

Анти-D-імунопрофілактика: теоретичні і практичні аспекти

Л. Г. Назаренко

Кафедра генетики, акушерства, гінекології та медицини плода Харківської медичної академії післядипломної освіти
Комунальний заклад охорони здоров'я «Харківський міський клінічний пологовий будинок №6»

Резюме

Ізоімунізація при вагітності залишається актуальною проблемою вітчизняного акушерства. Попри розуміння теоретичних аспектів попередження гемолітичної хвороби плода і новонародженого, наявність адекватної нормативної бази (акушерські протоколи, накази МОЗ №№417, 676, 829), захворюваність новонароджених і перинатальні втрати від цієї патології не зменшуються протягом багатьох років, на відміну від розвинених країн, де справу попередження сенсibiliзації D-негативних жінок практично вирішено шляхом запровадження відповідних програм та їх ресурсного забезпечення. В статті представлено історичні аспекти та сучасні відомості щодо теоретичного обґрунтування і практичного застосування технологій анти-D-імунопрофілактики, доведених світовою медициною, обговорюються реальні приклади її реалізації, формат і ресурси, необхідні для широкого впровадження даного заходу в практику вітчизняних лікувальних закладів.

Ключові слова: вагітність, новонароджений, резус-конфлікт, імуноглобулін, профілактика, сенсibiliзація.

ANTI-D-IMMUNIZATION THEORETICAL AND PRACTICAL ASPECTS

L. G. Nazarenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education MOH Ukraine, Municipal Health Institution "Kharkiv City Clinical Maternity Hospital №6"

Resume

Isoimmunization of pregnancy remains a pressing problem of domestic obstetrics. Despite understanding the theoretical aspects of the prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn, an adequate regulatory framework (midwifery protocols, Health Ministry orders №№417, 676, 829), the neonatal incidence and perinatal losses from this disease are not reduced over the years, in contrast to developed countries, where the prevention of sensitization D-negative women almost resolved through appropriate programs and resources. The article presents historical aspects and current information on the theoretical study and practical application of technology of anti-D-immunization, brought the worlds' medicine, discuss real examples of its implementation, the format and the resources necessary for the widespread introduction of this measure in practice of domestic medical institutions.

Key words: pregnancy, newborn, Rh conflict immunoglobulin, prevention, sensitization.

Нещодавно, на межі XX і XXI ст., у вітчизняних медичних колах завдання попередження гемолітичної хвороби плода і новонародженого (ГХПН) при резус-несумісній вагітності вважалося майже вирішеним: питання патогенезу імунного конфлікту докладно висвітлено в наукових роботах з імуногематології, гарантований позитивний вплив анти-D-імунопрофілактики на перинатальну смертність (ПС) доведено світовою клінічною практикою, захворюваність новонароджених, асоційовану з наслідками ізоімунізації, здавалося, взято під контроль (адже розвиток тяжких форм патології став зустрічатися все рідше). Проте, на жаль, станом на другу декаду XXI ст., слід констатувати, що проект подолання проблеми резус-конфлікту не відбувся. Протягом останнього десятиліття кількість

резус-конфліктних вагітностей в Україні не має тенденції до зниження, становлячи 1,2–1,5%. 2013 року було зареєстровано 3674 випадки ГХПН, що становить 7,39 на 1000 народжених живими, а в регіонах країни щороку стабільно реєструються випадки перинатальних утрат у зв'язку з ГХПН [1].

