

В обзоре проводится анализ данных отечественной и зарубежной литературы по вопросам диагностики, лечения и профилактики гемолитической болезни плода при резус-сенсibilизации.

Ключевые слова: беременность, резус-сенсibilизация, гемолитическая болезнь плода, диагностика, лечение, профилактика.

Analysis of literature data on diagnosis, treatment and prophylaxis of fetal hemolytic disease in Rh-alloimmunized pregnant women is presented in the article.

Key words: pregnancy, Rh-alloimmunization, fetal hemolytic disease, diagnosis, treatment, prophylaxis.

Историческая справка

Гемолитическая болезнь новорожденного с такими типичными проявлениями, как генерализованный отек, неонатальная желтуха и анемия, интересовала исследователей на протяжении многих веков. Первое упоминание об отеке новорожденного встречается в трудах Гиппократов. Подобные описания были найдены и в литературных источниках за период с 1614 по 1892 годы [37]. Schridde Н. в 1910 году впервые предположил, что экстрамедуллярный гемопоэз в печени и селезенке, а также большое количество молодых эритроцитов являются реакцией организма на анемию, и внедрил в практику термин «эритробластоз» [71, 80]. В 1931 году впервые была доказана связь между водянкой плода, неонатальной желтухой и ГБН [46, 51]. А уже через несколько лет были описаны все 3 основных признака заболевания: отек, желтуха и анемия новорожденных [54].

Предположение об иммунной этиологии гемолиза эритроцитов было выдвинуто Darrow R.R. в 1938 году. По его мнению, эритроциты плода проникают в кровотоки матери, где образуются антитела на чужеродный гемоглобин, а затем трансплацентарно антитела переходят в кровотоки плода и разрушают его эритроциты [45]. Открытие резус-антигена в 1940 году способствовало точному описанию патофизиологических механизмов эритробластоза у плода [60]. В последующие годы исследования были направлены в основном на разработку иммуногенетических и биохимических методов диагностики и профилактики ГБН. В этот период был разработан тест определения фетального гемоглобина в кровотоке матери (тест Kleinchauer-Betke, 1957), свидетельствующий о фето-материнском кровотечении, которое и приводит к началу заболевания [57]. Ученые Англии и Америки установили, что антирезус-иммуноглобулин, введенный Rh-отрицательным женщинам в послеродовом периоде, снижает вероятность развития последующей иммунизации [47], но исследователи из Германии доказали, что при уже имеющейся сенсibilизации антирезус-иммуноглобулин не эффективен [79].

Развитие ультразвуковых методов исследования в начале 70-х годов позволило детально обследовать плод, а также выполнять инвазивные внутриматочные вмешательства, такие как амниоцентез, кордоцентез, внутриутробные внутрисосудистые трансфузии и биопсию ворсин хориона. В то же время Liley A.W. разработал прогностическую шкалу для оценки степени тяжести гемолитической болезни плода, а также риска внутриутробной анемии, основанную на показателях оптической плотности билирубина в околоплодных водах, которая в дальнейшем была модифицирована другими исследователями [19, 40, 62].

На основании имевшихся в начале 70-х годов данных о патофизиологии гемолитической болезни плода, в результате которой развивается анемия, был разработан метод внутриутробной внутриперитонеальной гемотрансфузии, который был впервые описан Liley A.W. в 1961 году [61]. Автор использовал амниографию для определения локализации плода. Затем в амниотическую полость, минуя плаценту, вводили рентген-контрастное вещество, которое заглатывал плод, и через 8 и более часов под контролем рентгеноскопии в брюшную полость плода вводили 75-185 мл донорской эритроцитарной массы O(I) группы, резус-отрицательной, откуда в течение недели эта кровь диффундировала в кровеносное русло. Другие исследователи разрабатывали методики внутриутробных внутрисосудистых переливаний с применением различных способов доступа: посредством гистеротомии [48, 70], под контролем фетоскопической визуализации [55, 72, 82], описаны случаи внутрисосудистой и внутрисердечного введения эритроконцентрата [35]. С 1982 года стандартом внутриутробной коррекции анемии плода явилась внутриутробная внутрисосудистая (в вену пуповины) гемотрансфузия под контролем УЗИ [38].

Эпидемиология

Согласно данным зарубежных исследователей, ГБ занимает 2-е место среди причин мертворождаемости, а ГБН диагностируется у 0,5% новорожденных [39].

По наблюдениям наших коллег в России, развитие ГБ у новорожденных, родившихся у женщин с резус-сенсibilизацией, составляет 63%, а мертворождаемость в результате несовместимости матери и плода, по системе резус, достигает 18% [5, 17, 27].

Частота резус-несовместимости в популяции обусловлена распространенностью Rh-антигена: в Японии, Китае – 0%, до 5,5% среди афроамериканцев, 15% среди лиц кавказских национальностей и достигает 70% среди басков, проживающих на территории Франции и Испании. Установлено, что среди кавказских женщин резус-сенсibilизация встречается приблизительно у 9% всех беременных, имеющих резус-отрицательную кровь при резус-положительном плоде. По данным других источников, несовместимость между Rh-отрицательной матерью и Rh-положительным отцом и ребенком встречается в среднем в 10-13%. Фактически иммунизация матерей наблюдается у 5-8% женщин. Иногда сенсibilизация наступает при первой беременности, а в некоторых случаях после 4-5 беременности [36].

