

© Коллектив авторов, 2007

Л.А. Никулин, Н.В. Бойко, А.А. Рубан, Д.А. Каюмова, М.Г. Кулагина,
Е.В. Боровикова, Л.Н. Иноземцева, Г.Ю. Могель

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В ТЕРАПИИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, РФ

Изучали эффективность внутривенного иммуноглобулина (Ig), разработанного Нижегородским НИИ эпидемиологии и микробиологии, при лечении 70 детей с тяжелым и среднетяжелым течением гемолитической болезни новорожденных. В результате применения внутривенного Ig сократилось число заменных переливаний крови в 2,5 раза, снизилась продолжительность фототерапии, сократились сроки пребывания в стационаре.

Authors studied efficacy of intravenous immunoglobulin (Ig) outworked by Institute of Epidemiology and Microbiology in Nizhny Novgorod in treatment of 70 children with severe and moderate neonatal hemolytic jaundice. Usage of intravenous IG permitted to reduce number of blood exchange in 2,5 times and also do reduce the term of phototherapy and term of hospitalization on the whole.

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБН) является достаточно хорошо изученной формой патологии, которая этиологически связана с иммунологической реакцией между организмами матери и плода.

В течение 5 последних лет заболеваемость ГБН в России остается на одном уровне, несмотря на более частое использование с целью профилактики D-антирезусного Ig [1–3].

Рациональная иммунокоррекция различных патологических состояний у детей является одной из актуальных проблем современной педиатрии [4–8]. При этом Ig для внутривенного введения (ИГВВ) занимают одну из ведущих позиций среди всех иммунобиологических терапевтических средств, зарегистрированных и разрешенных к применению у детей [9, 10].

При лечении ГБН любого генеза (резус-несовместимость, конфликт по системе АВО или по редким факторам Келл, Даффи, М, S и др.) необходимо решать две основные задачи: 1) недопущение токсических концентраций непрямого билирубина в крови для избежания поражения ядер головного мозга, т.е. ядерной желтухи, приводящей к тяжелой инвалидности; 2) своевременная коррекция анемии.

В настоящее время существуют три эффективных метода лечения непрямой гипербилирубинемии новорожденных, обусловленной ГБН: заменное переливание крови (ЗПК), фототерапия, внутривенное введение стандартных Ig.

Так, известно, что для предупреждения одного случая ядерной желтухи необходимо провести

2140 ЗПК. При 1% летальности от ЗПК риску смерти в этом случае подвергается 21 новорожденный [11, 12].

Поэтому, учитывая высокую инвазивность операции ЗПК, важно использовать любую возможность для уменьшения ее частоты. Таким альтернативным методом терапии может быть лечение высокими дозами стандартных внутривенных Ig [1, 2, 4].

В настоящее время в отечественной и иностранной литературе описывается различная степень эффективности использования высоких доз Ig для лечения плода с ГБН. Механизм действия Ig остается неясным, есть несколько объяснений феномена его эффективности:

1) ингибирование продукции собственных антител при избытке вводимого IgG;

2) соревнование за макрофаги или Fc-рецепторы клеток-мишеней и блокада Fc-связанных антител при плацентарном транспорте.

Rewald E., Berlin и соавт. (цит. по [2]) сообщили об успешном лечении ГБН высокими дозами Ig в сочетании с плазмаферезом.

Тем не менее есть много противников терапии Ig, и основные положения их состоят в том, что Ig – очень дорогой препарат, а необходимо использовать большие дозы, и стоимость лечения составляет от 7000 до 14 000 долларов США; есть возможность передачи каких-либо вирусов, если некачественно приготовлен Ig; есть осложнения от введения Ig в виде головной боли, тошноты, гипотензии; применение Ig неанального улучшает исход

для плода, при тяжелых формах заболевания требуются инвазивные методы терапии.

Несмотря на возражения, интерес к терапии Ig чрезвычайно высок. Только чрезмерная дороговизна этого препарата для пациентов и невозможность использования Ig отечественного производства в больших дозах из-за возможных анафилактических осложнений, ограничивает использование этого чрезвычайно эффективного метода терапии.

При введении Ig могут быть осложнения в виде аллергических реакций, головной боли, нередко незначительные явления острого респираторного заболевания.

