антирезус после иммунизации резус-отрицательных лиц резус-положительными эритроцитами около 50% резус-положительных эритроцитов выводились из кровотока в течение первых 48 часов. Оставшиеся эритроциты были блокированы резус-антителами. Такая блокада антигенных участков эритроцитов способствовала предотвращению резус-сенсибилизации.

В работах другой группы исследователей [20] показано, что иммунизация антигеном при введении его в организм в присутствии соответствующих антител не вызывает антителообразования к этому антигену. Эти исследования показали, что пассивный перенос антирезус-антител резус-отрицательным лицам предупреждает их активную иммунизацию при введении им совместимых по системе АВО резус-положительных эритроцитов. При этом важное значение имеет количество вводимых антител, которое должно превышать минимальную дозу, способную блокировать 30% антигенных детерминант резус-положительных фетальных эритроцитов, поступивших в организм матери [22, 25].

На наш взгляд, в механизме предотвращения резус-иммунизации имеет место «конкуренция за антиген» между иммунокомпетентными

клетками материнского организма и пассивно введенными антителами. В связи с этим в целях более эффективного подавления иммунного ответа пассивно вводимые антитела должны обладать тем же самым родством, что и антитела, образование которых предстоит подавить [22]. Кроме того, женщинам, родившим резус-положительного ребенка, введение анти-Д-иммуноглобулина должно проводиться как можно раньше.

В качестве препарата для профилактики гемолитической болезни новорожденных используется сыворотка антирезус или иммуноглобулин, полученный из сыворотки или плазмы с высоким титром антител. Преимущества гамма-глобулина по сравнению с сывороткой очевидны: 1) препарат свободен от вируса гепатита, чего нельзя гарантировать в отношении сыворотки или плазмы; 2) инъекция гамма-глобулина легче осуществима; 3) введение максимально очищенных белков переносится легче; 4) препараты гамма-глобулина стабильны и лучше сохраняются, так как содержат однородную белковую фракцию.

Профилактика гемолитической болезни новорожденных антирезус-иммуноглобулином возможна благодаря тому, что иммунизирующая доза резус-положительной крови, вызывающая образование антител, в большинстве случаев ничтожно мала [4, 17, 18]. Небольшое количество фетальной крови, поступающей в организм резус-отрицательных женщин в период родоразрешения, может быть связано антителами иммуноглобулина.

Препарат антирезус-иммуноглобулина может быть получен как из донорской, так и из плацентарной сыворотки, содержащей неполные антирезус-антитела в высоком титре, методами этанольного, риванольного фракционирования, хроматографии на сефадексе и другими методами [2, 5, 10, 14].

Вводить иммунный гамма-глобулин рекомендуется резус-отрицательным женщинам не позднее первых 72 часов после родоразрешения резус-положительным плодом. Это профилактическое мероприятие необходимо производить несенсибилизированным к резус-антигену первородящим женщинам [14, 18, 20]. Лицам, которые раньше были иммунизированы в результате переливания резус-несовместимой крови или повторных беременностей, препарат иммуноглобулина вводить не рекомендуется. Это не дает желаемого лечебного эффекта [18, 25].

В настоящее время установлено, что в результате первой беременности резус-антитела в крови матери в послеродовом периоде обнаруживаются сравнительно редко (либо их не удается выявить современными серологическими методами). Такое состояние иммунного ответа известно и в других областях иммунологии [7, 8, 9]. Считается, что при этом в организме происходит репликация соответствующего клона лимфоидных клеток, однако дифференцировка клеток отсутствует, и в кровотоке нет свободных антител. Иммунокомпетентные лимфоидные клетки действуют по принципу «клеточной памяти» и в результате незначительного вторичного антигенного воздействия быстро дифференцируются и начинают продуцировать антитела. Эта концепция развития резус-иммунизации имела важное значение при разработке метода профилак-

тики гемолитической болезни новорожденных. Если удастся остановить первичный иммунный ответ, то у большинства резус-отрицательных женщин не должны вырабатываться резус-антитела в течение второй резус-положительной беременности, и у них родятся здоровые резус-положительные дети.

Работами Финна, Кларка, Левина [18, 19, 25] и других исследователей показано, что под воздействием неполных резус-антител фетальные резус-положительные эритроциты, циркулирующие в крови роже-ниц или резус-отрицательных добровольцев, элиминируются в первые 24—48 часов, в то время как в крови у лиц, которые не получали антирезус-иммуноглобулин, резус-положительные плодные эритроциты определяются в течение 20—30 и более дней [17].

