

# ПРОВЕДЕНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЗУС-ИММУНИЗАЦИИ

## У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Сенсибилизация резус-отрицательной матери резус-положительными эритроцитами плода в 1% случаев может происходить в процессе беременности и в 10% случаев после родов при поступлении плодовых антигенов в материнский кровоток [1, 2]. Иммунологическая несовместимость плода и матери по резус-фактору является основной причиной гемолитической болезни новорожденного. В статье обоснована необходимость проведения профилактики резус-сенсибилизации после хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности.

**Ключевые слова:** резус-сенсибилизация, несовместимость, невынашивание, привычный выкидыш, анти-Rh(D)-иммуноглобулин.

N.K. TETRUASHVILI, MD, A.K. MILUSHEVA, A.A. AGADZHANOVA, MD

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

### THE PREVENTION OF RH-IMMUNIZATION IN WOMEN AFTER SURGICAL CORRECTION OF ISTHOCERVICAL INSUFFICIENCY

Sensitization occurs when an Rh-negative mother is exposed to Rh-positive fetal red blood cells during pregnancy in 1% of cases and after delivery in 10% of cases, when fetal antigens enter mother's circulation [1, 2]. A major cause of HDN is an incompatibility of the Rh blood group between the mother and fetus. The article substantiates the necessity of prophylaxis of rhesus sensitization after surgical correction of isthmicocervical insufficiency.

**Keywords:** rhesus-sensitization, incompatibility, miscarriage, habitual miscarriage, anti-Rh(D)-immunoglobulin.

**В** настоящее время резус-сенсибилизация определяется как иммунная реакция резус-отрицательной матери в виде образования антирезусных антител в ответ на эритроцитарные антигены (чаще D-антигены) резус-положительного плода, попавшие в материнский кровоток во время беременности, в родах, при проведении акушерских операций и лечебно-диагностических манипуляций. До 95% всех клинически значимых случаев гемолитической болезни плода обусловлены несовместимостью по Rh-фактору [2–4].

Следствием этого процесса являются гемолитическая анемия и желтуха плода, в результате возникает компенсаторное экстрамедуллярное кроветворение, очаги которого локализуются преимущественно в печени плода, что приводит к нарушению ее функций. Развиваются портальная гипертензия, гипопропротеинемия, водянка плода, т. е. комплекс нарушений, называемый эритробластозом плода.

Для предотвращения резус-сенсибилизации матери используют анти-Rh(D)-иммуноглобулины. В настоящее время в мире принята тактика введения антирезусных иммуноглобулинов всем резус-отрицательным женщинам при резус-положительной крови супруга с 28 по 34 нед. беременности [1, 4], что позволяет снизить риск иммунизации на 90%.

Аntenатальная профилактика резус-иммунизации является исключительно важной задачей у всех резус-

отрицательных женщин, беременных от резус-положительного партнера.

Сенсибилизация может произойти на любом сроке беременности и зависит от объема плодово-материнского кровотока и силы ответа иммунной системы матери [5].

Количество крови, которое может вызвать резус-иммунизацию, может быть и небольшим – в исследованиях было показано, что большинство женщин были сенсибилизированы объемом плодово-материнского кровотока менее 0,1 мл [6].

Современные рекомендации относят медикаментозное прерывание беременности к одному из факторов риска развития резус-сенсибилизации. Эксперты рекомендуют назначение минимальных доз антирезусного иммуноглобулина (250–600 МЕ) на ранних сроках беременности (до 12 нед.). В 99% случаев объем плодово-материнского кровотока не превышает 4 мл. Дозировка 625 МЕ считается достаточной для нейтрализации 4 мл крови (из расчета, что 125 МЕ нейтрализуют 1 мл) [7].

У женщин с привычным выкидышем беременность часто осложняется кровотечениями в I триместре беременности. В этой связи необходимым является введение препарата анти-Rh(D)-иммуноглобулина (Резонатив) после подтверждения отсутствия в крови резус-антител и подтверждения развивающейся маточной беременно-

сти данными УЗИ: до 12 нед. беременности доза составляет 125 мкг (625 МЕ).

Резонатив® – единственный антирезусный иммуноглобулин, зарегистрированный на территории РФ в дозе 625 МЕ (125 мкг), что позволяет адекватно (без необходимости введения избыточного количества иммуноглобулина) решать проблему профилактики резус-сенсibilизации на ранних сроках беременности – до 12 нед., при различных осложнениях, сопровождающихся плодово-материнским кровотечением, а также после операций по поводу внематочной беременности, аборт, различных инвазивных диагностических процедур.

Антирезусные иммуноглобулины 1250–1500 МЕ не делятся до 625 МЕ ввиду потери стерильности и объема, в связи с высокой вязкостью препарата.