В рандомизированных контролируемых исследованиях Voto L. et al., Dagoglu T. et al. (цит. по [1]) убедительно показано, что при лечении ГБН внутривенное введение Ig в дозе 800 мг/кг/сут в течение 3 дней плюс фототерапия по сравнению с группой новорожденных, получавших только фототерапию, почти вдвое уменьшается срок госпитализации и значительно сокращается объем трансфузионной терапии, в том числе ЗПК.

При раннем введении Ig (через 2 ч после рождения) терапевтический эффект может быть обеспечен меньшими дозами – 500 мг/кг.

Высокие дозы внутривенных Ig весьма эффективны и при лечении гипербилирубинемии, устойчивой к фототерапии. Так, в рандомизированных исследованиях Alpay F. et al. (цит. по [1]) при комбинированном лечении высокими дозами Ig и фототерапии гипербилирубинемии на почве ГБН по резус и/или групповой несовместимости только 5 пациентов из 58 потребовали ЗПК, в то время как в контрольной группе, получавшей лишь фототерапию, ЗПК понадобилась 22 из 58 пациентов. При этом потребность в фототерапии и продолжительность госпитализации были существенно ниже в группе пациентов, получавших высокие дозы Ig.

Отмечая высокую эффективность терапии Ig, необходимо помнить о потенциальном риске, связанном с последней. Речь прежде всего идет о гемолизе, обусловленном наличием анти-A- или анти-B антител, аллергии и передачи инфекции.

В отделении реанимации, интенсивной терапии и выхаживания маловесных новорожденных НЦ АГиП РАМН стандартный ИГВВ («ИмБио» г. Нижний Новгород) в дозе 800 мг/кг применяется для лечения ГБН по резус- и групповой несовместимости на протяжении 10 лет. Первое введение Ig проводится, как только устанавливается диагноз, т.е., как правило, в первые часы жизни. Курс в указанной дозировке составляет 3 вливания. Одновременно, т.е. с момента установления диагноза, начинается фототерапия, сеансы которой по продолжительности варьируют в значительных пределах, и схема может меняться ежедневно в зависимости от общего состояния, уровня билирубина в сыворотке крови и эффективности проводимого лечения. Операции ЗПК проводятся

по выше приведенным показаниям, но количество их снизилось на 15% за последние 10 лет.

За этот же период летальность от тяжелых форм ГБН составила 3,7%, причем исключительно за счет отежных форм, и ни у одного пациента не развилась билирубиновая энцефалопатия.

Таким образом, современный комплекс терапии ГБН позволяет снизить гемолиз (Ig внутривенно, ЗПК), удалить излишки билирубина (ЗПК, гемосорбция, плазмаферез), снизить кишечнореченочную циркуляцию (фототерапия, энтеросорбенты, очистительная клизма) и обеспечить неплохие результаты в плане выживания и снижения инвалидности.

В работе Urbanias S. [13] было показано, что применение высоких доз внутривенного Ig в комплексном лечении ГБН позволило вдвое сократить количество операций ЗПК и уменьшить продолжительность фототерапии.

Наш предыдущий небольшой опыт применения внутривенного введения Ig для лечения ГБН по резус-фактору и групповой несовместимости у 16 новорожденных также показал достаточно высокую терапевтическую эффективность этого метода [14].

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности внутривенного введения Ig для лечения ГБН по резус-фактору и групповой несовместимости.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 106 новорожденных детей с ГБН, из них несовместимость по АВО-системе – у 75 детей и у 31 – по Rh-фактору. Все дети были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии. Группу сравнения составили 36 пациентов с ГБН по АВО-системе и Rh-фактору, получавшие базовую терапию (ЗПК по показаниям + фототерапия). В основную группу было включено 70 новорожденных с ГБН по АВО и Rh-фактору, в комплексной терапии которых использовали Ig нормальный человеческий для внутривенного введения. Распределение детей по сроку гестации, массе тела и оценке по шкале Апгар приведены в табл. 1.

Диагноз ГБН ставили на основании данных клиники, результатов клинического и лабораторного обследования. Критериями тяжести течения ГБН служили концентрация билирубина пуповинной крови, почасовой прирост уровня непрямого билирубина, показатели красной крови (табл. 2). ГБН по системе антигенов АВО выявлялась при 0 (I) группе крови матери и А (II) или В (III) группам крови ребенка. Кровь для исследования брали до и после окончания курса лечения Ig.

