

# Профилактика резус-сенсibilизации беременных женщин. Опыт применения препарата антирезус-Rh(D)-иммуноглобулина Резогам® Н

Н.Р. Нуриев<sup>✉1</sup>, Р.И. Габидулина<sup>2</sup>, Д.И. Галаутдинова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ООО «Казанский медицинский диагностический центр «Клиника Нуриевых»», Казань, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

## Аннотация

Цель. Ретроспективная оценка эффективности и безопасности антирезус-Rh(D)-иммуноглобулина Резогам® Н при использовании для профилактики изоиммунизации у резус-отрицательных женщин при беременности.

Материалы и методы. Проводился анализ медицинских карт 196 резус-отрицательных пациенток, получивших антирезусный иммуноглобулин Резогам® Н в период 2019–2021 гг. Показаниями для применения препарата послужили аспирация ворсин хориона, амниоцентез и плановая дородовая профилактика при отрицательном уровне антирезусных антител и в случае резус-положительной принадлежности крови мужа.

Результаты. Всего было введено 227 доз антирезусного иммуноглобулина Резогам® Н, в том числе дважды – тем женщинам, которые перенесли инвазивные процедуры (аспирация ворсин хориона, амниоцентез). Нежелательных явлений, включая анафилаксию или аллергические реакции, связанных с исследуемым препаратом, не было. Родились 172 ребенка с положительным резус-фактором. Гемолитической болезни новорожденных не было зарегистрировано. У их матерей после родов антирезусных антител не обнаружено.

Заключение. В проведенном исследовании подтверждены эффективность и безопасность применения антирезус-Rh(D)-иммуноглобулина Резогам® Н для профилактики резус-изоиммунизации.

**Ключевые слова:** резус-отрицательные беременные, профилактика резус-сенсibilизации, антирезус-Rh(D)-иммуноглобулин

**Для цитирования:** Нуриев Н.Р., Габидулина Р.И., Галаутдинова Д.И. Профилактика резус-сенсibilизации беременных женщин. Опыт применения препарата антирезус-Rh(D)-иммуноглобулина Резогам® Н. Гинекология. 2021;23(6):524–528. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201271

ORIGINAL ARTICLE

## Prophylaxis of rhesus-sensitization of pregnant women. Experience of anti-rhesus immunoglobulin Rhesogam® N using

Nail R. Nuriev<sup>✉1</sup>, Rushania I. Gabidullina<sup>2</sup>, Diana I. Galautdinova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan Medical Diagnostic Center “Nuriev Clinic”, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

## Abstract

**Aim.** Retrospective assessment of the efficiency and safety of the anti-rhesus Rh (D) immunoglobulin Rhesogam® N in preventing isoimmunization in Rh-negative women during pregnancy.

**Materials and methods.** An analysis of medical records of 196 Rh-negative patients who received anti-Rh immunoglobulin Rhesogam® N in the period 2019–2021 was performed. The indications for the drug were the aspiration of chorionic villi, amniocentesis and prenatal prophylaxis in women with negative level of anti-Rh antibodies and in the case of Rh-positive husbands.

**Results.** In total, 227 doses of the anti-rhesus immunoglobulin Rhesogam® N were administered, including those women who underwent invasive procedures (aspiration of chorionic villi, amniocentesis). There were no adverse events, including anaphylaxis or drug-related events. 172 rhesus-positive babies were born. No cases of hemolytic disease of the newborns were reported. Anti-Rh antibodies were not found in their mothers after childbirth.

**Conclusion.** The study confirmed the efficacy and safety of the anti-rhesus Rh (D) immunoglobulin Rhesogam® N for the prevention of Rh isoimmunization.