У практичній роботі клінічного пологового будинку №6 м. Харкова (2 рівень перинатальної допомоги з кількістю пологів близько 2 тис. на рік) протягом 2015–2016 рр. спостерігалася «відновлення» впливу ГХПН на перинатальну статистику: госпіталізація жінок з антенатальною загибеллю плода при резус-конфліктній вагітності, надходження роділльей з тяжкими формами ГХПН. Експертний розгляд клінічного перебігу цих випадків дозволив

зробити висновок, що, паралельно з тривалим дефіцитом засобів забезпечення анти-D-імунопрофілактики в недалекому минулому, має місце послаблення уваги до цих питань у професійному світогляді сучасного покоління лікарів акушерів-гінекологів, які здійснюють скринінг і спостереження вагітних жінок. Немає сумніву, що потреба у відновленні інтересу до питання первинної профілактики ГХПН відчувається не лише на регіональному, а й на загальнонаціональному рівні. Актуалізується також питання інформування і заохочення до цієї опції пацієнтів з потенційним ризиком сенсibiliзації на основі свідомого використання історичного досвіду.

Сьогодні як лікареві, так і вагітній жінці корисно нагадати, що специфічну анти-



D-імунопрофілактику для несенсибілізованих резус-негативних жінок, які народили резус-позитивних дітей, було запроваджено, починаючи від 60-х років ХХ століття, в Австралії, Німеччині, Великій Британії, а пізніше — і в інших розвинених країнах. Натепер цей захід є рутинним, обов'язковим і виконується, частіше за все, в межах державних програм.

Трохи історії

У вітчизняному акушерстві широке застосування анти-D-імуноглобуліну припало на 80-ті роки ХХ століття, коли на станціях переливання крові була організована продукція препаратів, доступних для широких верств населення. Ймовірно, з цієї причини наприкінці ХХ — початку ХХІ століття відсоток сенсибілізованих D-негативних жінок у країні помітно зменшився, що створювало відчуття відсутності гостроти проблеми ГХПН. Результатом цього у сучасних умовах є відсутність національної статистики динаміки кількості резус-негативних жінок репродуктивного віку з ознаками сенсибілізації. Разом з тим, привертає увагу, що відсоток резус-сенсибілізованих жінок в Україні є на порядок вищим порівняно з країнами Європи, де рівень 0,1–0,2% було досягнуто в результаті повсюдного введення анти-D-імуноглобуліну (Ig) усім несенсибілізованим резус-негативним вагітним жінкам, які перебувають у резус-несумісному шлюбі, а також після подій, що створюють ризики сенсибілізації.

Подібна практика в Україні в останні десятиліття здійснюється вкрай неефективно, незважаючи на задекларовані в акушерських протоколах (затверджених наказами МОЗ України №№ 417, 676) заходи профілактики Rh-імунізації шляхом введення анти-D-Ig. Причиною тривалий час була відсутність препаратів у мережі аптек і станцій переливання крові. Нині потрібні препарати в наявності, проте їх реальна доступність обмежена через необхідність придбання жінками виключно за власні кошти. За умов високої вартості, на фоні скромної платоспроможності більшості населення це не дозволяє розраховувати на первинну профілактику ГХПН в адекватному масштабі.

Отже, проблема діагностики і лікування ГХПН залишатиметься актуальною в короткостроковій перспективі, тоді як значення первинної профілактики спрямовано на довгострокову перспективу.

Резус-імунізація плода і новонародженого

Система резус — сукупність алогенних еритроцитарних антигенів (АГ) людини — включає шість основних: Dd, Cc, Ee. Кожен генний комплекс складається із 3 антигенних детермінант: D або відсутність D, C або c, E або e в різних комбінаціях. Існування АГd дотепер не підтверджене, адже не ідентифіковано ген, відповідальний за його синтез, і символ d застосовується в імуногематології для позначення факту відсутності АГ D на еритроцитах. Диференціація АГ системи резус розпочинається в ранньому онтогенезі — з 6–8 тиж. Найбільш активним імуногеном є фактор D(Rh0) — резус-фактор.

Частота резус-негативної приналежності крові є неоднорідною в різних етносах — від 30–32% у іспанських басків до 7% у деяких африканських етнічних групах і майже відсутності в індійців і деяких інших народів Азії. У більшості представників білої раси резус-негативними є 15–16% населення.