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез отмечался во всех случаях тяжелого течения ГБН как в основной, так и в группе сравнения. При ГБН средней степени тяжести акушерский анамнез был отягощен в 25%, наличие урогенитальных инфекций отмечалось в 41,6% (дрожжевой

Таблица 1

Клиническая характеристика наблюдаемых новорожденных

Группы детей	Гестационный возраст, нед	Масса тела при рождении, г	Оценка по шкале Апгар, баллы	
			на 1-й мин жизни	на 5-й мин жизни
ГБН по АВО-системе	36,6±2,8	3220,5±590,4	7,2±0,4	7,6±0,9
ГБН по Rh-фактору	36,4±2,1	3030±537,3	7,4±1,2	7,5±0,7

кольпит – в 24,4 %, микоплазмоз – в 8,6 %, уреоплазмоз – в 8,6 %), экстрагенитальная инфекция – в 16,6 % случаев (гестационный пиелонефрит, острый трахеит, ОРЗ примерно в равных процентах).

Разработанный Нижегородским НИИ эпидемиологии и микробиологии внутривенный Ig вводили из расчета 500 мг/кг один раз в сутки в течение 3 дней с помощью инфузионного насоса (2–3 мл/кг/ч у недоношенных детей, 4–5 мл/кг/ч у доношенных новорожденных) под контролем частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, температуры тела, артериального давления. При этом введение Ig детям 1-й группы проводили, как только устанавливали диагноз, т.е. с первых суток жизни. Курс в указанной дозировке составлял 3–5 внутривенных вливаний.

Результаты и их обсуждение

Тяжелое течение ГБН характеризовалось следующими показателями: концентрация билирубина в пуповинной крови более 80 мкмоль/л; стойкий почасовой прирост содержания общего билирубина более 10 мкмоль/л; уровень гемоглобина при рождении менее 130 г/л; количество эритроцитов менее $4,0 \cdot 10^{12}/л$.

Из табл. 2 видно, что уровень билирубина в пуповинной крови и его почасовой прирост соответ-

ствовали тяжести состояния. Снижение содержания гемоглобина отмечено у большинства детей и не зависело от тяжести состояния ребенка. Максимально низкий уровень гемоглобина отмечался на 3-и сутки жизни новорожденных. В группе сравнения анемия зарегистрирована в 41,7 % случаев, а в основной группе – на 8,4 % меньше.

Клиническую эффективность Ig оценивали по уменьшению почасового прироста уровня билирубина после введения Ig и необходимости проведения ЗПК.

Лабораторные данные обследования новорожденных в соответствии со степенями тяжести ГБН представлены в табл. 3. Почасовой прирост билирубина у детей с ГБН средней тяжести после введения Ig снижался почти в 2,5 раза, а при тяжелом течении ГБН – в 2,4 раза ($p < 0,001$). Почти в 2,5 раза уменьшался абсолютный прирост уровня общего билирубина ($p < 0,001$).

Уровень непрямого билирубина после внутривенного введения Ig снижался при групповой несовместимости с $333 \pm 18,4$ до $179,7 \pm 26,2$ мкмоль/л ($p < 0,001$), а при резус-конflikте – с $293,8 \pm 22,1$ до $168,5 \pm 24,7$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

В то же время в группе сравнения почасовой прирост билирубина снижался гораздо медленнее – с $6,0 \pm 0,4$ до $4,0 \pm 0,16$ мкмоль/л/ч при среднетя-

Таблица 2

Лабораторные показатели у новорожденных с различной степенью тяжести ГБН

Показатели	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=36)	
	средней степени тяжести ГБН	тяжелая ГБН	средней степени тяжести ГБН	тяжелая ГБН
Уровень билирубина пуповинной крови, мкмоль/л	56,2±4,0	80,3±14,9	48,2±3,0	63,7±3,12
Почасовой прирост билирубина, мкмоль/л/ч	6,3±0,39	10,2±1,3	6,0±0,40	9,7±0,6
Гемоглобин при рождении, г/л	171,3±4,7	159,2±7,7	174,8±3,57	169±5,52
Гемоглобин на 3-и сутки, г/л	123,0±4,9	110,0±2,76	119,6±5,95	117,3±3,86)
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	3,9±0,12	3,8±0,35	4,1±0,15	3,9±0,16