**Keywords:** Rh-negative pregnant women, prevention of Rh-sensitization, anti-rhesus Rh (D) immunoglobulin

**For citation:** Nuriev NR, Gabidullina RI, Galautdinova DI. Prophylaxis of rhesus-sensitization of pregnant women. Experience of anti-rhesus immunoglobulin Rhesogam® N using. Gynecology. 2021;23(6):524–528. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201271

## Введение

Пассивная иммунизация резус-отрицательных беременных женщин антирезусным иммуноглобулином (Ig) для предотвращения сенсibilизации к антигену резус RhD

началась в 1960-е годы и с тех пор остается золотым стандартом в профилактике резус-изоиммунизации и, следовательно, заболеваемости гемолитической болезнью плода и новорожденного (ГБПН) [1–3]. До появления антирезус-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Нуриев Наиль Рафаилович – врач-репродуктолог, глав. врач ООО «КМДЦ «Клиника Нуриевых». E-mail: nnplus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7971-6831

Габидулина Рушанья Исмагиловна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7567-6043

Галаутдинова Диана Ильдусовна – врач акушер-гинеколог ООО «КМДЦ «Клиника Нуриевых». E-mail: diana\_gi@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6204-9550

<sup>✉</sup>Nail R. Nuriev – reproductive physician, Chief doctor, Kazan Medical Diagnostic Center “Nuriev Clinic”. E-mail: nnplus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7971-6831

Rushania I. Gabidullina – D. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7567-6043

Diana I. Galautdinova – obstetrician-gynecologist, Kazan Medical Diagnostic Center “Nuriev Clinic”. E-mail: diana\_gi@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6204-9550

ного Ig частота резус-иммунизации женщин достигала 16–19%, а ГБПН являлась значимой причиной заболеваемости и смертности [4]. После введения послеродовой иммунопрофилактики уровень изоиммунизации снизился до 0,9–1,8%. Дальнейшее уменьшение частоты до 0,17–0,28% достигнуто введением антенатальной профилактики в III триместре беременности [1, 2, 5]. Соответственно, со снижением частоты резус-иммунизации снизилась частота ГБПН с 46 до 1,6 случаев на 100 тыс. родов [6]. Всемирная организация здравоохранения в 1971 г. рекомендовала профилактическое введение антирезус-Rh(D)-Ig резус-отрицательным беременным, что стало частью стандартных руководств во всем мире [7].

Препарат Резогам® Н более 30 лет доступен в Европе и США для профилактики резус-иммунизации [8]. Исследования продемонстрировали его высокую эффективность и безопасность как при внутримышечном, так и при внутривенном введении [9, 10]. С 2014 г. Резогам® Н зарегистрирован в нашей стране.

**Цель исследования** – ретроспективная оценка эффективности и безопасности антирезус-Rh(D)-Ig Резогам® Н при использовании для профилактики иммунизации у резус-отрицательных женщин при беременности.

## Материалы и методы

Дизайн исследования – ретроспективное неинтервенционное неконтролируемое исследование. Проведен анализ медицинских карт 196 женщин с Rh(D)-отрицательной кровью, получивших антирезусный Ig Резогам® Н в период 2019–2021 гг. в КМДЦ «Клиника Нуриевых» в Казани. Введение Ig проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями «Резус-иммунизация. Гемолитическая болезнь плода» [11] и инструкцией к препарату после аспирации ворсин хориона, амниоцентеза и при плановой дородовой профилактики в случае резус-положительной принадлежности крови мужа.

Во всех случаях перед введением препарата был получен отрицательный результат на наличие антирезусных антител в крови пациенток. Исследуемый препарат при плановой дородовой профилактике вводили внутримышечно на сроке гестации 28–30 нед, одной пациентке – на сроке 32 нед. После проведения процедур инвазивной диагностики (аспирация ворсин хориона, амниоцентез) Резогам® Н вводился внутримышечно в течение 72 ч. В исследование включены пациентки, получавшие по крайней мере одну дозу 300 мкг (1500 ME) препарата Резогам® Н. При анализе развития гемолитической болезни новорожденных учитывались данные только тех женщин, которые антенатально получили антирезусный Ig Резогам® Н и родили резус-положительных детей.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2013 версии для Windows, для проверки гипотезы о законе распределения использовался критерий Колмогорова–Смирнова. Для количественных данных с нормальным распределением были использованы среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD).