«Резус-імунізація плода і новонародженого» означена як самостійна нозологічна одиниця (P55.0), розміщена в блоці P55 («Гемолітична хвороба плода і новонародженого»), в класі XVI («Окремі стани, що виникають в перинатальному періоді») Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10). «Резус-імунізація, при якій мати має потребу в наданні медичної допомоги» як окрема нозологія (O36.0) означена в блоці O («Медична допомога матері у зв'язку зі станами плода, амніотичної порожнини і можливими утрудненнями розродження») класу XV («Вагітність, пологи і післяпологовий період») МКХ-10.

Кількість дітей з гемолітичною хворобою, за сучасними даними, у європейському регіоні Росії становить 0,45% від загальної кількості народжених. Із них на резус-конфлікт припадає щонайменше 86%. Несумісність матері і плода за D-АГ має місце приблизно у 10–13% усіх вагітних, а ізоімунізація розвивається у 5–8% жінок. Тяжкий перебіг ГХПН у 95% випадків обумовлено утворенням антитіл (АТ) у крові матері саме до D-АГ еритроцитів плода, що підтверджує його найбільш імуногенні властивості серед інших АГ системи резус [2].

ГХПН є різновидом алоїмунної еритропенії, яку часто йменують еритробластозом плода. Ця дефініція найбільше відповідає пато-

генетичній сутності даного захворювання, що характеризується гемолізом еритроцитів та/або пригніченням гемопоєзу під впливом антитіл, що утворюються у матері до АГ еритроцитів плода, які взаємно проникають крізь плацентарний бар'єр, і цей процес ініціює у плода/новонародженого анемію, збільшення в крові бластних форм еритроцитів і (нерідко) білірубину [2, 3]. Для жінок, переважно у вітчизняних джерелах інформації і літературі пострадянських країн, використовують такі дефініції, як резус-сенсибілізація, резус-конфлікт, аллоімунізація, ізоімунізація за резус-фактором, ізоімуний конфлікт.

Можливості специфічної профілактики утворення анти-D АТ у D-негативних жінок були засновані на результатах досліджень, проведених на початку 60-х років ХХ століття в США і Великій Британії, в яких показано, що пасивне введення анти-D АТ може попереджувати імунізацію матері. Це дозволило запропонувати введення після пологів D-негативним жінкам анти-D АТ у разі сумісності матері та плода за системою АВ0. Останній момент впливав із емпіричного досвіду, згідно з яким, при виникненні між D-негативною матір'ю і D-позитивним плодом несумісності за АВ0-системою, це явище дещо перешкоджало виникненню резус-ізоімунізації, відіграло своєрідну захисну роль.

В подальшому було показано, що введення D-негативним породіллям анти-D-Ig класу М не тільки не пригнічувало імунізацію, а навіть посилювало її, тоді як від введення анти-D-Ig класу G було досягнуто протилежний, позитивний ефект зменшення вмісту в крові матері D-позитивних клітин плода. Поясненням цьому стали дані про те, що первинною імуною відповіддю матері на потраплення до кровообігу D-АГ є продукція IgM («повні» АТ), з крупною молекулярною масою, які викликають сенсибілізацію, але не проникають крізь плацентарний бар'єр. Повторне потраплення D-АГ до сенсибілізованого організму ініціює швидку і масивну продукцію IgG-АТ («неповні» АТ) низької молекулярної маси (т. зв. вторинна імуна відповідь), що легко проникають крізь плацентарний бар'єр і є безпосередніми «учасниками» розвитку ГХПН.

Широке впровадження анти-D імунопрофілактики у несенсибілізованих D-негативних жінок у разі народження ними D-позитивних немовлят довело в тих країнах, де масштаби цієї діяльності вийшли



на рівень національних програм, високу медичну, економічну ефективність, соціально-демографічну користь.

