

Анти-D-імунопрофілактика у світогляді лікаря акушера-гінеколога (Клінічна лекція)

Л.Г. Назаренко

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, КЗОЗ «Харківський міський клінічний пологовий будинок № 6»

Проблема анти-D-імунопрофілактики актуальна для української медичної галузі, адже незважаючи на розуміння теоретичних аспектів попередження гемолітичної хвороби плода і новонародженого, наявність адекватної нормативної бази (акушерські протоколи, накази МОЗ України №, № 417, 626) захворюваність новонароджених і перинатальні втрати від цієї патології не зменшуються протягом багатьох років, на відміну від розвинутих країн, де справа попередження сенсibilізації D-негативних жінок практично вирішена шляхом запровадження відповідних програм та їхнього ресурсного забезпечення. У статті представлено сучасні відомості щодо теоретичного обґрунтування і практичного застосування технологій анти-D-імунопрофілактики, доведених світовою медициною, обговорюються формат і ресурси, необхідні для широкого впровадження даного заходу в практику вітчизняних лікувальних закладів.

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

Актуальність питань анти-D-імунопрофілактики для медичної галузі України зумовлена, по-перше, беззаперечним, гарантованим позитивним впливом цього заходу, доведеним світовою практикою, на перинатальну смертність (ПС), захворюваність новонароджених, асоційовану з наслідками ізоімунізації (так званого імунного конфлікту), по-друге, відсутністю на сьогодні підстав вважати проблему попередження гемолітичної хвороби плода і новонародженого (ГХПН) при резус-несумісній вагітності вирішеною у українських реаліях.

Патогенез і клініка ГХПН були досконало вивчені майже півстоліття тому, докладно викладені в підручниках і керівництвах і на сьогодні майже не містять дискусійних і недостатньо визначених питань. Сучасні наукові й практичні здобутки з цієї проблематики стосуються, головним чином, розвитку діагностики стану фетоплацентарного комплексу у резус-сенсibilізованих жінок, впровадження і удосконалення технологій внутрішньоутробних замінних переливань крові плоду. Слід зазначити, що питання патогенетичного, клінічного, діагностичного, терапевтичного напрямку не входять до змісту даного повідомлення, яке присвячене *первинній профілактиці ГХПН*.

Специфічна анти-D-імунопрофілактика для несенсibilізованих резус-негативних жінок, які народили резус-позитивних дітей, стала рубежем у практичній імplementації наукових знань з питань імунологічних взаємовідносин матері й плода. Її запровадження, починаючи з 60-х років ХХ століття, в Австралії, Німеччині, Великій Британії, а пізніше і в інших розвинутих країнах, сьогодні набуло значення не тільки доступного рутинного заходу, а й обов'язкової опції, сенсом якої є *первинна профілактика резус-сенсibilізації*, яка виконується частіше за все у межах державних програм. У вітчизняному акушерстві широке застосування анти-D-імуноглобуліну прийшлося на 80-і роки ХХ століття, коли була організована продукція вітчизняних препаратів на

станціях переливання крові, і доступність цих засобів для широких верств населення не підлягала сумніву. Імовірно, з цієї причини наприкінці ХХ – початку ХХІ століття відсоток сенсibilізованих D-негативних жінок в країні помітно зменшився, і гострота проблеми ГХПН, здавалося б, суттєво знизилася. Проте слід констатувати, що протягом останнього десятиріччя кількість резус-конфліктних вагітностей в Україні не має тенденції до зниження і складає 1,2–1,5%. У 2013 р. було зареєстровано 3674 випадки ГХПН, що становить 7,39 на 1000 народжених живими, а в регіонах країни стабільно щорічно реєструються випадки перинатальних втрат у зв'язку з ГХПН [1].