## Результаты

Анализ медицинских карт 196 женщин, получивших Резогам® Н, показал, что средний возраст пациенток составил 32,3 (4,77) года, индекс массы тела – 22,2 (4,3) кг/м<sup>2</sup>. В анамнезе у пациенток не было переливаний крови, абдоминальных травм при беременности, массивных акушерских кровотечений, наложения шва на шейку матки. С первой

**Таблица 1. Особенности анамнеза пациенток**

**Table 1. Features of patient medical histories**

Показатель	n (%)
Возраст, лет, M (SD)	32,3 (4,77)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , M (SD)	22,2 (4,3)
<i>Супружеский статус, n (%)</i>	
Состоит в браке	196 (100)
Резус-положительная принадлежность мужа	196 (100)
<i>Репродуктивная функция, n (%)</i>	
Внематочная беременность	2 (1)
Неразвивающаяся беременность	25 (12,8)
Сампроизвольный выкидыш	8 (4,1)
Медицинский аборт	2 (1)
Роды	65 (33,2)

**Таблица 2. Показания и сроки введения антирезусного Ig**

**Table 2. Indications and the time when anti-D immunoglobulin should be administrated**

Показание	Число пациенток	Срок беременности, нед
Аспирация ворсин хориона	4	11–13
Амниоцентез	27	16–21
Плановая дородовая профилактика	196	28–32

беременностью наблюдались 96 (49%) женщин. У 100 (51%) женщин беременность наступила повторно, из них у 33 предыдущая беременность прервалась до 22-й недели (неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш), роды в анамнезе имели 65 пациенток. Первую беременность завершили медицинским абортom 2 пациентки, что составило 1% от всех резус-отрицательных женщин, включенных в анализ. Внематочная беременность в анамнезе была отмечена в 2 случаях. О проведенной ранее профилактике резус-сенсбилизации сообщили 43 из 100 повторно беременных пациенток, что составило 43%. Особенности анамнеза пациенток представлены в табл. 1.

Всего было введено 227 доз антирезусного Ig Резогам® Н, в том числе дважды – тем женщинам, которые перенесли инвазивные процедуры (аспирация ворсин хориона, амниоцентез). После аспирации ворсин хориона на сроках 11–13 нед гестации было введено 4 дозы Ig, после амниоцентеза на сроках 16–21 нед гестации – 27 доз. При плановой дородовой профилактике 28 доз препарата Резогам® Н ввели на сроке 28 нед, 37 доз – на сроке 29 нед, 130 доз – на сроке 30 нед, 1 дозу – на сроке 32 нед. Показания и сроки введения антирезусного Ig Резогам® Н представлены в табл. 2. Нежелательных явлений, связанных с исследуемым препаратом, включая анафилаксию или аллергические реакции, не было. Также не было сообщений о таких побочных эффектах, как боль в месте инъекции, зуд, головная боль, ощущение жара или холода, тошнота.

У 194 (99%) женщин настоящая беременность была одноплодной, оставшиеся 2 (1%) случая – беременность двойней. В срок родила 181 (92,3%) пациентка, тогда как у 15 (7,7%) произошли преждевременные роды, из них у 2 – на сроках до 33 нед 6 дней, у 13 – на сроках 34–36 нед 6 дней. При этом 113 (57,7%) женщин родили через естественные родовые пути, в 83 (42,3%) случаях было произведено родоразрешение путем кесарева сечения.

Родились 198 детей. Средняя масса тела новорожденных составила 3409,6 (525,9) г. Резус-отрицательную принадлежность крови имели 26 (13,1%) детей, в остальных 172 (86,9%)

случаях дети были с положительным резус-фактором. ГБПН не зарегистрирована ни у одного из детей, матери которых прошли дородовую иммунопрофилактику препаратом Резогам® Н. После родов у матерей, родивших детей с положительной резус-принадлежностью крови, проведен анализ на наличие антирезусных антител. У всех 172 пациенток антирезусных антител не обнаружено, что позволило провести послеродовую профилактику резус-иммунизации в соответствии с клиническим протоколом в течение 72 ч после родов в условиях родильного дома.