Як приклад, заслуговує на увагу динаміка подій у Великій Британії, де в 70-ті роки було впроваджено програму анти-D імунопрофілактики, що за 15 років спричинило понад 10-кратне зниження смертності від ГХПН (від 18,4 до 1,3 на 100 тис. народжених живими). В порядку зіставлення слід навести дані, опубліковані канадськими лікарями (1988), якими засвідчено, що в 40-і роки ХХ століття в Канаді 10% ПС було пов'язано з ГХПН, а летальність серед дітей з проявами ГХПН сягала 40%. Шляхом запровадження комплексу нових на той час технологій перинатальної допомоги — внутрішньоутробних трансфузій, дострокового розродження, замінного переливання крові новонародженим — за 20 років ПС також знизилася в 10 разів, передусім, за рахунок виживаності хворих новонароджених. Проте «ціна питання» — віддалені наслідки ГХПН щодо соматичного і неврологічного здоров'я, і, насамперед, незмінна кількість жінок з резус-імунізацією за цей період, не залишає сумніву щодо беззаперечних переваг саме первинної профілактики шляхом анти-D-імунопрофілактики.

У ті самі часи вітчизняна перинатальна статистика засвідчувала до 40% перинатальних втрат у зв'язку з резус-конфліктом, в тому числі, 8–13% антенатальної смерті, що було цілком порівняним із наведеними закордонними даними. Наступна позитивна динаміка була досягнута проходженням тривалого періоду накопичення досвіду так званої неспецифічної профілактики сенсibiliзації і прагнення до її зниження (за рахунок вітамінотерапії, препаратів метаболічної, судинної дії, плазмаферезу, гемосорбції), а також застосування вищезгаданих перинатальних технологій.

Ключовим моментом при розгляді питання обґрунтування анти-D-імунопрофілактики є те, що для ініціації імунної відповіді D-негативної жінки достатньо лише 0,1 мл D-позитивних еритроцитів. Отже, існує висока ймовірність появи анти-D АТ перед пологами навіть при першій неускладненій вагітності як результат т. зв. «плодово-материнських трансфузій», ймовірність і обсяг яких збільшується у міру підвищення проникності «зрілої» плаценти. Найбільш значущі плодово-материнські трансфузії відбуваються під час

пологів, що підвищує активність сенсibiliзації, а отже, зумовлює необхідність реалізації імунопрофілактики якомога раніше після пологів. При розродженні шляхом кесарева розтину або при проведенні ручного виокремлення плаценти плодово-материнські трансфузії відбуваються в 4–5 разів частіше, а їх обсяг є суттєво більшим, ніж при фізіологічних пологах через природні шляхи [4].

Припускається існування подвійного механізму дії введеного ззовні анти-D-імунoglobulinу щодо пригнічення специфічної імунної відповіді: шляхом блокування антигенних ділянок еритроцитів та інгібування антитіло-продукуючих В-клітин за рахунок зв'язування гетерологічних рецепторів.

На теперішній час існує доказова база, що для ефективного попередження ГХПН на майбутнє недостатньо післяпологової анти-D-імунопрофілактики. Тому цим періодом охоплюється лише другий етап анти-D-імунопрофілактики — постнатальний. Режим проведення післяпологової імунопрофілактики передбачає введення 1500 IU (міжнародних одиниць) анти-D-Ig у разі народження у несенсибилізованій резус-негативній матері резус-позитивної дитини.

Етапи анти-D-імунопрофілактики

Щодо першого етапу анти-D-імунопрофілактики — антенатального, було запропоновано різні схеми його проведення: по 250, 500, 1500 IU одноразово або дворазово — в 28 і 34 тиж. вагітності. Зіставлення ефективності показало відсутність переваг двократної антенатальної профілактики перед однократною, проведеною лише в 28 тиж. [5]. Адекватна доза анти-D-імунoglobulinу при введенні в 28 тиж. дозволяє запобігти 90% сенсibiliзації, що розвивається в результаті плодово-материнських трансфузій у більш пізні терміни. Оскільки період напіввиведення препаратів імуноglobulinу перебуває в межах 3–5 тижнів, то до строкових пологів залишатиметься 20 мкг циркулюючого Ig, якого буде достатньо для зв'язування 1 мл еритроцитів плода (мінімальний об'єм трансфузії під час неускладнених пологів при доношеній вагітності). Проте, чи буде достатнім цього теоретично розрахованого об'єму для конкретної жінки, передбачити неможливо, тому другий етап імунізації вважається обов'язковим.