По литературным данным, в случае отсутствия своевременной диагностики и лечения резус-сенсibilизации у беременных перинатальная смертность составляет приблизительно 17,5%, мертворождаемость – около 14% [36]. Установлено, что при последующих беремен-

ностях ГБН протекает более тяжело, чем при сенсibilизации, выявленной при первой беременности [23,25].

Этиология

В настоящее время выявлено 236 антигенов эритроцитов, которые обнаружены в 29 генетически независимых системах. Среди них выделено 55 разновидностей антигенов системы резус, которые выявляются с помощью соответствующих специфических антисывороток. Наиболее распространенные из них распределены следующим образом: D – 85%, C – 70%, c – 80%, E – 30%, e – 97,5%. Среди эритроцитов системы резус наиболее иммуногенным является антиген D и даже в малых дозах способен вызывать образование иммунных антител, которые являются причиной тяжелой ГБ [3, 5].

Наследование Rh-антигенов происходит посредством передачи индивиду двух гаплотипов: одного от отца, другого от матери. Если ребенок наследует по одному гену от каждого родителя, то существует около 36 возможных генотипов системы резус [14].

При введении антигенов системы Резус в организм людей с резус-отрицательной кровью происходит выработка антирезус-антител. Иммунные антитела относятся к классу глобулинов M, G, A. На основании различия серологических свойств антитела делят на «полные», или солевые агглютинины, и «неполные». «Полные» антитела выявляются на ранних стадиях иммунного ответа и относятся к фракции IgM. Их молекулярная масса достаточно велика (950 кДа), что препятствует прохождению их через плацентарный барьер. Поэтому эти антитела особой роли в развитии ГБН не играют. «Неполные» антитела относятся к фракции IgG, обладают меньшей молекулярной массой (150 кДа), участвуют в агглютинации, преципитации, иммунном лизисе, легко проникают через плацентарный барьер и являются основной причиной развития гемолитической болезни у плода [17, 29].

Установлено, что IgG1 и IgG3 легко взаимодействуют с Fc-рецепторами фагоцитирующих клеток, IgG4 и IgG2 реагируют с этими рецепторами значительно хуже. Количество IgG1 и IgG3 антител, связавшихся с эритроцитом, определяет, будет ли эритроцит гемолизирован или нет; при этом IgG3 антител необходимо меньше, чем IgG1. Количество антител, которое необходимо для гемолиза *in vivo*, может быть гораздо меньшим, чем необходимо для обнаружения антител *in vitro* в прямом антиглобулиновом тесте. Поэтому результаты выявления аутоантител бывают иногда отрицательные при наличии клинической картины ГБН. В связи с этим определение резус-антител производится не менее чем двумя методами, одним из которых является метод солевой агглютинации, выявляющий «полные» антитела, а другим – любой метод, выявляющий «неполные» антитела [14, 28, 29].

Уровень IgG антител у плода и тяжесть ГБН связаны с концентрацией материнских антител. По некоторым данным, количество IgG в сыворотке крови беременных достоверно увеличивается на 16-й, 24-й и к 36-й неделе беременности. Однако к 40-й неделе отмечается снижение уровня IgG до нормы [20]. Все четыре субкласса IgG активно переносятся к плоду и увеличивают уровень материнских антител в кровотоке плода.

До 24 недель беременности трансплацентарный перенос IgG медленный, поэтому гемолитическая болезнь плода до этих сроков наблюдается редко. Уровень переноса антител на более поздних сроках увеличивается, и в родах уровень IgG антител плода становится больше уровня IgG антител у матери, а гемолиз является максимальным [14].

Иммунизация женщин с резус-отрицательной кровью в течение беременности встречается очень редко. Во время нормальной беременности эритроциты проникают через плацентарный барьер у 5% беременных в течение 1-го триместра, у 15% - в течение 2-го триместра и у 30% - в конце 3-го триместра [8,36]. Необходимо добавить, что фето-материнское кровотечение при амниоцентезе во втором и третьем триместрах имеет место у 20% беременных, а при самопроизвольных или искусственных абортах - у 15% женщин. В подавляющем большинстве случаев количество попадающих в кровь матери клеток плода невелико и недостаточное для возникновения первичного иммунного ответа. Частота дородовой первичной изоиммунизации в течение первой резус-несовместимой беременности составляет менее 1%. Наиболее вероятное время получения первичного стимула - послеродовой период. Различные оперативные вмешательства (ручное отделение плаценты, кесарево сечение) значительно увеличивают возможность трансплацентарного перехода эритроцитов плода в кровотоки матери и вызывают сенсibilизацию организма. Иммунизация к резус-фактору может наступить также после искусственных аборт (4-5%), особенно в поздние сроки, или самопроизвольных выкидышей (2%) [24-28].