Національна статистика динаміки числа резус-негативних жінок репродуктивного віку з ознаками сенсibilізації не веде. Разом з тим, привертає увагу, що відсоток резус-сенсibilізованих жінок в Україні є на порядок вищим у порівнянні з країнами Європи, де рівень 0,1–0,2% було досягнуто в результаті повсякденного введення анти-D-імуноглобуліну (Ig) усім несенсibilізованим резус-негативним вагітним жінкам, які перебувають у резус-несумісному шлюбі, а також після подій, які створюють ризики сенсibilізації.

Подібна практика в Україні в останні десятиріччя здійснюється вкрай недостатньо, незважаючи на задекларовані в акушерських протоколах (затверджених Наказами МОЗ України №№ 417, 676) заходи профілактики Rh-імунізації шляхом уведення анти-D-Ig. Причиною тривалий час була відсутність препаратів у мережі аптек і станцій переливання крові. Але перешкоди залишаються також і на сьогодні, вже за наявності потрібних препаратів, а саме: обмежена доступність, зокрема через необхідність їхнього придбання жінками виключно за власні кошти, за умов високої вартості на фоні скромної платоспроможності більшості населення не дозволяє вважати реально виконуваною зазначену опцію, наведену в протоколах, в адекватному масштабі.

На жаль, слід визнати, що на сьогодні послаблено пильність і наполегливість лікарів жіночих консультацій і акушерських стаціонарів щодо інформування і заохочення пацієнток з потенційним ризиком сенсibilізації.

Отже, є підстави констатувати, що проблема діагностики і лікування ГХПН в Україні залишатиметься актуальною в доступному для огляду майбутньому. Тому доцільним і своєчасним є оновлення знань сучасного лікаря акушера-гінеколога з питань анти-D-імунопрофілактики.

Система резус – сукупність алогенних еритроцитарних антигенів (АГ) людини – включає шість основних: *Dd, Cc, Ee*. Кожний генний комплекс складається із 3 антигенних детермінант: *D* або відсутність *D*, *C* або *c*, *E* або *e* у різних комбінаціях. Існування АГ *d* дотепер не підтверджене, адже не ідентифіковано гена, відповідального за його синтез, і символ *d* застосовується в імуногематології для означення факту відсутності АГ *D* на еритроцитах. Диференціація АГ системи резус починається 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 її відсутність 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 (Р.55.0), розміщена в блоці Р.55 («Гемолітична хвороба плода і новонародженого»), у класі XVI («Окремі стани, що виникають в перинатальний період») МКХ-10. «Резус-імунізація, при якій мати має потребу надання медичної допомоги», як окрема нозологія (О36.0) означена у блоці О («Медична допомога матері у зв'язку зі станами плода, амніотичної порожнини і можливими утрудненнями розродження») у класі XV («Вагітність, пологи і післяпологовий період») МКХ-10.

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

Дефініції, які використовуються в спеціальній літературі при розгляді проблеми ГХПН, доволі численні й іноді вважаються синонімами. Так, ГХПН, яка є різновидом *алоїмунної еритропенії*, часто називають *еритробластозом плода*, віддаючи цьому терміну перевагу як такому, що найбільше відповідає патогенетичній сутності, оскільки це захворювання характеризується *гемолізом* еритроцитів та/або *пригніченням гемопоезу* під впливом АТ, що утворюються у матері до АГ еритроцитів плода, які взаємно проникають через плацентарний бар'єр, і цей процес ініціює у плода/новонародженого *анемію*, збільшення в крові *бластичних форм еритроцитів* і (нерідко) білірубіну [2, 3]. Серед синонімів слід зазначити гемолітичну жовтяницю новонароджених. Для жінок, переважно у вітчизняних джерелах інформації і літературі пострадянських країн, використовують такі дефініції, як резус-сенсibilізація, резус-конфлікт, алоімунізація, ізоімунізація за резус-фактором, ізоімунний конфлікт.

Можливості специфічної профілактики утворення анти-D-АТ у D-негативних жінок були визначені за результатами досліджень, проведених на початку 60-х років ХХ століття у США і Великій Британії, в яких встановлено, 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.