Доцільність і необхідність двох етапів анти-D-імунопрофілактики доводить така показова динаміка клініко-статистичних даних (Велика Британія). Післяпологове введення анти-D-Ig спричинило зниження частоти сенсibiliзації від 16 до 2% [6]. Подальша редукція цього показника — до 0,17–0,28% — була досягнута після впровадження антенатальної профілактики в III триместрі вагітності. Як паралельний процес сталося зниження ПС, обумовленої ГХПН, — від 46 до 1–6/100 000 [7, 8].

Керівництва з методології програми анти-D-імунопрофілактики [The Royal College of Obstetrics & Gynaecologists, 2011; British Commitee for Standarts in Haematology, 2014; Guidelines for the use of Rh (D) Immunoglobulin (anti-D) in obstetrics in Australia, 2015], визнані в світі, акцентують увагу на декількох ключових положеннях [9–11].

По-перше, забезпечити введення імуноglobulinу слід якомога швидше, не пізніше 72 годин від події з потенційним ризиком сенсibiliзації. У виняткових випадках кінцевим можливим терміном є 10-й день.

По друге, принциповим моментом є залежність дози імуноglobulinу, що потрібна конкретній жінці, від терміну вагітності, в якому мала місце подія з потенційним ризиком. При вагітності < 12 тиж. анти-D-імунопрофілактика, як правило, проводиться одноразово, в мінімальній дозі (250 IU). В діапазоні 12–20 тиж. також застосовується 250 IU протягом 72 год., без потреби визначення об'єму плодово-материнської трансфузії. В разі розвитку клінічних подій з потенційним ризиком сенсibiliзації мінімально достатньою є доза 500 IU, а тест на об'єм плодово-материнської трансфузії є потрібним. За результатами цього тесту визначається потреба в повторному введенні анти-D-Ig.

По-третє, рутинна антенатальна профілактика проводиться усім D-негативним жінкам без сенсibiliзації, при цьому можливе використання як режиму однократного введення близько 28 тижнів, так і двох доз, що дають у 28 і 34 тиж.

По-четверте, необхідною умовою є тестування крові на АТ безпосередньо в 28 тиж., для підтвердження відсутності сенсibiliзації перед першою обов'язковою імунізацією.

П'ятим моментом є необхідність типування крові з пуповини після народжен-



ня дитини, а також дослідження крові матері на ABO і RhD, і при підтвердженні D-позитивного типу у дитини за відсутності сенсibilізації жінки потрібним є щонайменше 500 IU анти-D-Ig протягом 72 год. Тестування зразка крові матері на об'єм плодово-материнської трансфузії проводиться, дозволяючи визначитися з потребою в додатковій дозі.

По-шосте, у випадках антенатальної загибелі плода одразу після встановлення діагнозу, незалежно від часу до настання пологів, має бути застосовано анти-D-Ig.

Сьомий пункт ключових рекомендацій стосується випадків, в яких під час операції кесарева розтину D-негативним жінкам проводиться збір крові для наступного введення (реінфузія). В таких випадках, у разі визначення D-позитивного типу крові з пуповини, мінімальною дозою анти-D-Ig слід вважати 1500 IU одразу після реінфузії. Питання об'єму плодово-материнської трансфузії має бути вирішено шляхом дослідження зразка материнської крові, взятої протягом 30–45 хв., для визначення доцільності введення додаткової дози анти-D-Ig.

