

Ізоімунізація: світовий досвід вирішення проблеми

Профілактика резус-конфлікту, який призводить до розвитку гемолітичної хвороби плода і новонародженого (ГХПН), – важлива проблема медицини в Україні, що досі залишається невирішеною. Резус-конфлікт, або ізоімунізація, – це утворення в організмі матері антитіл до антигенів еритроцитів у відповідь на сенсibilізацію антигенами плода. Важливо розуміти, що ізоімунізація під час вагітності може виникати внаслідок сенсibilізації антигенами різних систем крові (Duffy, Kidd, Kell та ін.). Найчастішою причиною розвитку ізоімунізації є система резус (Rh), а саме антиген D – Rh0(D).

Ізоімунізація резус-негативної (D-негативної) матері від резус-позитивного плода відбувається, якщо еритроцити плода потрапляють у материнський організм та зв'язуються з В-клітинами. У цій конфігурації В-клітини продукують антитіла до резус-позитивних еритроцитів плода. Ці антитіла потрапляють до організму плода та зв'язуються з рецепторами еритроцитів, які потім елімінують макрофаги. Це призводить до гемолізу та розвитку ГХПН – захворювання, що характеризується гемолізом еритроцитів і/або пригніченням гемопоєзу та проявляється анемією, збільшенням кількості бластних форм еритроцитів, підвищенням рівня білірубину в крові плода/новонародженого, токсичним ураженням життєво важливих органів (мозку, печінки, нирок) продуктами гемолізу.

У дітей із легкою формою ГХПН при народженні діагностують блідість шкірних покривів та збільшені печінку і селезінку. У 1-шу добу розвивається жовтяниця. У зв'язку з недокрів'ям виникають кардіомегалія (збільшення розмірів і маси серця) та недостатність кровообігу. Одним із найбільш небезпечних симптомів ГХПН є ядерна жовтяниця з ознаками ураження нервової системи: ритмічні скорочення очних яблук, судоми, підвищений тонус судин, у найтяжчих випадках – генералізовані судоми. Надалі у дітей, які вижили після тяжкої жовтяниці, розвиваються незворотні зміни нервової системи (глухота, асиметрична спастичність). У такої дитини у подальшому можуть спостерігатися зниження інтелекту, порушення пізнавальних функцій. У випадках найбільш тяжких форм ГХПН у плода розвиваються генералізований набряк, асцит, з'являється трансудат у плевральній порожнині. Дитина може народитися мертвою або у вкрай тяжкому стані.

Особливу занепокоєність викликають високі показники захворюваності ГХПН в Україні. Для того щоб зрозуміти масштабність проблеми ГХПН в Україні, невідомо статистику щодо сучасного її стану слід порівняти з показниками в інших країнах. Так, в Англії та Уельсі завдяки впровадженню профілактики сенсibilізації загальна кількість новонароджених із ГХПН, водяною плоду, зумовленою гемолітичною хворобою, ядерною жовтяницею у 2009 р. становила 500 осіб, у той час як в Україні у 2016 р. цей показник сягнув 2942 новонароджених. Таким чином, в Україні частота цієї патології на загальну кількість пологів становить – 1/128 проти 1/1298 у Великобританії (Н. Pilgrim et al., 2009; Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України, 2017). Що стосується смертності від ГХПН, то ситуація ще гірша: якщо в Англії у 2005 р. цей показник становив 0,92 випадків на 100 000 пологів, то в Україні станом на 2016 р. він сягнув 5,8 випадків.

Сьогодні основним методом профілактики ізоімунізації у жінок та розвитку ГХПН є анти-D-імунопрофілактика. Вперше цей метод використали у 1967 році у Німеччині та Австрії, а наступного року його почали активно застосовувати у Великобританії у пацієнток із груп високого ризику. Для підтвердження ефективності впровадження цього методу специфічної імунопрофілактики на державному рівні можна навести показовий приклад півсторічного досвіду таких країн, як Великобританія та Канада. Так, в Англії та Уельсі 50 років тому зареєстровано близько 1000 випадків смерті новонароджених від ГХПН, що становило