В национальных клинических рекомендациях 2017 г. «Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода» указано на необходимость дополнительной антенатальной профилактики при следующих клинических ситуациях: «При отсутствии резус-изоиммунизации матери после проведения инвазивных диагностических и лечебных вмешательств во время беременности показана дополнительная антенатальная профилактика резус-изоиммунизации – введение в I триместре 625 МЕ (125 мкг), во II и III триместрах – 1250–1500 МЕ (250–300 мкг) анти-Rh(D)-иммуноглобулина. К данным клиническим ситуациям относятся биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез, серкляж, редукция числа эмбрионов при многоплодии, повороты плода на головку при тазовом предлежании, состояния после перенесенной абдоминальной травмы во время беременности, акушерские кровотечения» [1].


Особую настороженность необходимо проявлять у женщин с неоднократными репродуктивными неудачами, привычным выкидышем, т. к. беременность у этих женщин часто осложняется кровотечениями, во II триместре беременности –

истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН), что, безусловно, требует антенатальной профилактики резус-сенсibilизации. Известно, что женщины с привычным выкидышем составляют группу риска по развитию плацентарной недостаточности, задержки роста плода, преэклампсии, досрочному родоразрешению [8]. Пациентки с привычным выкидышем – как правило, женщины с нереализованной репродуктивной функцией, в этой связи проблема резус-сенсibilизации осложняет прогноз беременности исходного высокого риска.

Упомянутый серкляж – хирургическая коррекция ИЦН, часто не оценивается акушерами-гинекологами как фактор риска резус-иммунизации. Вместе с тем встречаются клинические наблюдения, свидетельствующие о появлении резус-антител у серонегативных женщин после хирургической коррекции ИЦН.

В феврале 2014 г., согласно рекомендациям Американского общества акушеров-гинекологов, именно хирургическая коррекция ИЦН была признана терапией выбора у женщин с наличием в анамнезе преждевременных родов и динамическим изменением длины шейки матки и внутреннего зева по данным трансвагинального УЗИ [9]. Немецкие авторы на основании анализа ретроспективного материала признали, что при пролабировании плодного пузыря хирургическая коррекция позволяет продлить беременность в среднем на 10 нед. по сравнению с 1 нед. при консервативном ведении пациентки [10]. Аналогичные данные получены японскими и канадскими клиницистами, на основании чего активная тактика была признана предпочтительной [11, 12].

Согласно данным отделения профилактики и лечения невынашивания беременности (2-го акушерского отделения патологии беременности), ИЦН осложняет беременность 20–30% женщин с привычным выкидышем. Мы определяем ИЦН как укорочение длины шейки матки по данным трансвагинального УЗИ до 2,5 см и менее, часто с появлением



**Резонатив®**  
Иммуноглобулин человека антирезус

- **Единственный антирезусный иммуноглобулин в дозе 625 МЕ<sup>1</sup>**
- **Профилактика резус-сенсibilизации как на ранних, так и на поздних сроках беременности, а также после родов:<sup>2</sup>**

• до 12 недель*	- 625 МЕ (мини-доза)
• после 12 недель*	- 1250 МЕ
• на 28-32 неделе	- 1250 МЕ
• после родов	- 1250 МЕ

Представительство АООО «Октафарма Нордик АБ», Швеция  
119002, г. Москва, Денежный переулок, д. 11, стр. 1  
Телефон: + 7 (495) 785 45 55  
Факс: + 7 (495) 785 45 58

**octapharma®**

За безопасное и оптимальное использование белков человека

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> последний доступ 09.02.2017.  
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Резонатив® ЛРС-000970/10.

\*Профилактика при различных осложнениях: внематочной беременности, искусственном или спонтанном аборте, лузирном заносе, внутриутробной смерти плода, трансплацентарном кровотечении, при проведении амниоцентеза, биопсии хориона или других акушерских манипуляций, при получении травмы органов брюшной полости во время беременности. Перед назначением препарата Резонатив®, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией. 07.11.17/02.RUS. Реклама

характерных жалоб на ощущение распирания, покалывания во влагалище.

За 2016 г. в отделении профилактики и лечения невынашивания беременности нами проведено 345 хирургических коррекций ИЦН, из них 25 – при пролабировании плодного пузыря во влагалище и цервикальный канал. Из 345 женщин 56 беременных были резус-отрицательными, что составило 16,2%.

Всем пациенткам до проведения хирургической коррекции ИЦН был взят анализ на резус-антитела, во всех случаях они не обнаружены. Сразу после проведения операции внутримышечно вводилось 250 мкг (1250 МЕ) препарата анти-Rh(D)-иммуноглобулина (Резонатив). Доза анти-Rh(D)-иммуноглобулина была выбрана, исходя из сроков беременности, в которые проведена профилактика резус-сенсibilизации, во всех наблюдениях это был II триместр беременности.

Проанализированы течение беременности и родоразрешение женщин после проведения антенатальной профилактики резус-сенсibilизации.