В подальшому було встановлено, 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 цього стали дані про те, що первинною відповіддю матері на попадання в кровообіг D-АГ є продукція IgM («повні» АТ) з великою молекулярною масою, які *спричинюють сенсibilізацію*, але не проникають через плацентарний бар'єр. Повторне попадання D-АГ у сенсibilізований організм ініціює швидку і масивну продукцію IgG-АТ («неповні» АТ) низької молекулярної маси, які легко проникають через плаценту і є безпосередніми «учасниками» розвитку ГХПН.

Широке впровадження анти-D-імунопрофілактики у не-сенсibilізованих 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 уваги динаміка подій у Великій Британії, де в 70-і роки минулого століття було впроваджено програму анти-D-імунопрофілактики, що за 15 років привело до більш ніж 10-кратного зниження смертності від ГХПН (від 18,4 до 1,3 на 100 тис. народжених живими). При цьому, як можна було очікувати на етапі становлення програми імунопрофілактики, мали місце випадки порушення алгоритму, що не дозволило остаточно подолати проблему і звести до мінімуму кількість імунізованих жінок.

У порядку зіставлення слід навести дані, що опубліковані канадськими лікарями (1988), якими засвідчено, що в 40-і роки ХХ сторіччя у 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 було знижено у 10 разів, передусім за рахунок виживаності 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 первинного запобігання шляхом анти-D-імунопрофілактики.

Тоді ж 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 сенсibilізації і прагнення до її зниження (за рахунок вітамінотерапії, препаратів метаболічної, судинної дії, плазмаферезу, гемосорбції), а також застосування наведених вище перинатальних технологій.

Ключовим моментом при вирішенні 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 так званих *плодово-материнських трансфузій*, вірогідність і обсяг яких збільшується у міру підвищення проникності «зрілої» плаценти. Найбільш значущі плодово-материнські трансфузії відбуваються *під час пологів*, що підвищує активність сенсibilізації, а отже, зумовлює необхідність реалізації імунопрофілактики якомога раніше після пологів. При розродженні шляхом кесарева розтину або при проведенні ручного відокремлення плаценти плодово-материнські трансфузії виникають в 4–5 разів частіше, а їхній обсяг є суттєво більший, ніж при фізіологічних пологах через природні шляхи [4].

Припускається існування подвійного механізму дії уведеного ззовні анти-D-імуноглобуліну щодо пригнічення специфічної імунної відповіді: шляхом блокування антигенних ділянок еритроцитів та інгібіції антитіло-продукувальних В-клітин за рахунок зв'язування гетерологічних рецепторів. Проте це питання остаточно не вирішене і залишається відкритим для подальших наукових досліджень.

На сьогодні існує доказова база того, що для ефективного попередження ГХПН на майбутнє недостатньо післяпологової анти-D-імунопрофілактики. Тому цей період охоплює лише *другий етап* анти-D-імунопрофілактики – *постнатальний*. Режими проведення післяпологової імуно-

профілактики передбачає введення 1500 IU (міжнародних одиниць) анти-D-Ig у разі народження у несенсибілізованій резус-негативній матері резус-позитивної дитини.

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

Доцільність і необхідність двох етапів анти-D-імунопрофілактики доводить наступна показова динаміка клініко-статистичних даних (Велика Британія). Післяпологове введення анти-D-Ig привело до зниження частоти сенсибілізації 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, відбулося зниження ПС, зумовленої ГХПН, – від 46/100 000 до 1–6/100 000 [7, 8].

Загально визнані керівництва з методології програми анти-D-імунопрофілактики [the Royal College of Obstetrics & Gynaecologists, 2011; British Committee for Standards in Haematology, 2014; Guidelines for the use of Rh (D) Immunoglobulin (anti-D) in obstetrics in Australia, 2015] дозволяють визначити декілька ключових положень, навести які, а деякі й повторити, є доцільним і корисним [9–11].

По-перше, забезпечити введення імуноглобуліну слід якомога скоріше, не пізніше 72 год від події з потенційним ризиком сенсибілізації. У виняткових випадках кінцевим можливим терміном є 10-й день.