приблизно 150 випадків на 100 000 пологів. Завдяки впровадженню програми анти-D-імунопрофілактики показники смертності від ГХПН за період з 1977 до 1992 р. знизились майже в 10 разів.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) розцінює післяпологову профілактику ізоімунізації як обов'язкову процедуру при народженні резус-позитивної дитини. Згідно з рекомендаціями Британської асоціації гематологів (BCSH, 2014), одну дозу анти-D-імуноглобуліну 1500 IU необхідно ввести між 28 і 30-м тижнем вагітності. Рекомендації Товариства акушерів та гінекологів Канади (SOGC, 2003) передбачають призначення антирезусного імуноглобуліну в дозі 300 мкг на 28-му тижні вагітності для антенатальної профілактики, протягом 72 год після пологів при народженні резус-позитивної дитини та за наявності ризику сенсibilізації після 12 тижнів вагітності. У рекомендаціях Американської колегії акушерства та гінекології США (ACOG, 2010) запропоновано анти-D-імуноглобулін у дозі 300 мкг як стандарт профілактики резус-імунізації протягом 72 год після пологів у резус-негативної жінки, яка народила резус-позитивну дитину, та після 28-го тижня вагітності. Через те, що навіть невелика кількість еритроцитів плода може призвести до сенсibilізації до антигену D, якщо існує ймовірність потрапляння еритроцитів плода до організму матері, ACOG рекомендує вводити анти-D-імуноглобулін у дозі 300 мкг, оскільки ця доза забезпечує захист від сенсibilізації при трансфузії 30 мл крові або 15 мл еритроцитів плода.

Проаналізуємо ситуацію щодо профілактики ізоімунізації у жінок та розвитку ГХПН, яка склалася в Україні. Антенатальна профілактика анти-D-імуноглобуліном незалежно від резус-належності плода та постнатальна профілактика при народженні резус-позитивної дитини регламентовані наказами МОЗ України – від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» та від 31.12.2004 № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Відповідно до вимог цих документів профілактику резус-імунізації проводять шляхом внутрішньом'язового (в/м) введення 1 дози (300 мкг) анти-D-імуноглобуліну на 28-32-му тижні вагітності, при народженні резус-позитивної дитини протягом 72 год після пологів, до 28 тижнів вагітності – у разі появи симптомів загрози переривання вагітності; після амніоцентезу чи біопсії хоріону; видалення міхурного заносу; позаматкової вагітності; переривання вагітності (не пізніше 48 год після абортів); випадкової трансфузії резус-позитивної крові резус-негативній жінці, переливання тромбоцитарної маси та у клінічних ситуаціях, що супроводжуються потраплянням клітин плода у кровоток матері.

Анти-D-імуноглобулін включено до Національного переліку основних лікарських засобів, який затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 13.12.2017 № 1081. Отже, 100% відсотків потреби у препараті має бути забезпечено за державний кошт. На законодавчому рівні розрахунок потреби в анти-D-імуноглобуліні регламентують «Методичні рекомендації планування та розрахунку потреби у лікарських засобах для лікування та профілактики дихальних розладів у новонароджених з метою їх закупівлі за кошти державного та місцевого бюджетів», затверджені наказом МОЗ

України від 25.09.2013 № 829. Згідно з цим документом, потреба в антирезусному імуноглобуліні людини для запобігання гемолітичній хворобі у новонароджених розраховується за формулою: $\Sigma = 1 \text{ доза (300 мкг)} \times 1 \text{ дитину} \times 1,5\% \text{ новонароджених за попередній рік}$.

Якщо використовувати для розрахунку зазначені методичні рекомендації, виходячи з кількості пологів за 2016 р. – 376 744 (за даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України»), потреба в анти-D-імуноглобуліні у 2017 р. має становити 5 652 доз. Проте вітчизняні реалії невтішні. У 2017 р. відбулася закупівля лише 1 357 доз антирезусного імуноглобуліну в дозі 300 мкг, що становить менше 10% обсягу задекларованої стовідсоткової потреби в обсязі 13 761 доз (згідно з постановою Кабінету Міністрів України від 12.07.2017 № 494), 24% – якщо використовувати формулу, запропоновану в методичних рекомендаціях, та 4% – якщо спиратися на наказ МОЗ України від 31.12.2004 № 676, і тільки для післяпологової профілактики.