Патогенез

Начиная с первых недель беременности, между зародышем и организмом матери устанавливаются сложные иммунологические взаимодействия, которые оказывают значительное влияние на дальнейшее течение беременности и развитие плода. Иммунологическая же несовместимость материнского и плодового организмов становится причиной тяжелых нарушений эмбриогенеза и постнатального развития, вплоть до гибели ребенка [5]. Ведущее место среди иммунологически обусловленной патологии при беременности занимает гемолитическая болезнь плода (ГБП) и новорожденного (ГБН). При этом, по данным многочисленных исследований, в 95% случаев ГБПиН развивается в результате несовместимости по резус-фактору, и лишь 5% – по системе ABO [5, 10, 41]. При наличии несовместимости по группе крови и резус-фактору сенсibilизация развивается очень редко вследствие того, что эритроциты плода, несущие групповые антигены, разрушаются в крови матери быстрее, до развития иммунного ответа [56].

Сенсibilизация женщин с резус-отрицательной кровью возможна при попадании резус-положительной крови в кровотоки матери (гемотрансфузия). Способствуют резус-сенсibilизации нарушение целостности ворсин хориона (гестозы, угроза прерывания беременности, экстрагенитальная патология, инвазивные лечебно-диагностические процедуры). Наиболее часто трансплацентарная трансфузия происходит во время родов, особенно при оперативных вмешательствах (ручное отделение плаценты, кесарево сечение). В половине случаев для развития первичного иммунного ответа достаточно попадания 50-75 мл эритроцитов, а для вторичного - 0,1 мл. Вследствие несовместимости организмов матери и плода по эритроцитарным антигенам развивается гемолитическая болезнь плода и новорожденного [7].

Усиленный гемолиз эритроцитов влечёт за собой повышение уровня непрямого билирубина в крови плода, что проявляется желтушностью кожи. Непрямой билирубин токсичен и не выводится почками, нарушает тканевый метаболизм, включая дыхательные ферменты и процессы фосфорилирования. В результате в печени нарушается синтез белков, что ведёт к гипопроотеинемии

и усилению проницаемости сосудов, снижению онкотического давления в плазме крови. Данное обстоятельство, а также увеличенная печень, возникающая сердечная недостаточность, застой в большом круге кровообращения приводят к выпотеванию жидкости в ткани и полости - развивается анасарка (отек тканей, асцит, гидроторакс, гидроперикард). При гипербилирубинемии поражаются подкорковые и ствольные ядра головного мозга, в результате чего развивается ядерная желтуха - билирубиновая энцефалопатия [4, 8, 72].

При разрушении эритроцитов, наряду с гемоглобином, являющимся источником билирубина, освобождается большое количество биологически активных веществ, в том числе ферментов тромбогенеза и фибринолиза. Под влиянием тромбопластических элементов у плода и новорожденного развивается ДВС-синдром и вследствие этого нарушается циркуляция крови, появляются кровоизлияния, нарушается трофика различных тканей - плаценты, печени, мозга плода [2, 75].

Диагностика

Диагноз резус-сенсibilизации устанавливается при выявлении антител в крови обследуемой. При беременности, осложнившейся резус-сенсibilизацией, для оценки риска развития гемолитической болезни плода определяется титр антител.

Существует ряд методов для определения антигенов и антител системы Резус [3]. Все методы делят на две большие группы:

1. Методы, которые включают использование тестовых сывороток с полными антителами.

2. Методы, основанные на применении сывороток, содержащих неполные антитела (конглотинационные методы; методы с использованием антиглобулиновых сывороток; методы с использованием эритроцитов, обработанных протеолитическими ферментами).

Также отдельно выделяют:

- методы с использованием специальных карт с высушенными на них тестовыми реактивами;

- инструментальные методы – анализаторы групп крови: Групаматик (Франция), Техникон (США), Контифло (Румыния), Агк-01 (Алипов А.Н. и др.); гелевые технологии: Диамед (Швейцария) и др.;

- молекулярно-биологические технологии (ПЦР, сау-терн-блот) [3].

Наиболее распространенными способами выявления антирезус-антител являются прямая и непрямая пробы Кумбса с применением антиглобулиновой сыворотки. Прямая реакция Кумбса широко применяется для определения антител, уже фиксированных антигенами на поверхности эритроцитов. Непрямая проба Кумбса весьма широко применяется для выявления антител в сыворотке: при обследовании беременных, проведении пробы на совместимость крови, при посттрансфузионных осложнениях.

Наибольшие трудности вызывает антенатальная диагностика гемолитической болезни плода. Она предусматривает как установление факта сенсibilизации эритроцитарными антигенами, так и определение степени поражения плода антителами матери.

По данным литературы, между степенью изоиммунизации матери и тяжестью заболевания плода во многих случаях устанавливается прямая зависимость: при меньшем титре антител (от 1 : 2 до 1 : 16) чаще всего дети рождались здоровыми или с легкой формой гемолитической болезни. Тяжелая форма заболевания и гибель новорожденных наблюдались заметно чаще при величи-

не титра от 1 : 32 до 1 : 2048 – 1 : 4096 [28]. По наблюдениям других ученых, тяжелые формы заболевания были отмечены и при невысоком титре 1 : 4, 1 : 8 [7, 59]. По мнению российских исследователей, несоответствие между тяжестью гемолитической болезни и титром антител можно объяснить неодинаковой способностью плаценты осуществлять барьерную функцию [11].