По-друге, принциповим моментом є залежність дози імуноглобуліну, яка потрібна конкретній жінці, від терміну вагітності, в якому мала місце подія з потенційним ризиком. При вагітності <12 тиж анти-D-імунопрофілактика, як правило, проводиться однократно, у мінімальній дозі (250 IU). У діапазоні 12–20 тиж також застосовується 250 IU протягом 72 год, без потреби визначення обсягу плодово-материнської трансфузії. У разі розвитку клінічних подій з потенційним ризиком сенсибілізації мінімально достатньою є доза 500 IU, а тест на обсяг плодово-материнської трансфузії є необхідним. За результатами цього тесту визначається потреба у повторному введенні анти-D-Ig.

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

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

П'ятим моментом є необхідність типування крові із пуповини після народження дитини, а також дослідження крові матері на АВ0 і Rh D, і при підтвердженні D-позитивного типу у дитини і відсутності сенсибілізації жінки потрібним є щонайменше 500 IU анти-D-Ig протягом 72 год. Тестування зразка крові матері на обсяг плодово-материнської трансфузії дозволяє визначитися з потребою додаткової дози.

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

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

Подіями з потенційним ризиком сенсибілізації, які на сьогодні вважаються показаннями для анти-D-імунопрофілактики у резус-негативній жінки, що перебуває в шлюбі з резус-позитивним чоловіком, визначено наступні:

- 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, замерла вагітність;
- внутрішньоматкові терапевтичні втручання (лазер, хірургія, трансфузії, амніодренаж, введення шунта, ембріоредукція);
- спонтанний аборт, загрозований аборт;
- медичний (штучний) аборт, в тому числі медикаментозний.

Обґрунтуванням використовуваних доз анти-D-Ig у різні терміни вагітності є дані про типові обсяги плодово-материнських трансфузій. При фізіологічній вагітності еритроцити плода проникають через плаценту у 3% жінок в I, у 15% – у II, у 45% – у III триместрі. Обсяг фетальної крові в кровообігу матері зростає зі збільшенням терміну вагітності, може сягати 34–40 мл в пологах. При загрозі переривання вагітності до 12 тиж, як правило, обсяг плодово-материнських трансфузій не перевищує 0,1 мл, тому вважається, що для ефективної анти-D-імунопрофілактики у разі розвитку клінічних подій (больвовий синдром) достатньою є доза 500 IU, а мінімально необхідною – 250 IU. Особливої уваги заслуговує контингент вагітних жінок з кров'янистими виділеннями із піхви. Для них в подальшому пропонують додаткову профілактику у разі збереження клінічної симптоматики з використанням стандартної або половинної дози, обираючи інтервал для повторного введення препарату із розрахунку, що середній період напіввиведення становить 6 тиж.

Вірогідність появи АТ у матері залежить від генотипу плода, імуногенності АГ, особливостей імунної системи матері, що визначає характер імунної відповіді, яка знаходиться під генетичним контролем. Шанси розвитку ГХПН і ступінь її тяжкості збільшуються у 3,65 разу у D-негативних жінок з наявністю алоімунізації іншими АГ еритроцитів [12].

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, для ефективної імунопрофілактики вважається достатньою доза 500 IU. Слід підкреслити беззаперечну обґрунтованість профілактичних заходів при цих втручаннях, які в 3% супроводжуються обсягом плодово-материнської трансфузії не менше 0,1 мл, а в 1,6% – більше 1 мл. Додатковим аргументом «за» проведення імуно-

рофілактики, зокрема у жінок після амніоцентезу і біопсії хоріона, є відомості про зростання в крові матері рівня α -фетопротейну 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 доцільні. Передбачити бажаний результат відсутності АТ не є можливим. До того ж інтерпретація результатів у разі виявлення анти-D-АТ у вагітної, що одержала анти-D-Ig, потребує відповіді на майже не вирішуване питання: чи є АТ, які присутні в крові матері, результатом активної імунної відповіді її організму, чи вони отримані пасивно при проведенні імунопрофілактики?