Розбіжність у визначенні стовідсоткової потреби в анти-D-імуноглобуліні відповідно до методик, запропонованих у різних регламентуючих документах, унеможливує достовірний розрахунок та належну реалізацію державної програми з профілактики ізоімунізації породіль та профілактики розвитку ГХПН. Настав час привести підхід до розрахунків, який використовують в Україні, у відповідність зі світовою практикою та рекомендаціями ВООЗ.

Спробуємо розрахувати стовідсоткову потребу в анти-D-імуноглобуліні в Україні, спираючись на успішний досвід Великобританії. За даними масштабного фармакоекономічного дослідження 2009 року (Н. Pilgrim et al.), для розрахунку реальної потреби в антирезусному імуноглобуліні для населення слід використовувати такі показники:

- кількість пологів за рік – 376 744 (в Україні, дані 2016 р.);
- кількість абортів за рік – 96 242 (в Україні, дані 2016 р.);
- відсоток перших пологів від загальної кількості – 47% (в Україні, дані 2016 р.);
- відсоток повторних пологів від загальної кількості – 53% (в Україні, дані 2016 р.);
- поширеність резус-негативного статусу серед жінок – 16%;
- ймовірність резус-позитивного статусу батька – 84%;
- ймовірність народження резус-позитивної дитини – 61%;
- ризик сенсibilізації після перших пологів без профілактики – 13%.

Якщо для розрахунку використовувати формулу, яка враховує усі необхідні показники, стовідсоткова потреба в анти-D-імуноглобуліні в Україні у 2017 р. тільки для післяпологової профілактики становить 33 352 доз, для антенатальної профілактики додатково – 45 927 доз. Що стосується профілактики ізоімунізації під час переривання вагітності, то потреба становить 11 613 доз, а загальна річна стовідсоткова потреба в антирезусному імуноглобуліні в дозі 300 мкг – 90 890 доз.

З огляду на ситуацію щодо профілактики ізоімунізації та захворюваності на ГХПН в Україні необхідно бити на сполох, адже якщо держава зволікатиме з вирішенням цієї проблеми, щорічно будуть реєструвати близько 3000 випадків ГХПН, яка може спричинити інвалідизацію чи навіть смерть немовляти. Необхідно забезпечити профілактику резус-ізоімунізації в 100% випадків, в яких вона рекомендована. Для цього необхідно вдосконалити методологію розрахунку потреби в анти-D-імуноглобуліні, виходячи зі світової практики, та синхронізувати відповідну нормативну базу на законодавчому рівні.

Підготував **Антон Вовчек**



Імуноглобулін антирезус Rh₀ (D) людини – запобігає резус-сенсibiliзації¹



- **ВООЗ** рекомендує введення анти-D – імуноглобуліну Rh-негативним жінкам протягом 72 годин після народження Rh-позитивної дитини як ефективний метод профілактики Rh-ізоімунізації та ГХПН².

- введення **300 мкг** анти-D імуноглобуліну у вагітних з 28 тижня та породіль - це єдиний шлях профілактики Rh-ізоімунізації згідно **Наказу МОЗ №676**.³

- асоціація акушер-гінекологів США, асоціація акушер-гінекологів Канади і Британська асоціація гематологів^{4,5,6} рекомендують введення **300 мкг** анти-D імуноглобуліну для профілактики Rh-ізоімунізації

1.ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ІМУНОГЛОБУЛІН АНТИРЕЗУС Rh₀ (D) ЛЮДИНИ 2.Рекомендації ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности. 3. Клінічний протокол з акушерської та гінекологічної допомоги «ведення вагітності у жінок з імунними конфліктами за наказом № 676 мов України від 31.12.2004 про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги. 4. Kilpatrick et al Guidelines for Perinatal Care, 8th Edition 2017 AAP Committee on Fetus and Newborn and ACOG Committee on Obstetric. 5. Karen Fung et al SOGC clinical practice guidelines Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada 2003. 6.H. Qureshi et al. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn Transfusion Medicine © 2014 British Blood Transfusion Society.