Диагностическое значение имеют не только абсолютные цифры титра, но и его колебания на протяжении беременности, при условии проведения диагностики в одной лаборатории [15]. При тяжелых формах резус-сенсibilизации отмечается раннее появление антител, особенно при первой беременности, чередование подъемов и спадов титра. Неблагоприятным признаком является резкое увеличение или снижение титра антирезус-антител перед родами [6]. Однако другие исследователи не нашли зависимости динамики изменения титра антител от степени тяжести ГБПиН [8-10].

Большое значение в диагностике гемолитической болезни имеют тесты определения в кровотоке матери резус-положительных эритроцитов плода. Индекс Клейхауэра (число фетальных клеток на 100000 эритроцитов матери) позволяет определить количество фетальных эритроцитов в кровяном русле матери, что отражает величину трансплацентарного кровотечения [76].

Установлено, что индекс «фетальных клеток», равный 5, примерно соответствует объему трансплацентарного кровотечения – 25 мл, ведущего к иммунизации приблизительно 20% резус-отрицательных матерей, если они совместимы с детьми по системе АВО и резус-положительны [57].

Более чувствительным является молекулярное определение фетальных клеток, циркулирующих в материнском организме в течение всей беременности. Благодаря новым технологиям резус-принадлежность плода может быть определена по плодовой ДНК в периферической крови матери [49, 50, 81].

Основными и легкодоступными диагностическими методами при ГБП являются УЗИ и доплерометрия кровотока в средней мозговой артерии плода. Увеличение толщины плаценты, размеров печени и селезенки, многоводие, наличие свободной жидкости в серозных полостях плода, увеличение диаметра вены пуповины, двойной контур головки плода являются основными УЗ маркерами заболевания [22].

Команда исследователей из США во главе с Mari G. в 2000 году описали метод измерения пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии при диагностике анемии плода различной степени тяжести с практически 100% чувствительностью и специфичностью, что неоднократно было подтверждено и другими учеными [13, 33, 65, 77].

К инвазивным методам диагностики гемолитической болезни плода относятся: амниоцентез с оценкой оптической плотности билирубина (ОПБ) в околоплодных водах по шкале Лили [19] и кордоцентез с последующим лабораторным исследованием крови плода [10].

Для оценки ОПБ применяется спектрофотометрия с длиной волны 450 нм. Показанием для выполнения диагностического амниоцентеза является титр антиRhD-антител 1:16 и более. При отсутствии признаков анемии процедуру повторяют через 1-2 недели [10, 17, 30, 42]. Однако изучение ОПБ, по данным тех же авторов, в 20-30% случаев может давать ложноположительный результат.

Исследование плодовой крови, полученной путем кордоцентеза, позволяет не только в 100% поставить ди-

агноз ГБП и оценить степень тяжести заболевания, но и определить показания к проведению внутриутробной гемотрансфузии (ВГТ) [1, 9, 41].

Лечение и профилактика

Многие специалисты пытались решить проблему резус-иммунизации различными способами. Можно выделить несколько направлений, в которых шла работа по профилактике и лечению гемолитической болезни у плода на протяжении нескольких десятков лет:

- десенсибилизирующая терапия;
- эфферентные методы;
- внутриутробная гемотрансфузия;
- специфическая профилактика антирезусным иммуноглобулином.

В основу специфической десенсибилизации положен принцип конкуренции антигенов, согласно которому введенный в организм более сильный антиген угнетает действие более слабого. Исходя из этого, предлагались брюшнотифозная и коклюшная вакцины, резус-гаптены, повторные введения резус-отрицательной инородной крови, частичных заменных переливаний в количестве 250-300 мл в комплексе с медикаментозной терапией. Также к методам специфической десенсибилизации относилась трансплантация беременным кожного лоскута партнера. Наиболее благоприятный исход беременности и пролонгированное приживание кожного лоскута наблюдались у беременных, имеющих кровь, не совместимую с кровью мужа по системе АВО или Rh-Hr [21]. Однако данные методы терапии не получили достаточного развития.

В настоящее время широко используются методы эфферентной десенсибилизации – плазмаферез с последующим введением иммуноглобулина. Вокруг методики использования экстракорпоральных методов лечения у беременных с резус-иммунизацией всегда существовало множество дискуссий. В некоторых публикациях приведены убедительные данные о применении плазмафереза с последующим введением высоких доз (1 г/кг) иммуноглобулина при резус-иммунизации у беременных [7, 17, 43, 68]. Однако на сегодняшний день еще не накоплена достаточная база данных о влиянии высоких доз иммуноглобулинов на мать и плод в плане развития аутоиммунных заболеваний. К тому же, другие исследователи считают, что проведение плазмафереза и других иммунологических методов лечения при тяжелых формах ГБ не показано, так как результатом их применения может быть увеличение титра антител в 1,5-2 раза по сравнению с исходным уровнем [10].