Практично важливим аспектом анти-D-імунопрофілактики є ідентифікація і визначення обсягу плодово-материнської трансфузії/кровотечі у конкретної жінки. Ця опція входить до закордонних формулярів [10, 11]. Для цієї мети у світі використовуються серологічні методи і проточна цитометрія. Найбільш історично раннім і доступним є тест Kleinhauer–Betke, який дозволяє визначити фетальні еритроцити в 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 на результати тесту, який має певну вірогідність похибок, впливає наявність у матері анемії, інших захворювань.

Одним із найбільш значущих і перспективних для подальших впроваджень аспектів є ідентифікація фенотипу крові плода, адже не викликає сумніву, що у разі його D-негативної приналежності імунопрофілактика матері не має сенсу. Якщо батько дитини D-негативної матері є гетерозиготним за D-АГ, то вірогідність D-позитивної крові в його дітей складає 50%. Отже, визначення резус-фактора плода, починаючи з ранніх термінів вагітності, має впливати, зокрема, на психологічні й економічні моменти, 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 в плазмі крові вагітної (Джеймс Ло і співавт., 1997). ДНК плода попадає в материнський кровообіг за рахунок апоптозу клітин плаценти і деградації клітин плода і може бути виявленою з 5–6 тиж гестації. *До речі, даний факт можна вважати аргументом на користь проведення анти-D-імунопрофілактики після медикаментозного аборту.*

Спроби визначення резус-фактора плода за фетальною ДНК із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі продемонстрували прогностичну цінність методу у межах 94–99%, специфічність – 95% [13, 14].

Найвищу чутливість для визначення D-позитивних еритроцитів плода в крові D-негативної матері демонструє метод проточної цитометрії (1:1000). Проте вартість подібного дослідження в Україні у комерційній лабораторії (близько 15 тис. грн) допоки не приваблює пацієнтів і лікарів.

Тривалий час на вітчизняному ринку були представлені імуноглобуліни, що вироблялися на окремих станціях переливання крові, проте кількість і якість їх були під великим питанням у спеціалістів. Тільки останнім часом в Україні стало можливим придбання високої якості імуноглобулінів. Пропозиціями препаратів є закордонний імуноглобулін (реєстрація в квітні 2015 р.), представлений в половинній і повній дозі (625 і 1250 IU), досить високої вартості, що не дозволяє вирішувати проблему через можливість придбання препарату лише за власні кошти пацієнтів, а також вітчизняний продукт.

На сьогодні є усі підстави більш уважно розглянути та прийняти за основу в практичній охороні здоров'я стандартизований вітчизняний імуноглобулін з високим рівнем технології виробництва, підтвердженою відповідністю міжнародним стандартам якості і доведеною клінічною ефективністю. Одна доза препарату становить 1500 IU, що відповідає повністю 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.

У закордонних дослідженнях проведено аналіз економічної ефективності від впровадження програми анти-D-імунопрофілактики з позиції порівняння витрат на проведення імунізації, попередження одного випадку ГХПН і вартості одного врятованого життя. У результаті встановлено, що найбільш економічно ефективно проводити профілактику у перше вагітних жінок, оскільки у них в майбутньому буде більша кількість успішних вагітностей, що матиме реальний вплив на демографічний потенціал покоління і економію коштів медичної галузі [15]. Це стосується держав з програмним підходом до вирішення проблем анти-D-імунопрофілактики.