Подіями з потенційним ризиком сенсibilізації, що на теперішній час вважаються показаннями для анти-D-імунопрофілактики у резус-негативної жінки, яка перебуває в шлюбі з резус-позитивним чоловіком, визначено такі:

- інвазивні методи пренатальної діагностики (біопсія хоріона, амніоцентез, кордоцентез);
- допологова кровотеча / маткова кровотеча при вагітності;
- зовнішній поворот плода на голівку;
- травма живота (відкрита/закрита, гостра/тупа);
- ектопічна вагітність;
- евакуація міхурового заносу;
- внутрішньоутробна загибель плода, «завмерла» вагітність;
- внутрішньоматкові терапевтичні втручання (лазер, хірургія, трансфузії, амніодренаж, введення шунта, ембріоредукція);
- спонтанний аборт, загрозований аборт,
- медичний (штучний) аборт, у тому числі медикаментозний.

Обґрунтуванням використовуваних доз анти-D-Ig у різні терміни вагітності є дані про типові об'єми плодово-материнських трансфузій. При фізіологічній вагітності еритроцити плода проникають крізь пла-

центу у 3% жінок у I, у 15% — у II, у 45% — у III триместрі. Об'єм фетальної крові в кровообігу матері зростає зі збільшенням терміну вагітності і може сягати 34–40 мл у пологах. При загрози переривання вагітності до 12 тиж., як правило, об'єм плодово-материнських трансфузій не перевищує 0,1 мл, тому вважається, що для ефективної анти-D-імунопрофілактики у разі розвитку клінічних подій (больовий синдром) достатньою є доза 500, а мінімально необхідною — 250 IU. На особливу увагу заслуговує контингент вагітних жінок з кров'яними виділеннями з вагіни. Для них у подальшому пропонують додаткову профілактику в разі збереження клінічної симптоматики з використанням стандартної або половинної дози, обираючи інтервал для повторного введення препарату з розрахунку, що середній період напіввиведення становить 6 тиж.

Імовірність появи АТ у матері залежить від генотипу плода, імуногенності АГ, особливостей імунної системи матері, що визначає характер імунної відповіді, яка перебуває під генетичним контролем. Шанси розвитку ГХПН і ступінь її тяжкості підвищуються в 3,65 разу у D-негативних жінок з наявністю алоімунізації іншими АГ еритроцитів [13].

Що стосується режиму проведення анти-D-імунопрофілактики у разі виконання інвазивних діагностичних і терапевтичних внутрішньоматкових і фетальних операцій, то, оскільки ці втручання виконуються, як правило, в першій половині вагітності, то для ефективної імунопрофілактики вважається достатньою доза 500 IU. Слід підкреслити беззаперечну обґрунтованість профілактичних заходів при цих втручаннях, які в 3% супроводжуються об'ємом плодово-материнської трансфузії не менше 0,1 мл, а в 1,6% — більше 1 мл. Додатковим аргументом «за» проведення імунопрофілактики, зокрема, у жінок після амніоцентезу і біопсії хоріона є відомості про зростання в крові матері рівня α -фетопротеїну після цих втручань [2].

Після проведення антенатальної профілактики дослідження крові на наявність АТ відтермінують, як правило, до 36–38-тижневого строку. Існує також думка, що такі дослідження взагалі не мають сенсу. Передбачити бажаний результат відсутності АТ не є можливим. Проте інтерпретація результатів у разі виявлення анти-D-АТ у вагітної, яка одержала анти-D-Ig, потребує відповіді на майже неви-

рішуване питання: чи являють собою АТ, присутні в крові матері, результат активної імунної відповіді її організму, чи вони отримані пасивно при проведенні імунопрофілактики.

Важливим практичним аспектом анти-D-імунопрофілактики є ідентифікація і визначення об'єму плодово-материнської трансфузії/кровотечі у конкретної жінки. Ця опція входить до закордонних формулярів [10, 11], забезпечується серологічними методами або проточною цитометрією. Найбільш історично раннім і доступним є тест Kleinhauer — детекція фетальних клітин у кровообігу матері шляхом дослідження мазка крові, обробленого кислотним буфером і пофарбованого, з підрахунком пропорції еритроцитів плода, які чітко відрізняються від материнських за виглядом. Слід зазначити, що цей тест має низький ступінь доказовості, можливо, через певну ймовірність похибок за наявності у матері анемії та інших захворювань [12].