Группа исследователей из Японии в 2011 году опубликовала результаты внутриутробного лечения гемолитической болезни плода методом введения иммуноглобулина в брюшную полость плода в дозе 2 г/кг предполагаемой массы плода. У данной первобеременной пациентки без отягощенного трансфузионного анамнеза с O(I) группой крови Rh-положительной были выявлены антиэритроцитарные антитела класса M в концентрации 1 : 1024. По данным ДПМ отмечалось значительное увеличение пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии. Тяжелая анемия плода была подтверждена после кордоцентеза. После 4-х процедур введения иммуноглобулина в брюшную полость плода произошли роды в сроке гестации 38 недель. По данным лабораторного обследования новорожденного ребенка все показатели были в норме. Диагноз ГБН не выставлялся и, соответственно, патогенетическая терапия не проводилась [66].

В настоящее время методом выбора при лечении тяжелых форм ГБП является внутриутробная внутрисосудистая гемотрансфузия (ВГТ) [1, 42, 84]. Метод заключается в том, что во время выполнения кордоцентеза в вену пуповины вводят эритроцитарную массу, обедненную лейкоцитами и тромбоцитами O(I) группы крови, Rh-отрицательной (ЭМОЛТ) [44, 67, 83]. Отечная форма заболевания сопровождается выраженной гипоальбуминемией, которая корригируется введением раствора альбумина вместе с эритроконцентратом. В результате такой терапии восстанавливается внутрисосудистое онкотическое давление и свободная жидкость из серозных полостей переходит в кровеносное русло [18, 69]. Объем переливаемой ЭМОЛТ зависит от срока гестации, уровня гематокрита плода и донора, предполагаемой массы и объема циркулирующей крови плода (150 мл/кг) [27]. Кратность выполнения ВГТ зависит от срока беременности, степени тяжести течения заболевания, скорости снижения уровня гематокрита в крови плода (в среднем 1% в сутки) [18, 63]. Проведение ВГТ снижает частоту заменных переливаний крови (ЗПК) у новорожденных на 10-15% и улучшает перинатальные исходы [9, 26, 53]. По данным ряда исследователей, эффективность проведенных оперативных вмешательств у плодов с ГБ составляет от 62,5% [10] до 94% [58].

Осуществление профилактических мероприятий является гарантией предупреждения рождения детей с тяжелой формой ГБ [64], позволяет снизить процент sensibilizированных женщин до 0,09% [36, 42, 52]. Введение анти-Rh(D) иммуноглобулина осуществляется независимо от паритета беременности после родов, самопроизвольного выкидыша, прерывания беременности по различным показаниям в случае отсутствия антирезус-антител в крови женщины [12, 34, 42].

Пациенткам с резус-сенсibilизацией и отягощенным акушерским анамнезом (гибель детей от ГБ), у которых супруг имеет гетерозиготный генотип по резус-фактору (RHD+ \ RHD-) по данным преимплантационной генетической диагностики (PGD), показано проведение экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с последующим выбором и подсадкой в полость матки эмбриона с генотипом RHD- \ RHD- [10].

Заключение

1. Многолетняя история развития медицинской науки в решении проблем, связанных с иммунным конфликтом и отдельно стоящий вопрос о гемолитической болезни плода и новорожденного остаются актуальными и в настоящее время.

2. Основной причиной развития ГБПиН является первичный иммунный ответ с образованием специфических антирезусных антител в организме женщины в результате фето-плацентарной трансфузии эритроцитов резус-положительного плода в кровотоки резус-отрицательной матери. При последующей беременности развивается вторичная иммунная реакция, сопровождающаяся проникновением антител через трансплацентарный барьер, что приводит к гемолизу эритроцитов плода и, как следствие, его анемии и гипербилирубинемии.

3. С совершенствованием медицинской техники появилось больше возможностей для проведения адекватной оценки внутриутробного состояния плода, в том числе и неинвазивной диагностики анемии плода.

4. На сегодняшний день «золотым стандартом» симптоматической терапии ГБП является внутриутробная гемотрансфузия донорского эритроконцентрата. Вопросы

патогенетической терапии данной патологии остаются до конца не изученными.

Литература

1. Акушерство: Национальное руководство. / Под ред. акад. РАМН Э.К. Айламазяна, акад. РАМН В.И. Кулакова, акад. РАМН Г.М. Савельевой. – М.: Изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2007. – 1197 с.

2. Бессонова, М.А. Изменения в системе гемостаза у плодов с гемолитической болезнью/М.А. Бессонова [и соавт.]// Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 1. – С. 17-21.

3. Донсков, С.И. Группы крови системы Rhesus. Теория и практика/С.И. Донсков// М.: ВИНИТ И РАН, 2005. – 392 с.

4. Калманова, В.П. Характеристика кроветворения плодов и новорожденных с гемолитической болезнью/В.П. Калманова, А.Г. Конопляников// Материалы Всероссийского пленума Ассоциации акушеров и гинекологов «Современные технологии в профилактике перинатальной и материнской смертности». – М.: «МЕД-пресс», 2000. – С. 191-192.

5. Касько, Л.П. Изосерологическая несовместимость матери и плода по системе Rh-Нг (этиопатогенез, диагностика, лечение и профилактика); методич.реком. //Л.П. Касько// Минск: БелМАПО, 2009. – 46с.

6. Козлякова, О.В. Клинический опыт ведения беременных с резус-иммунизацией при высоком риске развития гемолитической болезни плода/О.В. Козлякова// Здоровоохранение. – Мн., 2009. - №4. – с.56-61.