Сьогодні у служби організації охорони здоров'я в Україні інші пріоритети. На жаль, як національна, так і регіональні, муніципальні програми анти-D-імунопрофілактики відсутні, а про їхню доцільність у законодавчому вимірі навіть не йде мови. Проте немає підстав вважати ситуацію безнадійною. Нещодавно зроблено скромний «крок назустріч» у вигляді «Централізованої закупівлі антирезусного імуноглобуліну для запобігання гемолітичної хвороби новонародженого» за кошти Державного бюджету на 2015 рік в порядку заходів на виконання програми «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 року». При справедливому розподілі лікарського засобу А-D-Ig вітчизняного виробництва, який надійшов до Харківської області (115 доз), пологовий будинок другого рівня перинатальної допомоги м. Харкова з кількістю пологів близько 2 тис. на рік наприкінці грудня 2015 р. отримав *вісім доз*. З іншого боку, було корисно скласти уявлення щодо річної потреби установи в анти-D-Ig. Для цього було проаналізовано суцільну вибірку із історії 422 жінок, які завершили вагітність пологами протягом січня-лютого 2016 року. Із них D-негативними виявилися 73 (17,3%), у тому числі 3 з явищами сенсibiliзації. Із решти 70 жінок – 26 (37,1%) народили D-негативного малюка, що виключало доцільність проведення імунопрофілактики, 10 (14,3%) отримали постнатальну профілактику, 16 (22,9%) відмовилися, адже не мали можливості придбати препарат Ig за власні кошти або через несерйозне сприйняття такої пропозиції – відсутність свідомого ставлення, 2 (2,9%) відмовилися, бо вважали достатньою проведену антенатально профілактику. Отже, підлягало постнатальній імунопрофілактиці 28 жінок (6,6% від загальної кількості пологів), і вісім доз не забезпечили навіть місячної потреби. Відповідно річною потребою для установи з 2 тис. пологів є щонайменше 127 доз анти-D-Ig. І це – без урахування інших подій з потенційним ризиком сенсibiliзації, які мають місце в типовому українському пологовому будинку.

Представляє інтерес, чи засвідчено, поряд із беззаперечно позитивними негативні моменти від проведення анти-D-імунопрофілактики, вірогідність яких не можна виключити за майже 50-річну історію. В одному із поодиноких повідомлень обговорюється підозра на зв'язок деяких продуктів імуноглобулінів, зокрема RhoGAM, використовуваного в США, з одного боку, і підвищеним ризиком розладів аутистичного спектра у дітей через вміст 0,003% тимеросалу (відповідно 10,5 мкг етилової ртуті), з іншого. Проведене у Каліфорнії

популяційне ретроспективне дослідження, яким охоплено дітей, народжених у 1995–1999 рр., до виповнення 2-річного віку, дозволило відкинути зв'язок між Rh-статусом матері, введенням препаратів Ig, що вміщують з'єднання ртуті, з одного боку, і аутизмом, з другого [16].

Слід зазначити, що подолання перинатальних втрат і малюкової захворюваності внаслідок ГХПН є вирішеною

проблемою в теоретичній площині, з високоєфективним практичним втіленням результатів, доведеним світовим досвідом. Рецепт успіху, необхідного Україні в доступному для огляду майбутньому, має стати поєднання адекватного світогляду лікаря щодо даної проблеми, свідомості пацієнта і гарантованого ресурсного забезпечення анти-D-імунпрофілактики.

Анти-D-імунпрофілактика в мировоззренні врача акушера-гинеколога Л.Г.Назаренко

Проблема анти-D-імунпрофілактики актуальна для української медичинської отрасли, поскільки незважаючи на розуміння теоретичних аспектів предупреждения гемолитической болезни плода и новорожденного, наличие адекватной нормативной базы (акушерские протоколы, Приказы МЗ Украины №№ 417, 626) заболеваемость новорожденных и перинатальные потери от этой патологии не уменьшаются на протяжении многих лет, в отличие от развитых стран, где задача предупреждения сенсибилизации D-отрицательных женщин практически решена путем внедрения программ и их ресурсного обеспечения. В статье представлены современные сведения о теоретических основах и практическом применении технологий анти-D-иммунопрофилактики, доказанных мировой медициной, обсуждаются формат и ресурсы, необходимые для широкого внедрения данного мероприятия в практику отечественных лечебных учреждений.