Своевременными родами завершилось 60/65 беременностей (92,3%). У всех беременных проведена основная антенатальная профилактика резус-сенсibilизации в сроках 28–34 нед. беременности препаратом Резонатив, т. к. следовые резус-антитела от введения анти-Rh(D)-иммуноглобулина к данным срокам беременности не определялись.

Ни в одном наблюдении не зарегистрирована резус-сенсibilизация во время беременности и в послеродовом периоде. Проведенные мероприятия, безусловно, не

исключают постнатальной профилактики анти-Rh(D)-иммуноглобулином, проводимой в первые 72 ч после родоразрешения. Вероятность развития резус-сенсibilизации при подобном комбинированном антенатальном и постнатальном введении анти-Rh(D)-иммуноглобулина снижается приблизительно в 100 раз.

Согласно российским рекомендациям [1], при резус-положительной принадлежности крови новорожденного показано проведение специфической профилактики резус-изоиммунизации путем внутримышечного введения анти-Rh(D)-иммуноглобулина в дозе 1250–1500 МЕ (250–300 мкг), оптимально – непосредственно после получения результатов исследования крови ребенка, желательнее не позже, чем через 72 ч после родов [1] (предпочтительно – в течение первых 2 ч). Однако если по каким-либо причинам профилактика не была проведена, возможно введение анти-Rh(D)-иммуноглобулина в период до 10 сут после родов [3].

Подобный подход минимизирует риск развития резус-сенсibilизации у резус-отрицательных женщин, в т. ч. и при осложненном течении беременности, даже при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур.

Только строгое соблюдение всех требований протокола позволит снизить процент резус-сенсibilизации у пациенток как с неотягощенным акушерским анамнезом, так и с привычным выкидышем.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г.М., Адамьян Л.В., Курцер М.А., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Коноплянников А.Г., Тетрашвили Н.К., Михайлов А.В., Филлиппов О.С. Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации (протокол). Письмо Минздрава от 18 мая 2017 г. № 15-4/10/2-3300./ Savelyeva GM, Adamyan LV, Kurtser MA, Sichinava LG, Panina OB, Konoplyannikov AG, Tetruashvili NK, Mikhailov AV, Philippov OS. Rh-sensitization. Hemolytic disease of the fetus. Clinical guidelines (protocol). Letter of the Ministry of Health No. 15-4/10/2-3300 of May 18, 2017.
2. Савельева Г.М., Курцер М.А., Панина О.Б., Сичинава Л.Г., Коноплянников А.Г. Гемолитическая болезнь плода у беременных с резус-сенсibilизацией. Диагностика, лечение, профилактика. Методическое письмо Минздравсоцразвития, 2012. 18 с. / Savelyeva GM, Kurtser MA, Panina OB, Sichinava LG, Konoplyannikov AG. Hemolytic disease of the fetus in pregnant women with rhesus-sensitization. Diagnosis, treatment, prevention. Methodical letter of the Ministry of Health and Social Development, 2012. 18 p.
3. Коноплянников А.Г., Павлова Н.Г. Изосерологическая несовместимость крови матери и плода. Гемолитическая болезнь плода и новорожденных. В кн.: Акушерство. Национальное руководство. 2015: 324-334./ Konoplyannikov AG, Pavlova NG. Iso-serological blood incompatibility of mother and fetus. Hemolytic disease of the fetus and newborn. In the book: *Akusherstvo. National guidelines*. 2015: 324-334.
4. Crowther C, Middleton P, McBain R. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunization. *Cochrane Database Syst. Rev*, 2013, 2.
5. NICE Guidelines. Pregnancy (rhesus negative women) – routine anti-D. 2008.
6. ACOG Practice Bulletin No. 4. Prevention of Rh D Alloimmunization. 1999. *Int J Gynaecol Obstet*, 1999 Jul, 66(1): 63-70.
7. Recommendations for the prevention and treatment of haemolytic disease of the foetus and newborn. *Blood Transfus*, 2015, 13 (1): 109-34. doi 10.2450/2014.0119-14.
8. Carp H. Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies and Treatment – 2015.
9. Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*, 2014 Feb, 123(2 Pt 1): 372-379. doi: 10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc.
10. Schubert RA, Schleussner E, Hoffmann J, Fiedler A, Stepan H, Gottschlich A. Prevention of preterm birth by Shirodkar cerclage-clinical results of a retrospective analysis. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2014 Aug, 218(4): 165-170.
11. Aoki S, Ohnuma E, Kurasawa K, Okuda M, Takahashi T, Hirahara F. Emergency cerclage versus expectant management for prolapsed fetal membranes: a retrospective, comparative study. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014 Feb, 40(2): 381-386.
12. Cervical insufficiency and cervical cerclage. *J Obstet Gynaecol Can*, 2013 Dec, 35(12): 1115-1127.