7. Козлякова, О.В. Эфферентные методы в лечении резус-иммунизации у беременных: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.01/ О.В. Козлякова; МЗ РБ. – Мн., 2009. – 26 с.

8. Конопляников, А.Г. Современные аспекты патогенеза гемолитической болезни плода и новорожденного/ А.Г. Конопляников// Вестник РГМУ. – 2008. – № 6. – С. 38-42.

9. Конопляников, А.Г. Гемолитическая болезнь плода при резус-сенсibilизации: современные аспекты диагностики, лечения и профилактики/А.Г. Конопляников// Акушерство и гинекология. – 2005. – № 6. – С. 63-68.

10. Конопляников, А.Г. Новые технологии в диагностике, лечении и профилактики гемолитической болезни плода и новорожденного: автореф. дис. ...докт. мед. наук: 14.00.01/А.Г. Конопляников; Мин.здрав. и соц.разв. РФ – М., 2009. – 27 с.

11. Косьяков, П.Н. Изоантиты и изоантитела человека в норме и патологии / П.Н. Косьяков//М.: Медицина, 1974. – С.199-208.

12. Курцер, М.А. Профилактика гемолитической болезни/М.А. Курцер// Вестник РГМУ. – 2008. – № 6. – С. 43-47.

13. Медведев, М.В. Допплерография в акушерской практике / М.В. Медведев// М.: Медицина, 2007. - 64 с.

14. Минеева, Н.В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии/ Н.В. Минеева// СПб., 2004. – 188 с.

15. Митря, И.В. Динамика титра Rh-антител у беременных женщин с резус-сенсibilизацией под влиянием плазмафереза/И.В. Митря// Труды тринадцатой конференции Московского общества гематологов.-М.-2005.- С.27-28.

16. Митря, И.В. Оптимизация методов диагностики, профилактики и лечения резус-сенсibilизации/ И.В. Митря [и соавт.]// Вестник службы крови России. - 2006. - № 1. - С.7-10.

17. Митря, И.В. Оптимизация методов профилактики, диагностики и лечения резус-сенсibilизации: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.01/ И.В. Митря; Мин.здрав. и соц.разв. РФ – М., 2010. – 20 с.

18. Михайлов, А.В. Клинико-патофизиологические аспекты внутриматочных вмешательств в целях диагностики и лечения врожденных и наследственных заболеваний плода: дис. ...докт. мед. наук: 14.00.01, 14.00.16/А.В. Михайлов; Мин.здрав. и соц.разв. РФ – С.-Пб., 1999. – 122 с.

19. Найденова, И.Е. Диагностическая значимость шкалы Лили для оценки тяжести ГБП/И.Е. Найденова, А.Г. Конопляников // Вестник РГМУ. – 2003. – Т. 28, № 2. – 92 с.

20. Новиков, Д.К. Клиническая иммунология. Учебное пособие/ Д.К. Новиков// Витебск: ВГМУ, 2006. – 392 с.

21. Персианинов, Л.С. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного/Л.С. Персианинов, В.М. Сидельникова, Е.П. Елизарова// Москва: Медицина, 1981. – 208 с.

22. Пренатальная эхография//под ред. М.В.Медведева, 1-е изд., - М.: Реальное время, 2005. – 560с.

23. Саакян, Е.Н. Ведение беременности при иммунологическом конфликте/ Е.Н. Саакян [и соавт.]// Материалы I Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2000. – С. 62-63.

24. Савельева, Г.М. Диагностика, лечение, профилактика гемолитической болезни плода при резус-сенсibilизации/Г.М. Савельева [и соавт.]// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 6. – С. 73-78.

25. Савельева, Г.М. Некоторые актуальные вопросы акушерства/Г.М. Савельева [и соавт.]// Акушерство и гинекология. – 2006. – № 3. – С. 3-7.

26. Савельева, Г.М. Проблема резус-сенсibilизации: современные подходы/ Г.М. Савельева [и соавт.]// Вестник РГМУ. – 2006. – Т. 51, № 4. – С. 59-63.

27. Савельева, Г.М. Резус-сенсibilизация. Старые проблемы. Новые решения/Г.М. Савельева [и соавт.]// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 89-93.

28. Сидельникова, В.М. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного/ В.М. Сидельникова, А.М. Антонов// М.: Триада X, 2004. – 192 с.

29. Федорова, Т.А. Оптимизация методов диагностики, профилактики и лечения резус-сенсibilизации/Т.А. Федорова [и соавт.]//Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и перинатологии. Материалы конференции.- М.- 2005.-С.69-73.

30. Хватова, А.В. Роль шкалы Лили в диагностике гемолитической болезни плода и выборе тактики ведения беременности при резус-сенсibilизации/А.В. Хватова [и соавт.]// Материалы 5-го Российского научного форума «Охрана здоровья матери и ребенка 2003». – М., 2003. – С. 427.

31. Юдина, Е.В. Основы пренатальной диагностики/ Е.В. Юдина, М.В. Медведев// М.: РАВУЗДПГ. – 2002. –С. 29-44.