Ключевые слова: беременность, новорожденный, резус-конфликт, иммуноглобулин, профилактика, сенсибилизация.

Anti-D-immunoprophylaxis in the outlook of the obstetrician-gynecologist L.G. Nazarenko

The problem of anti-D-immunization relevant to Ukrainian medicine because, in spite of the understanding of the theoretical aspects of the prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn, the availability of an adequate regulatory framework (guidelines of Health Care Ministry of Ukraine №№417, 626), the incidence of neonatal and perinatal losses associated with this disease does not decrease over the years, in contrast to developed countries, where the problem of preventing sensitization D-negative women is practically solved by the introduction of programs and their resource provision. The article presents current information about the theoretical foundations and practical application of anti-D-immunization technology, proven global medicine, discussed the format and the resources needed to promote this event in the practice of ukrainian medical institutions.

Key words: pregnancy, infant, Rhesus-conflict, immunoglobulin, prevention, sensitization.

Сведения об авторе

Назаренко Лариса Григорьевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58. E-mail: lgn-09@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. До питання профілактики гемолітичної хвороби плода і новонародженого / В.І. Пирогова, Н.В. Щурок, М.Й. Малачинська, С.О. Шурпак // Consilium Medicum Ukraina. – Т. 8, № 11. home/mainfnx/public_html/consilium-medicum.com.ua/issues.php on line 473
2. Аламазян Э.К. Изоиммунизация при беременности / Э.К. Аламазян, Н.Г. Павлова – С-Петербург: Изд-во Н-Л Litres, 2014. – 1878 с.
3. Изосерологическая несовместимость крови матери и плода / О.Е. Баряева //ГБОУ ВПО ИГМУ Министрства здравоохранения России. – Иркутск: ИГМУ, 2012. – 25 с.
4. Mollison P.L. Blood Transfusion in Clinical Medicine / Mollison P.L., Engelfriet C.P., Contreras M. – Chichester, UK (10 edn). – 1997. – 318 p.
5. World Health Organization. Prevention of Ph-sensitization. Technical Report Series. – 1971. – 468 p.
6. Urbaniak S.J. Rh D haemolytic disease of the fetus and the newborn / S.J. Urbaniak, M.A. Greiss // Blood Reviews. – 2000. – № 14. – P. 44–61.
7. Huchet J. Ante-partum administration of preventive treatment of Rh-D immunization in rhesus-negative women. Parallel evaluation of transplacental passage of fetal blood cells. Results of a multicentre study carried out in the Paris region / J. Huchet [et al.] // Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction. – 1987. – Is.6. – P. 101–111.
8. MacKenzie I.Z. The Kinetics of routine antenatal prophylactic intramuscular injections of polyclonal anti-D immunoglobulin / I.Z. MacKenzie [et al.] // British Journal of Obstetrics and Gynaecology // 2006. – Is.113. – P. 97–101.
9. The Use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis.URL / Royal College of Obstetrics and Gynaecologists (RCOG Green Top Guideline 22, revised March, 2011). <http://www.rcog.org.uk/files/rcogcorp/GTG22AntiD.pdf> (Accessed 3/12/2013).
10. Qureshi H. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn / H. Qureshi [et al.] // Transfusion Medicine. – 2014. – 24. – P. 8–20.
11. Guidelines for the use of Rh(D) Immunoglobulin (Anti-D) in obstetrics in Australia / The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. – November, 2015. – 11 p.
12. Markham K.B. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to multiple antibodies / K.B. Markham [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – Is. 213, 68. – P. 1–5.
13. Маркелова А.Н Оптимизация ведения беременных женщин с резус-отрицательной кровью: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.01.01 // Акушерство и гинекология. – Самара, 2013. – 23 с.
14. Zhou L. Noninvasive prenatal RHD genotyping by real-time polymerase chain reaction using plasma from D-negative pregnant women / L. Zhou [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – V. 193, Issue 6. – P. 1966–1971.
15. Pilgrim H. Routine antenatal anti-D prophylaxis for Rh D negative women: a systematic review and economic evaluation / H. Pilgrim, M. Lloyd-Jones, A. Rees // Health Technology Assessment. – 2009. – Vol. 13. – P. 1–126.
16. Croen L.A. Maternal Rh D status, anti-D immune globulin exposure during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders / L.A. Croen [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 199. – P. 234.e1-e6.