ВИТЯГ З ІНСТРУКЦІЇ для медичного застосування лікарського засобу Імуноглобулін антирезус Rho (D) людини. Діючі речовини – специфічні антитіла до анти-Rho(D) – 300 мкг (титр антитіл до анти-Rho (D) 1:2000); **допоміжні речовини** – гліцин (глікокол, кислота амінооцтова), натрію хлорид. **Форма випуску.** Розчин для ін'єкцій. Код АТХ. J06B B01. Специфічні імуноглобуліни. Імуноглобулін людини антирезус Rho (D). **Показання.** Препарат застосовують: для проведення профілактики в передпологовий період у резус-негативних жінок, які не сенсibiliзовані до антигену Rho (D); для проведення профілактики в післяпологовий період у резус-негативних жінок, не сенсibiliзованих до антигену Rho (D), тобто таких, що не виробили резус-антитіл (при умові першої вагітності і народження резус-позитивної дитини, кров якої сумісна з кров'ю матері по групам крові системи АВ0); при штучному перериванні вагітності у резус-негативних жінок, також не сенсibiliзованих до Rho (D) антигену, у випадку резус-позитивної належності крові чоловіка; при викидні і загрозі викидня на будь-якій стадії вагітності; при проведенні амніоцентезу; при травмах органів черевної порожнини під час вагітності. **Протипоказання.** Препарат протипоказаний: при селективному дефіциті Ig A за умови наявності антитіл проти Ig A, особам, які мають тяжкі алергічні реакції на введення білкових препаратів крові людини в анамнезі, а також реакції гіперчутливості до донорських імуноглобулінів людини. Введення препарату протипоказано резус-позитивним породіллям, а також резус-негативним породіллям, сенсibiliзованим до антигену Rho (D), у сироватці яких виявлені резус-антитіла. Препарат не слід вводити у випадках тяжкої тромбоцитопенії та інших порушень гемостазу. **Особливості застосування.** **Забороняється вводити препарат внутрішньовенно! Побічна дія.** Реакції на введення імуноглобуліну, як правило, відсутні. Можливі: реакції в місці ін'єкції - набряк, біль, еритема, ущільнення, почервоніння, висипання, свербіж; загальні розлади та реакції - лихоманка, нездужання, озноб; розлади з боку імунної системи - реакції гіперчутливості, а у винятково рідкісних випадках анафілактичний шок; розлади з боку нервової системи - головний біль; розлади з боку серцево-судинної системи - тахікардія, гіпотонія; розлади з боку ШКТ - нудота, блювота; розлади з боку шкіри і підшкірних тканин - еритема, свербіж; розлади з боку кістково-м'язової та сполучної тканини - артларгія. **Забороняється вводити препарат новонародженим! Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Можлива комбінація з іншими специфічними лікарськими засобами. **Несумісність.** Недопустиме змішування препарату в одному шприці з іншими лікарськими засобами при введенні. **Умови відпуску.** За рецептом. **Умови зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці при температурі від 2 до 8 0C. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Термін придатності.** 2 роки. **Пакування.** По 1 мл або 2 мл (300 мкг імуноглобуліну при титрі антитіл 1:2000) в ампулі. **Виробник.** ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА», Україна. РП № UA/13033/01/01 Наказ МОЗ №1504 від 16.08.2018.

Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів

Про випадок побічної реакції або відсутності ефективності в результаті прийому лікарських засобів, виробництва компанії БІОФАРМА, ви можете повідомити: 1. Онлайн форма: <http://www.biopharma.ua/karta-soobshchenie-dlya-meditsinskih-spetsialistov.html> 2. По телефону цілодобової "гарячої лінії" фармаконагляду: +38 (044) 390-36-84. У випадку побічної дії (ускладнення) після застосування МІБП необхідно направити термінове повідомлення до: Управління лікарських засобів та медичної продукції МОЗ України (01021, м. Київ, вул. Грушевського, 7, тел: (044) 200-07-93); Державного підприємства "Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України" (03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40 тел. (044) 393-75-86) та на адресу підприємства-виробника. IGA/26.01.2018.