32. Abel, D.E. Ultrasound assessment of the fetal middle cerebral artery peak systolic velocity: A comparison of the near-field versus far-field vessel/ D.E. Abel [et al.]// Am J Obstet Gynecol. – 2003. – Vol. 189. – P. 986-989.

33. Alshimmiri, M.M. Prediction of fetal anemia by middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by rhesus isoimmunization/ M.M. Alshimmiri [et al.]// J. Perinatol. – 2003. – Vol. 23. – P. 536-540.

34. American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of alloimmunization. Practice Bulletin Vol. 75, August 2006b.

35. Antsaklis, A.I. Cardiocentesis: an alternative method of fetal blood sampling for prenatal diagnosis of hemoglobinopathies/ A.I. Antsaklis [et al.]// Obstet. Gynecol. – 1992. – Vol. 79. – P. 630-633.

36. Avery's neonatology: pathophysiology and management of the newborn/ edited by Mhairi G. McDonald, Mary M.K.Seshia, Martha D. Mullett. – 6th ed., 2005. – Chapt. 46. – P.1177-1181.

37. Ballantyne, J.W. Manual of antenatal pathology and hygiene: the foetus/ J.W. Ballantyne// Green & Sons. – 1902.

38. Bang, J. Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease/ J. Bang [et al.]// Br. Med. J. – 1982. - (Clin Res Ed) 6. – Vol. 284, № 6313. – P. 373-374.

39. Bowman, J.M. Hemolytic disease (Erythroblastosis fetalis)/ J.M. Bowman [et al.]// Maternal-fetal medicine. 4th ed. Philadelphia: W.B.Saunders. – 1999. – P. 736-767.

40. Bowman, J.M. Maternal Kell blood group alloimmunization/ J.M. Bowman [et al.]// Obstet. Gynecol. – 1992. – Vol. 79. – P. 239.

41. Brennand, J. Fetal anaemia: diagnosis and management/ J. Brennand [et al.]// Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2008. – Vol. 22. – P. 15-29.

42. Clinical Protocols in Obstetrics and Gynecology// under ed. Turrentine J.E. - 2008. – P. 324-326.

43. Connan, K. IVIG – Is it the answer? Maternal administration of immunoglobulin for severe red cell alloimmunization during