Ключовим моментом адекватності анти-D-імунопрофілактики є ідентифікація фенотипу крові плода, адже у разі його D-негативної приналежності введення Ig матері не має сенсу. Якщо батько дитини D-негативної матері є гетерозиготним за D-АГ, то ймовірність D-позитивної крові в його дітей становить 50%. Отже, визначення резус-фактора плода, починаючи від ранніх термінів вагітності, має як психологічний, так і економічний сенс, оскільки відкриває можливість персоналізованого ведення вагітності, дозволяє уникнути зайвих фінансових витрат на обстеження та імунізацію.

Можливість отримання відповіді на питання щодо резус-фактора плода з'явилася після визначення наявності вільної фетальної ДНК у плазмі крові вагітної жінки (Джеймс Ло та ін., 1997). ДНК плода потрапляє до материнського кровообігу за рахунок апоптозу клітин плаценти і деградації клітин плода і може бути виявленою з 5–6 тиж. гестації. Цей факт є аргументом на користь проведення анти-D-імунопрофілактики після медикаментозного аборт (доцільно вже на етапі призначення мізопростолу).

Спроби визначення резус-фактора плода за фетальною ДНК із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі продемонстрували прогностичну цінність методу в межах 94–99%, специфічність — 95% [14, 15].



Найвищу чутливість для визначення D-позитивних еритроцитів плода в крові D-негативної матері демонструє метод проточної цитометрії (1:1000).

Практика застосування імуноглобулінів

У минулому на вітчизняному ринку тривалий час були представлені імуноглобуліни, що вироблялися на окремих станціях переливання крові, проте кількість і якість їх були під великим питанням у спеціалістів. Лише останнім часом в Україні стало можливим придбання імуноглобулінів високої якості. Пропозиціями препаратів є закордонний імуноглобулін (реєстрація в квітні 2015 р.), представлений у дозах 300, 625 і 1250 IU, досить дорогий, що обмежує можливість придбання препарату лише за власні кошти пацієнтів.

На теперішній час є всі підстави уважніше розглянути в практичній охороні здоров'я стандартизований продукт вітчизняного виробництва (Імуноглобулін антирезус Rh₀ (D) людини, BIOFARMA, Україна, реєстрація в серпні 2013 р.), з високим рівнем технології виробництва, підтвердженою відповідністю міжнародним стандартам якості і доведеною клінічною ефективністю. Одна доза препарату становить 1500 IU, що повністю відповідає закордонним рекомендаціям з високим рівнем доказовості. І цей продукт має стати максимально наближеним до пацієнта, привабливим для широкого використання в умовах сучасної економічної політики в країні.

В закордонних дослідженнях проведено аналіз економічної ефективності від впровадження програми анти-D-імунопрофілактики з позицій зіставлення затрат на проведення імунізації, попередження одного випадку ГХПН і вартості одного врятованого життя. В результаті показано, що найбільш економічно ефективно проводити профілактику у першовагітних жінок, оскільки у них в майбутньому буде більша кількість успішних вагітностей, що матиме реальний вплив на демографічний потенціал покоління

та економію коштів медичної галузі [12, 16]. Це стосується держав з програмним підходом до вирішення проблем анти-D-імунопрофілактики.

В теперішній час у служби організації охорони здоров'я в Україні інші пріоритети. На жаль, як національна, так і регіональні, муніципальні програми анти-D-імунопрофілактики відсутні. Хоча їх доцільність на законодавчому рівні було проголошено в Наказі МОЗ України №829 від 25.09.2013 р., яким відмічено, що своєчасне введення анти-D-Ig людини знижує ризик імунізації до 0,1%, а «показником, що характеризує виконання бюджетної програми, є рівень забезпечення вагітних анти-резус-Ig від запланованих 100%». Цим наказом потреба в анти-резус Ig людського для запобігання ГХПН визнається з розрахунку 1,5% від усіх новонароджених за попередній звітний рік.