Таблица 3

Динамика прироста билирубина на фоне применения внутривенного Ig

Уровень билирубина крови	Основная группа	
	ГБН средней степени тяжести	тяжелая ГБН
Почасовой прирост билирубина до введения Ig, мкмоль/л/ч	6,3±0,39	10,2±0,3
Почасовой прирост билирубина после введения Ig, мкмоль/л/ч	2,6±0,15	4,2±0,12
Абсолютный прирост уровня общего билирубина до введения Ig в первые сутки, ммоль/л	156,0±9,3	252±7,2
Абсолютный прирост уровня общего билирубина после введения Ig, ммоль/л	62,4±3,69	100±2,89

желой форме ГБН и с $9,7 \pm 0,6$ до $5,7 \pm 0,14$ мкмоль/л/ч при тяжелой форме ГБН (т.е. соответственно в 1,4 и в 1,7 раза).

Проведение ЗПК в основной группе потребовалось в 16,6%, а в группе сравнения – в 41 % случаев.

Терапия внутривенным Ig сказалась и на продолжительности фототерапии. Если в группе детей без применения Ig она продолжалась $94,0 \pm 18,6$ ч, то на фоне внутривенного введения Ig продолжительность фототерапии сократилась до $64,8 \pm 24,5$ ч. Сократилась длительность инфузионной терапии (в основной группе – 3 дня, в контрольной – 3,8 дня).

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что использование ИГВВ в комплексном ле-

чении ГБН по АВ0-системе и Rh-фактору улучшило качество оказания лечебной помощи новорожденным детям. Сократилась продолжительность фототерапии и инфузионной терапии, необходимость в ЗПК уменьшилась в 2,5 раза. Это позволяет в более ранние сроки возобновить грудное вскармливание. Увеличивался процент выписанных домой детей, средний койко-день сократился более чем на сутки, что говорит не только о клинической эффективности ИГВВ, но и об экономической эффективности данного метода лечения. Побочных явлений при лечении отечественным ИГВВ не наблюдалось.

Таким образом, проведенные исследования показали достаточно высокую терапевтическую эффективность внутривенных введений Ig при ГБН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А.Г., Им В.Л. Высокие дозы внутривенных иммуноглобулинов как альтернатива заменным переливаниям крови при лечении гемолитической болезни новорожденных. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2006; 3: 15–18.
2. Сидельникова В. М., Антонов А. Г. Гемолитическая болезнь новорожденных. М: Триада-Х, 2004: 153–169.
3. Шабалов Н.П. Неонатология. М.: МЕДпресс 2, 2004: 124–137.
4. Заплатников А.Л. Иммуноглобулины для внутривенного введения в практике педиатра: критерии выбора и показания к применению. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2001; 4: 47–52.
5. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. М.: Медицина, 1996.
6. Кириллов В.И. Клиническая практика и перспективы иммунокорректирующей терапии в педиатрии. Практ. врач. 1998; 23(1): 9–12.
7. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Иммунокорректирующая терапия часто и длительно болеющих детей. М: Посад, 1998.
8. Шабалов Н.П., Маркова И.В. Иммунотерапия и иммунопрофилактика в периоде новорожденности. В кн.: Антибиотики и витамины в лечении новорожденных. С-Петербург: Со-
9. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Анохин В.А. Руководство по использованию иммуноглобулинов для внутривенного введения в педиатрической практике. М.: Посад, 2000.
10. Immunoglobulin intravenous. In: Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. (Pickering L.K. ed.) Elk Grove Village IL: American Academy of Pediatrics, 2000: 44–47.
11. Ergaz Z., Arad J. Hyperbilirubinemia in premature infants: relevance to blood transfusion. Biol. Neonate. 1994; 66 (2–3): 71–75.
12. Funato M., Teraoka S., Tamai H., Shimida S. Follow-up study of auditory brainstem responses in hyperbilirubinemic newborns treated with exchange transfusion. Acta Pediat. J. 1996; 38(1): 17–21.
13. Urbaniac S. ADCC (K-cell) lysis of human erythrocytes sensitized with rhesus alloantibodies. Investigation into the mechanism of lysis. Br. J. Haematol. 1979; 42(2):315–325.
14. Никулин Л.А., Иноземцева Л.Н., Гулая И.В. Опыт применения внутривенного иммуноглобулина в терапии гемолитической болезни новорожденных. В кн. «Здоровье и образование в XXI веке». Майкоп, 2006: 145–148.