- pregnancy: a case series/ K. Connan [et al.]// Australian and New Zealand J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 49. – P. 612-618.
44. Craparo, F.J. The effects of serial intravascular transfusions in ascetic/hydrotic RhD-alloimmunized fetuses/ F.J. Craparo [et al.]// Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 25. – P. 144-148.
45. Darrow, R.R. Icterus gravis (erythroblastosis neonatorum, examination of etiologic considerations)/ R.R. Darrow// Arch. Pathol. – 1938. – Vol. 25. – P. 378.
46. Diamond, L.K. Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis/ L.K. Diamond [et al.]// J. Pediatr. – 1932.
47. Finn, R. Clarke C. A., Donohoe W.T.A. et al. // Br. Med. J. – 1961. – Vol. 1. – P. 1486.
48. Freda, V.J. Exchange transfusion in utero/ V.J. Freda, K. Adamson// Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1964. – Vol. 89. – P. 817.
49. Gautier, E. Fetal RhD genotyping by maternal serum analysis: A two-year experience/ E. Gautier [et al.]// Am.J.Obstet.Gynecol. – 2005. – Vol. 192. – P. 666-672.
50. Geifman-Holtzman, O. Diagnostic accuracy of non-invasive fetal Rh genotyping from maternal blood – A meta-analysis/ O. Geifman-Holtzman [et al.]// Am.J.Obstet.Gynecol. – 2006. – Vol. 195. – P. 1163-1168.
51. Gierke, E. Über granulierende Myokarditis mit Regeneration von Herzmuskelfaser/ E. Gierke [et al.]// Beitr. Pat. Anat. – 1921.
52. Hannafin, B. Do Rh-negative women with first trimester spontaneous abortions need Rh immune globulin?/ B. Hannafin [et al.]// Am.J.Emerg.Med. – 2006. – Vol. 24. – P. 487-490.
53. Harper, D.C. Long-term neurodevelopmental outcome and brain volume after treatment for hydrops fetalis by in utero intravascular transfusions/D.C. Harper [et al.]// Am.J.Obstet.Gynecol. – 2006. – Vol. 195. – P. 192-196.
54. Hellman, L.M. Erythroblastosis/ L.M. Hellman, S.T. Heirtig// Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1938. – Vol. 36. – P. 137.
55. Hobbins, J.C. In utero diagnosis of hemoglobinopathies. Technic for obtaining fetal blood/ J.C. Hobbins [et al.]// N. Engl. J. Med. – 1974. – Vol. 9. – P. 1065-1067.
56. Hosoi, E. Biological and clinical aspects of ABO blood group system/ E. Hosoi// J.Med.Invest. – 2008. – Vol. 55. – P. 174.
57. Kleinhauer, K. Demonstration von fetalen Haemoglobin in den Erythrozyten eines Blutausschnitts/ K. Kleinhauer, K. Betke// Klin. Wschr. – 1957. – Vol. 35. – P. 637-640.
58. Klumper, J.F. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation/ J.F. Klumper [et al.]// Europ. J. Obst. Gyn. Reprod. Biol. – 2000. – Vol. 92. – P. 91-96.
59. Kozlyakova, O.V. 1-st Euro-Asian Congress: The events of the year in Gynecology and obstetrics. Book of Abstracts. - Russia, Saint-Peterburg., 2004. – P. 118.
60. Landsteiner, K., Wiener, A.S. Proc. Soc. Exp. Biol. a Med. – 1940. – Vol. 43. – P. 223.
61. Liley, A.W. Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by Rhesus sensitisation/ A.W. Liley// Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1961. – Vol. 82. – P. 1354.
62. Liley, A.W. The use of amniocentesis and fetal transfusion in erythroblastosis fetalis/ A.W. Liley [et al.]// Pediatrics. – 1965. – Vol. 35. – P. 836.
63. Lobato, G. Fetal hematocrit decrease after repeated intravascular transfusions in alloimmunized pregnancies/ G. Lobato, C.S. Soncini// Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2007. – Vol. 276. – P. 595-599.
64. MacKenzie, I.Z. The kinetics of routine antenatal prophylactic intramuscular injections of polyclonal anti-D immunoglobulin/ I.Z. MacKenzie [et al.]// BJOG. – 2006. – Vol. 113. – P. 97.
65. Mari, G. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization/ G. Mari// N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 9-14.
66. Matsuda, H. Fetal intraperitoneal injection of immunoglobulin diminishes alloimmune hemolysis/ H. Matsuda [et al.]// J. Perinatol. – 2011. – Vol. 31. – P. 289-292.
67. Moise, K.J.Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy/ K.J.Jr Moise [et al.]// Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 112. – P. 164-176.
68. Novak, D.J. Plasmapheresis and intravenous immune globulin for the treatment of D alloimmunization in pregnancy/ D.J. Novak [et al.]// Journal of Clinical Apheresis. – 2008. – Vol. 23. – P. 183-185.
69. Pasman, S.A. Hypoalbuminemia: A cause of fetal hydrops?/ S.A. Pasman [et al.]// Am.J.Obstet.Gynecol. – 2006. – Vol. 194. – P. 972.
70. Preisler, O. Versuche die Sensibilisierung rh-negativen Frauen durch antikörperhaltige Serum zu verhindern/ O. Preisler [et al.]// Geburtsh. u. Frauenheilk. – 1964. – Vol. 24. – P. 124-131.
71. Rautmann, H. Über Blutbildung bei fetaler allgemeiner Wassersucht/ H. Rautmann// Beitr. Pathol. Anat. – 1912.
72. Rodeck, C.H. Umbilical-cord insertion as source of pure fetal blood for prenatal diagnosis/ C.H. Rodeck// Lancet. – 1979. – Vol. 9. – P. 1244-1245.
73. Ruma, M.S. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy/ M.S. Ruma [et al.]// Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 198. – P. 138-140.
74. Saakyan, E.N. Fetal blood gas and pH in patients with Rh-immunization/ E.N. Saakyan [et al.]// XV European Congress Gynecologist and obstetricians EAGO. – Switzerland, 2000. – P. 943.
75. Saakyan, E.N. Fetal hemodynamic in Rh-immunized patients/ E.N. Saakyan [et al.]// XV European Congress Gynecologist and obstetricians EAGO. – Switzerland, 2000. – P. 944.
76. Salim, R. The incidence of large fetomaternal hemorrhage and the Kleihauer-Betke test/ R. Salim// Obstet.Gynecol. – 2006. – Vol. 107. – P. 391.
77. Samson, J. Middle cerebral artery Doppler for managing fetal anemia/ J. Samson, D.Block, G.Mari// Clinical Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 53. – P. 851-857.
78. Santavy, J. Hemolytic disease in the newborn – history and prevention in the World and the Czech Republic/ J. Santavy [et al.]// Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech Repub. – 2010. – Vol. 154. – P. 147-151.
79. Schneider, J. Die Prophylaxe der Thesensensibilisierung mit Immunoglobulin anti-D/ J. Schneider [et al.]// Arztl. Forschung. – 1967. – Vol. 21. – P. 11.
80. Schriedde, H. Weitere Untersuchungen über die Kornelungen der Plasmazellen/ H. Schriedde// Centralbl. Allg. Pathol. Anat. – 1905.
81. Tynan, J.A. Multiplexed analysis of circulating cell-free fetal nucleic acids for noninvasive prenatal diagnostic RHD testing/ J.A. Tynan [et al.]// Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 204. – P. 251.
82. Valenti, C. Endoamniocentesis and fetal biopsy: a new technique/ C. Valenti// Am. J. Obstet. Gynecol. – 1972. – Vol. 114. – P. 561-564.
83. Vatsla, D. Treatment of fetal anemia in Rh immunized pregnancies with intrauterine fetal blood transfusion/ D. Vatsla [et al.]// J. Obstet. Gynecol. Of India. – 2010. – Vol. 60. – P. 135-140.
84. Yinon, Y. Early intrauterine transfusion in severe red blood cell alloimmunization/ Y.Yinon [et al.]// Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 36. – P. 601-606.

Поступила 21.12.2011