Статья поступила в редакцию 20.03.2016

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ**(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)**

- 1. Скільки пар формують резус-антигени?**
 - Дві пари: Dd і Ee
 - Три пари: Dd, Cc, Ee
 - Чотири пари: Aa, Dd, Cc, Ee.
- 2. Резус-сенсibiliзація можлива при вагітності, що на-стала у подружньої пари:**
 - В якій мати має резус-негативну, а батько резус-позитивну кров
 - В якій мати має резус-позитивну, а батько резус-нега-тивну кров.
- 3. Кров батька може бути резус-позитивною:**
 - За гомозиготності за резус-фактором
 - За гетерозиготності за резус-фактором.
- 4. За гомозиготності батька за резус-фактором:**
 - У 50% його дітей буде резус-позитивна кров
 - У всіх його дітей буде резус-позитивна кров.
- 5. Найбільш часто резус-негативна приналежність крові зустрічається:**
 - У африканців
 - У європейців, що живуть на півночі
 - В іспанських басків.
- 6. Еритроцити плода проходять через плаценту у II три-местрі:**
 - У 3% жінок
 - У 15% жінок
 - У 45% жінок.
- 7. Обсяг фетальної крові в кровообігу матері зростає:**
 - Зі збільшенням терміну вагітності
 - Зі зменшенням обсягу амніотичної рідини
 - Під впливом факторів навколишнього середовища.
- 8. Первинною відповіддю матері на попадання в крово-обіг резус-АГ є продукція:**
 - IgM
 - IgG
 - IgE.
- 9. Антирезус-Ig вводять:**
 - По 500 IU внутрішньом'язово однократно
 - По 1500 IU внутрішньом'язово однократно
 - Можливі обидва варіанти відповіді залежно від клінічної ситуації.
- 10. Первинна профілактика гемолітичної хвороби плода і новонародженого включає:**
 - Збереження першої вагітності у жінок з D-негативною кров'ю
 - Специфічну імунопрофілактику у жінок з резус-нега-тивною кров'ю без явищ сенсibiliзації шляхом введення антирезус-Ig людини
 - Застосування еферентних методів (плазмаферез, гемо-сорбція).
- 11. Ефект антирезус-IG зумовлений:**
 - Механізмом активації імунної відповіді за рахунок зв'язування АГ, присутніх в організмі матері
 - Механізмом гальмування імунної відповіді за рахунок зв'язування АГ, присутніх в організмі матері.
- 12. Лікування ізосерологічної несумісності крові матері і плода за резус-фактором:**
 - Проводять
 - Не проводять.
- 13. Сучасна терапія гемолітичної хвороби плода скла-дається з:**
 - Неспецифічної десенсibiliзувальної терапії
 - Трансплантації клаптя шкіри чоловіка
 - Внутрішньосудинної гемотрансфузії плода.
- 14. Чи вважається медикаментозний аборт «подією ри-зику» сенсibiliзації для резус-негативної жінки?**
 - Так
 - Ні.
- 15. Чи є «подією ризику» сенсibiliзації для резус-нега-тивної жінки проведення амніоцентезу при підозрі на хро-мосомну патологію плода?**
 - Так
 - Ні.

Журнал сертифіцирован для проведення непрерывного профессионального последипломного обучения врачей

Ответы на вопросы следует присылать в редакцию по почте или на электронный адрес.

Эл. адрес: alexandra@zdr.kiev.ua

Почтовый адрес: 03039, г. Киев, а/я 36.

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

Врачам, приславшим 90% и более правильных ответов, будут высланы сертификаты

Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.