### Обсуждение

По оценкам, распространенность резус-фактора во всем мире составляет 276 случаев на 100 тыс. живорождений [7]. Наиболее важное сенсибилизирующее событие для резус-отрицательных женщин происходит в конце беременности с отслоением плаценты во время родов. Профилактика с помощью анти-D IgG вызывает сильный иммуносупрессивный эффект. Хотя точный механизм этого действия до конца не изучен, наиболее широко распространены гипотезы об ускоренном разрушении резус-положительных эритроцитов или ингибировании специфических В-клеток за счет перекрестного связывания гетерологических рецепторов [2, 12].

Известно, что D-антиген обнаруживается на эритроцитах плода с 7 нед гестации (по некоторым данным – с 10 нед). Риск сенсибилизации зависит от количества эритроцитов с D-антигеном, с которым приходится сталкиваться резус-отрицательной женщине. Чтобы индуцировать формирование антител, достаточно контакта с 0,1 мл фетальных клеток. В I триместре их значительно меньше, поэтому фетальные клетки удается обнаружить в кровотоке только у 3% беременных. С увеличением срока гестации объем фетальных клеток и частота определения их в кровотоке матери увеличиваются, и к моменту родов эритроциты плода находят в кровотоке уже у 50% беременных [13]. Со сроком беременности увеличивается также и частота потенциальных сенсибилизирующих событий, например отслойка плаценты, – примерно 1% всех случаев иммунизации происходит из-за подобных состояний. Отслойки плаценты достаточной площади, способные привести к проникновению значительного объема фетальной крови в кровоток матери, возникают после 28 нед, поэтому именно на данном сроке оправданно профилактическое антенатальное введение анти-Rh(D)-Ig [13, 14]. Исследования R. Al-Mufti и соавт. показали трехкратное увеличение количества фетальных эритроцитов в материнском кровотоке после биопсии ворсин хориона, измеряемых при оценке уровня эмбрионического и фетального гемоглобина [15]. При отсутствии резус-изоиммунизации матери после проведения инвазивных диагностических и лечебных вмешательств во время беременности (биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез, серкляж, редукция числа эмбрионов при многоплодии и др.) показана дополнительная антенатальная профилактика резус-изоиммунизации [11].

В данной статье представлен опыт применения антирезус-Rh(D)-Ig Резогам® Н внутримышечно в дозе 300 мг при антенатальной профилактике изоиммунизации резус-отрицательных беременных.

Регистрационное удостоверение для препарата Резогам® Н 300 было впервые выдано в Швейцарии в марте 1996 г. и в Европейском союзе в феврале 2001 г. В прошлом антирезусные антитела выделяли при помощи холодного фракционирования этанолом. Полученный этим методом антирезусный Ig обладает высокой эффективностью и со-

провождается крайне низкой частотой возникновения нежелательных реакций. Однако метод характеризуется низким выходом IgG, присутствием небольших количеств IgA и IgM, а также следовых количеств других белков плазмы крови [16]. Компания CSL Behring разработала новую ионообменную процедуру разделения для производства препарата Резогам® Н, которая обеспечила увеличение выхода анти-D антител, более высокую специфичность препарата и отсутствие необходимости в обработке пепсином. Этапы обработки растворителем/детергентом и нанофильтрации в ходе производственного процесса обеспечивают вирусологическую безопасность препарата [8]. Полученный препарат не содержит IgA, обладает низкой антикомплементарной активностью и может вводиться как внутривенно, так и внутримышечно. Таким образом, высокотехнологичный запатентованный процесс производства препарата Резогам® Н обеспечивает высокую степень очистки и безопасность [8].