Можно полагать, что быстрое выведение резус-положительных эритроцитов из организма резус-отрицательных женщин предотвращает иммунизацию последних.

Кларк [18] для профилактики гемолитической болезни новорожденных использовал антирезус-иммуноглобулин с титром неполных анти-Д 1:1024—1:4086. Препарат вводился внутримышечно не позже 48 часов после родов в количестве 5 мл. Из 78 женщин, получивших гамма-глобулин, ни у одной не были обнаружены иммунные резус-антитела, в то время как в контрольной группе антитела были выявлены у 19 лиц. Убедительным доказательством того, что при помощи этого метода можно предупредить образование резус-антител, являются данные, полученные при изучении иммунологического статуса женщин, ранее получавших антирезус-гамма-глобулин, после рождения ими последующего резус-положительного АВО совместимого ребенка. Ни у одной из этих женщин не были обнаружены иммунные резус-антитела. При применении препарата в дозе 1 мл у одной из 51 женщины, получавшей препарат, были обнаружены иммунные резус-антитела. По-видимому, эта доза иммуноглобулина недостаточна для предотвращения изоиммунизации во всех возможных случаях. В работе приводятся сводные данные, полученные исследователями Англии, США, Германии. Из 628 женщин, получавших иммуноглобулин, только у одной были выявлены антитела, тогда как в контрольной группе из 559 женщин антитела были обнаружены у 75.

Наряду с успешной профилактикой гемолитической болезни новорожденных антирезус-гамма-глобулином наблюдаются единичные случаи, когда не удается предотвратить сенсибилизацию резус-отрицательных женщин эритроцитами резус-положительного плода [25]. Авторы объясняют эти неудачные попытки профилактики большой дозой крови плода, поступающей в период родов, а также недостаточным количеством препарата, используемого с этой целью. Поэтому в случае попадания в кровоток матери большого количества фетальных эритроцитов рекомендуется увеличить дозу препарата антирезус-иммуноглобулина. С целью предупреждения осложнений, связанных с деструкцией эритроцитов, рекомендуется дозу гамма-глобулина вводить в несколько приемов. Для установления точной дозы препарата в каждом отдельном

случае следует определять количество фетальных клеток, поступивших в организм матери. С этой целью могут использоваться цитохимические методы, позволяющие определять минимальное количество плодных эритроцитов в материнской крови [4, 16, 17].

В некоторых случаях иммунопрофилактика гемолитической болезни новорожденных не была успешной вследствие раннего трансплацентарного кровотечения. В этих случаях Зипурский [30] и другие авторы рекомендуют антирезус-иммуноглобулин женщинам вводить в период беременности. Проведенные ими исследования показали, что это не оказывало вредного воздействия на плод.

Таким образом, как показывают многочисленные исследования, проведенные в разных странах, метод иммунопрофилактики гемолитической болезни новорожденных антирезус-иммуноглобулином в огромном большинстве случаев является высокоэффективным. Можно надеяться, что в ближайшие годы этот метод найдет широкое внедрение в медицинскую практику.

Для получения больших количеств антирезус-иммуноглобулина целесообразнее всего использовать сыворотку или плазму специально иммунизированных резус-отрицательных доноров-добровольцев. В результате нескольких инъекций антигена примерно 50% лиц вырабатывают антирезус-антитела с высоким титром. Смесь плазмы этих доноров может использоваться для получения иммуноглобулина. При использовании метода плазмозереза в год от одного иммунного донора можно получить от 5 до 7 л плазмы с общим содержанием анти-Д около 0,2 г [22]. Индивидуальная доза иммуноглобулина, необходимая для предотвращения резус-иммунизации, по мнению большинства исследователей [18, 22, 25], равна 200 мкг анти-Д. Следовательно, для предотвращения изоиммунизации 1500 резус-отрицательных женщин, родивших АВО совместимого ребенка, необходимо в год около 90 л плазмы, учитывая при этом и потери при получении препарата спиртовым или риваноловым методом. Такое количество резус-отрицательных первородящих женщин приходится на 1 млн родильниц. Количество плазмы, необходимое в этом случае, может быть получено от 13—15 специально иммунизированных доноров-добровольцев.

Армянский научно-исследовательский институт
гематологии и переливания крови
им. проф. Р. О. Еоляна

Поступила 19/IX 1972 г.

Ա. Կ. ԱՆՏՈՆՅԱՆ

ՆՈՐԱԾԻՆՆԵՐԻ ՀԵՄՈԼԻՏԻԿ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ՊՐՈՖԻԼԱԿՏԻԿԱՅԻ
ԻՄՄՈՒՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԱՍՊԵԿՏՆԵՐԸ

Ա. Կ. Ա. Կ. Ա. Կ.

Վերջին տարիներս մշակված է նորածինների հեմոլիտիկ հիվանդության պրոֆիլակտիկայի սկզբունքներն նոր մեթոդ՝ անտիռեսուս իմունոգլոբուլինի միջոցով:

Պրեպարատի ազդեցության մեխանիզմը դեռ չի բացահայտված:

Որոշ հեղինակներ կարծում են, որ անտիոնկոլու հակամարմինների ազդեցության տակ դրական ռեզուսով ֆետոլ էրիթրոցիտները արագ դուրս են մղվում, չցուցաբերելով անտիգենային ստիմուլ: Ուրիշ մասնագետների կարծիքով իմունոպրոֆիլակտիկայի մեխանիզմը կապված է մոր արյան մեջ մտնող էրիթրոցիտների վրա հակամարմինների անմիջական ազդեցության հետ:

Աշխատանքի մեջ բերվում են տարբեր երկրների հետազոտողների տրվյալները, որոնք ցույց են տալիս այս մեթոդի էֆեկտիվությունը:

Դիտարկվել են անտիոնկոլու իմունոնոդոբուլինի ստուգման ստանդարտիզացիայի և դոզայավորման հարցերը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Антонян А. К. Международный конгресс по переливанию крови. Тезисы докладов. М., 1969, стр. 131.
2. Антонян А. К. Проблемы гематологии и переливания крови, 1969, 3, стр. 57.
3. Антонян А. К., Нерсисян В. М., Султасян К. О. Кровообращение, АН Арм. ССР, 1972, 1, стр. 70.
4. Антонян А. К., Нерсисян В. М., Антонян К. А., Мутафян Р. И. В кн.: Вопросы иммунологии и иммунологии. Л., 1970, стр. 103.
5. Антонян К. А., Петрова И. А., Балаян Л. А. В кн.: Современные проблемы лейкологии и трансфузиологии. Тбилиси, 1971, стр. 91.
6. Башлай М. Ш., Вербицкий М. Ш., Моргулис М. И. Международный конгресс по переливанию крови. Тезисы докладов. М., 1969, стр. 142.
7. Бернет Ф. Клеточная иммунология. М., 1972.
8. Гауровиц Ф. Иммунология и биосинтез антител. М., 1970.
9. Кабат Е., Майер М. Экспериментальная иммунохимия. М., 1968.
10. Макаров В. С., Минакова Е. Д. Акушерство и гинекология, 1971, 6, стр. 41.
11. Персианинов Л. С. Там же, 1970, 1, стр. 8.
12. Попиванов Р. Проблемы гематологии и переливания крови, 1957, 6, стр. 30.
13. Умнова М. А. Автореферат докт. дисс. М., 1967.
14. Умнова М. А., Рудницкая М. З. Проблемы гематологии и переливания крови, 1969, 6, стр. 53.
15. Ascoli W., Levine P., Pollack W. Brit. Med. J., 1969, 1, 399.
16. Betke K., Kleihauer L. Blut, 1958, 4, 241.
17. Cohen F., Zuelzer W. Blood, 1964, 23, 621.
18. Clarke C. A. Brit. Med. J., 1967, 4, 7.
19. Finn F., Clarke C., Donohue W. Brit. Med. J., 1961, 1, 1968.
20. Freda W., Gorman J., Pollack W. Transfusion, 1964, 4, 26.
21. Freda W., Robertson J. G., Gorman J. C. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1965, 127, 909.
22. Hughes-Jones N. C. Immunology, 1967, 12, 565.
23. Landsteiner K., Wiener A. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1940, 43, 223.
24. Levine P. J. Hered., 1943, 34, 71.
25. Levine P. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1970, 169, 234.
26. Mollison P. Blood transfusion in clinical medicine, 1967, Philadelphia.
27. Mollison P. Brit. med. J. 1970, 3, 27.
28. Race P., Sanger P. Blood group in Man, 1962. Philadelphia.
29. Stern K., Gorman H., Berger M. J. Immunol., 1961, 87, 189.
30. Zipursky A., Pollock J., Cown B. Lancet., 1963, 2, 489.