Згідно з цією формулою пологовий будинок №6 м. Харкова 2016 року в межах бюджетної програми мав бути забезпечений 30 дозами препарату. Елементом виконання цього наказу стала «Централізована закупівля антирезусного імуноглобуліну для запобігання гемолітичної хвороби новонародженого» за кошти держбюджету на 2015 рік, у порядку заходів на виконання програми «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 року». При справедливому розподілі лікарського засобу антирезусного D імуноглобуліну вітчизняного виробництва (ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма»), що надійшов до Харківської області (115 доз), пологовий будинок №6 наприкінці грудня 2015 р. отримав вісім доз. Нам видавалося цікавим відповіді на запитання: на який період роботи вистачить такої кількості? З іншого боку, було корисно скласти уявлення щодо реальної річної потреби установи в анти-D-Ig. Для цього було проаналізовано суцільну вибірку із 1857 жінок, які завершили вагітність пологами протягом 2016 року. З них D-негативними виявилися 328 (17,7%), в тому числі 11 — з явищами сенсibiliзації (0,59%). Із решти D-негативних 317 жінок — 125 народили D-негативного ма-

люка (39,4%), що виключало доцільність проведення імунопрофілактики, а 192 підлягали постнатальній імунопрофілактиці. З них 27 жінок (14,1%) отримали постнатальну профілактику, решта 165 відмовилися, оскільки не мали можливості придбати препарат Ig за власні гроші або через відсутність свідомого ставлення. З тих, хто підлягав постнатальній імунопрофілактиці й отримав її, 8 жінкам вакцинацію проведено бюджетним препаратом (4,2%). Отже, вісім доз не забезпечили навіть місячної потреби. Відповідно, реальною річною потребою для установи з 2 тисячами пологів є щонайменше 200 доз анти-D-Ig. І це — без урахування інших подій з потенціальним ризиком сенсibiliзації, що мають місце в типовому українському пологовому будинку.

Цікавим є питання, чи засвідчено, разом з беззаперечно позитивними, негативні моменти від проведення анти-D-імунопрофілактики, ймовірність яких не можна виключити за більш ніж 50-річну історію? В одному з поодиноких повідомлень обговорюється підозра на зв'язок деяких продуктів імуноглобулінів, зокрема RhOGAM, використовуваного в США, з одного боку, і підвищеним ризиком розладів аутистичного спектра в дітей через вміст 0,003% тимеросалу (відповідно, 10,5 мкг етилової ртуті) — з іншого. Проведене в Каліфорнії популяційне ретроспективне дослідження, яким охоплено дітей, народжених за 1995–1999 рр., до виповнення 2-річного віку, дозволило відкинути зв'язок між Rh-статусом матері, введенням препаратів Ig, що містять сполуки ртуті, з одного боку, і аутизмом — з іншого [17].

На завершення, існують належні підстави вважати, що рецептом успіху, необхідного Україні для подолання перинатальних утрат і захворюваності, зумовленої наслідками ГХПН, має стати поєднання адекватного світогляду лікаря щодо цієї проблеми, свідомості пацієнта, гарантованого ресурсного забезпечення анти-D-імунопрофілактики.

Список літератури — в редакції

Надійшла 01.02.2017

Відомості про автора

Назаренко Лариса Григорівна, д. мед. н., завідувач кафедри генетики, акушерства, гінекології та медицини плода Харківської медичної академії післядипломної освіти, головний лікар Комунального закладу охорони здоров'я «Харківський міський клінічний пологовий будинок № 6»

Адреса: вул. Луї Пастера, 2, м. Харків, 61000

E-mail: dr.lgn@ukr.net