Эффективность и безопасность препарата Резогам® Н для профилактики резус-положительной иммунизации в до- и послеродовом периоде изучалась в 3 исследованиях. Фармакокинетические исследования продемонстрировали, что препарат Резогам® Н предотвращал иммунизацию. Спустя 6 мес циркулирующие антирезусные антитела не обнаруживались ни у одной из пациенток [9, 10, 17]. Многоцентровое клиническое исследование III фазы, проведенное в 1999–2001 гг. в 22 центрах Великобритании и 5 центрах США с участием 432 Rh(D)-отрицательных беременных женщин, которым вводился Резогам® Н на 28-й неделе беременности (216 внутривенно и 216 внутримышечно), показал высокую эффективность и продемонстрировал высокий профиль безопасности. Матери, у которых родились Rh(D)-положительные дети (n=270), получили вторую дозу в течение 72 ч после родов (тот же способ введения). В общей сложности 592 Rh(D)-отрицательные женщины получили как минимум одну дозу препарата. Нежелательные явления, связанные с использованием препарата, например боль в месте инъекции, зуд, головная боль и др., были классифицированы как имеющие легкую или среднюю степень тяжести. Серьезных нежелательных явлений, в том числе анафилактики или серьезных аллергических реакций, не отмечено. Какими-либо данными о передаче вирусов гепатита А, гепатита В, гепатита С, цитомегаловируса, ВИЧ-1 и 2, парвовируса В19 с препаратом Резогам® Н отсутствовали [17].

Резогам® Н – единственный антирезусный иммуноглобулин, который можно вводить внутривенно или внутримышечно, имеющий удобную форму выпуска в виде готового к применению предварительно заполненного шприца. Внутривенное введение обеспечивает более быстрое начало действия, что особенно важно в экстренных ситуациях и при травмах, при попадании в фетально-материнской трансфузии объемом свыше 15 мл, при переливании компонентов несовместимой резус-положительной крови. В течение первых 24 ч после внутривенного введения препарата Резогам® Н достигаются более высокие максимальные концентрации антирезусных антител в сыворотке крови по сравнению с внутримышечным введением [10] и сохраняются более высокими в течение первых 7 дней [9]. Внутривенное введение является более предпочтительным в случае геморрагических расстройств, когда внутримышечные инъекции противопоказаны, что актуально в эпоху коронавирусной инфекции, а также в случаях, когда существует риск отсутствия эффективности при внутримышечном введении, например при затрудненном доступе к мышцам у пациентов с индексом массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Возможность внутривенного введения препарата Резогам® Н была разра-

ботана для того, чтобы сделать профилактику резус-иммунизации более удобной.

В этом исследовании анти-D IgG Резогам® Н продемонстрировал эффективную защиту резус-отрицательных женщин от изоиммунизации резус-антигеном. Каких-либо специфических побочных реакций, связанных с использованием препарата, не наблюдалось. Кроме того, антирезусный Ig не вызвал иммуногенной реакции ни у одной пациентки. При наблюдении резус-положительных детей не выявлено ни одного случая развития ГБПН. В сочетании с другими преимуществами, такими как возможность и внутримышечного, и внутривенного введения, использование препарата Резогам® Н можно рассматривать как привлекательную альтернативу другим антирезусным Ig.

**Раскрытие информации.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

1. Chauhan AR, Nandanwar YS, Ramaiah A, et al. A Multicenter, Randomized, Open-Label Trial Comparing the Efficacy and Safety of Monoclonal Anti-Rh (D) Immunoglobulin with Polyclonal Anti-Rh (D) Immunoglobulin for the Prevention of Maternal Rh-Isoimmunization. *J Obstet Gynaecol India*. 2019;69(5):420-5. DOI:10.1007/s13224-019-01234-2
2. McBain RD, Crowther CA, Middleton P; Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):CD000020. DOI:10.1002/14651858.CD000020.pub3
3. Прищепенко О.А., Потапова В.Е., Лысенко И.М. Патогенетические основы лечения гемолитической болезни новорожденного. *Охрана материнства и детства*. 2021;1(37):86-92 [Prischepenka OA, Potapova VE, Lysenko IM. Pathogenetic foundations of treatment of neonatal hemolytic disease. *Ohrana materinstva i detstva*. 2021;1(37):86-92 (in Russian)].
4. Устьянцева Н.Ю., Путилова Н.В., Чистякова Г.Н. Современные подходы к диагностике и терапии резус-сенсibilизации. *Лечение и профилактика*. 2020;10(2):89-94 [Ustyanceva NYu, Putilova NV, Chistyakova GN. Modern approaches to the diagnosis and therapy of rh sensitization. *The journal of disease treatment and prevention*. 2020;10(2):89-94 (in Russian)].
5. De Haas M, Thurik FF, Van der Ploeg CP, et al. Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin

- prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. *BMJ*. 2016;7(355):i5789. DOI:10.1136/bmj.i5789
6. Pilgrim H, Lloyd-Jones M, Rees A. Routine antenatal anti-D prophylaxis for Rh D negative women: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009;13(10):iii, ix-xi, 1-103. DOI:10.3310/hta13100
  7. Costumbrado J, Mansour T, Ghassemzadeh S. Rh Incompatibility. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459353>. Accessed: 27.08.2021.
  8. Stucki M, Moudry R, Kempf C, et al. Characterisation of a chromatographically produced anti-D immunoglobulin product. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1997;700(1-2):241-8. DOI:10.1016/S0378-4347(97)00319-8
  9. Bichler J, Schondorfer G, Pabst G, Andresen I. Pharmacokinetics of anti-D IgG in pregnant RhD-negative women. *BJOG*. 2003;110:39-45.
  10. Miescher S, Spycher MO, Amstutz H, et al. A single recombinant anti-RhD IgG prevents RhD immunization: association of RhD-positive red blood cell clearance rate with polymorphisms in the FcγRIIA genes and FcγRIIIA genes. *Blood*. 2004;103(11):4028-35. DOI:10.1182/blood-2003-11-3929
  11. Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации (протокол). М., 2017, 2020 [Rez-us-sensibilizatsiia. Gemoliticheskaia bolez'n' ploda. Klinicheskie rekomendatsii (protokol). Moscow, 2017, 2020 (in Russian)].
  12. Olovnikova N. Anti-RhD-mediated immunosuppression: can monoclonal antibodies imitate the action of polyclonal antibodies? In: Immunosuppression-role in health and diseases. InTech, 2012. DOI:10.5772/28744
  13. Фаткуллин И.Ф., Субханкулова А.Ф., Мунавирова А.А. Плюс на минус – все равно минус. Профилактика иммуноконфликтной беременности: проблемы и перспективы. *Status praesens*. 2016;3(32):25-35 [Fatkullin IF, Subhankulova AF, Munavirova AA. Plus na minus – vse ravno minus. Profilaktika immunokonfliktnoi beremennosti: problemy i perspektivy. *Status praesens*. 2016;3(32):25-35 (in Russian)].
  14. Куклина Л.В., Ожерельева М.А., Мещенкова Е.Ф. Профилактика резус-иммунизации у беременных с потенциально сенсibilизирующими событиями. *Бюллетень медицинской науки*. 2017;3(7):32-5 [Kuklina LV, Ozherel'eva MA, Meshchenkova EF. Profilaktika rezus-immunizatsii u beremennykh s potentsial'no sensibiliziruiushchimi sobytiiami. *Bulletin of medical science*. 2017;3(7):32-5 (in Russian)].
  15. Al-Mufti R, Hambley H, Farzaneh F, Nicolaides KH. Distribution of fetal erythroblasts in maternal blood after chorionic villous sampling. *BJOG*. 2003;110:33-8.
  16. Freda VJ, Gorman J, Pollack W. Successful prevention of experimental Rh sensitization in man with anti-Rh Gamma2-globulin antibody preparation: a preliminary report. *Transfusion*. 1964;4:26-32. DOI:10.1111/j.1537-2995.1964.tb02824.x
  17. MacKenzie IZ, Bichler J, Mason GC, et al. Efficacy and safety of a new, chromatographically purified rhesus (D) immunoglobulin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;117(2):154-61. DOI:10.1016/j.ejogrb.2004.03.009

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU