

Неинвазивный метод прогнозирования гемолитической болезни плода

Е.Н. Кравченко, М.А. Ожерельева, Л.В. Куклина

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

A noninvasive method for the prediction of fetal hemolytic disease

E.N. Kravchenko, M.A. Ozherelyeva, L.V. Kuklina

Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia

Цель исследования: усовершенствовать диагностику гемолитической болезни плода.

Основную группу составили 42 беременные, новорожденные которых имели гемолитическую болезнь разной степени тяжести. В зависимости от степени тяжести гемолитической болезни новорожденных женщины были разделены на три подгруппы: 1-я подгруппа — беременные, новорожденные которых родились с гемолитической болезнью тяжелой степени ($n=14$), 2-я подгруппа — средней степени ($n=11$), 3-я подгруппа — легкой степени ($n=17$). В группу сравнения включены 42 беременные, дети которых родились без признаков гемолитической болезни. Проводился анализ кривых скоростей кровотока в средней мозговой артерии плода с 25-й по 39-ю неделю беременности.

Результаты. Максимальные значения пиковой систолической скорости кровотока наблюдались в 1-й подгруппе, однако даже при выраженном анемическом синдроме у плода показатель не превышал 1,5 МоМ. Шкала оценки параметров кровотока в средней мозговой артерии плода была разделена на две зоны: зона 1 — граница значений пиковой систолической скорости кровотока от медианы до полученного срединного значения, зона 2 — граница значений пиковой систолической скорости кровотока от полученного значения до 1,5 МоМ.

Заключение. Нахождение величины пиковой систолической скорости кровотока в зоне 2 либо же динамическое ее изменение с переходом в эту зону может служить прогностическим фактором развития гемолитической болезни плода тяжелой степени.

Ключевые слова: дети, плод, новорожденный, резус-фактор, резус-иммунизация, гемолитическая болезнь плода и новорожденного, доплерометрия.

Для цитирования: Кравченко Е.Н., Ожерельева М.А., Куклина Л.В. Неинвазивный метод прогнозирования гемолитической болезни плода. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(2): 39–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-39-44

Objective: to improve the diagnosis of fetal hemolytic disease.

Subjects and methods. A study group consisted of 42 pregnant women whose newborn infants had varying degrees of hemolytic disease. The women were divided into 3 subgroups according to the severity of neonatal hemolytic disease: 1) pregnant women whose neonates were born with severe hemolytic disease ($n = 14$); 2) those who gave birth to babies with moderate hemolytic disease ($n = 11$); 3) those who delivered infants with mild hemolytic disease ($n = 17$). A comparison group included 42 pregnant women whose babies were born without signs of hemolytic disease. Curves for blood flow velocity in the middle cerebral artery were analyzed in a fetus of 25 to 39 weeks' gestation.

Results. The peak systolic blood flow velocity was observed in Subgroup 1; however, the indicator did not exceed 1.5 MoM even in severe fetal anemic syndrome. The fetal middle artery blood flow velocity rating scale was divided into 2 zones: 1) the boundary values of peak systolic blood flow velocity from the median to the obtained midscore; 2) the boundary values of peak systolic blood flow velocity of the obtained values of as high as 1.5 MoM.

Conclusion. The value of peak systolic blood flow velocity being in Zone 2, or its dynamic changes by transiting to this zone can serve as a prognostic factor in the development of severe fetal hemolytic disease.

Key words: infants, fetus, newborn infants, rhesus factor, Rh immunization, fetal and neonatal hemolytic disease, Doppler study.

For citation: Kravchenko E.N., Ozherelyeva M.A., Kuklina L.V. A noninvasive method for the prediction of fetal hemolytic disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(2): 39–44 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-39-44

Проблема гемолитической болезни плода остается актуальной и в современном акушерстве. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в различных регионах РФ, существенно отличаются от данных зарубежных авторов. В России доля резус-иммунизированных женщин составляет 1,2% [1]. Мертворождаемость в результате несовместимости крови матери и плода по резус-системе

достигает 18%, развитие гемолитической болезни новорожденных, родившихся у женщин с резус-иммунизацией, — 63%. Показатель перинатальной заболеваемости и смертности от гемолитической болезни плода составляет 9,9 — 1,46% от всех родившихся [4], что выше, чем в развитых странах Европы и Америки [2, 3].

При отсутствии медицинского вмешательства в 50% случаев плод имеет только умеренные признаки гемолитической болезни и не нуждается в лечении; в 20–25% случаев наблюдается тяжелое течение гемолитической болезни плода с антенатальной гибелью до 34-й недели гестации. Современные методы диагностики состояния плода, подходы к ведению беременности, активное применение внутриматочных внутрисосудистых инфузий плоду

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Кравченко Елена Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Омского государственного медицинского университета

Ожерельева Мария Александровна — асс. кафедры акушерства и гинекологии Омского государственного медицинского университета

Куклина Лариса Владимировна — к.м.н., асс. кафедры акушерства и гинекологии Омского государственного медицинского университета
644043 г. Омск, ул. Ленина, д. 12

снизили последний показатель до 10% [5, 6], однако методы требуют дальнейшего изучения и совершенствования.

Основной неинвазивный метод диагностики гемолитической болезни плода — ультразвуковое исследование с доплерометрией пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода [7–10]. Ни один фетометрический признак не является критерием, позволяющим с высокой степенью вероятности диагностировать степень тяжести гемолитической болезни плода [4]. Основные ультразвуковые маркеры заболевания: увеличение толщины плаценты, размеров печени и селезенки, многоводие, наличие свободной жидкости в серозных полостях плода, увеличение диаметра вены пуповины, двойной контур головки плода [11].

Метод доплерометрии пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода основан на том, что при увеличении степени тяжести гемолитической болезни скорость кровотока в средней мозговой артерии выше, чем у плода того же срока гестации, и степень изменения скорости кровотока обратно коррелирует с уровнем гематокрита [12–14]. Диагностическое значение данного метода определяется патогенетическими механизмами формирования у плода гипердинамического типа кровообращения как результата гипоксии [15]. Известно, что увеличение скорости кровотока в средней мозговой артерии более 1,5 МоМ для данного срока гестации свидетельствует о средней либо тяжелой степени анемии у плода. Чувствительность метода при определении анемии средней и тяжелой степени составляет 100%, легкой — 83%, частота ложноположительных результатов варьирует от 10 до 12%. Этот метод в настоящее время признается в качестве наиболее эффективного для неинвазивного определения умеренной и тяжелой степени анемии плода и окончательно заменил спектрофотометрический анализ амниотической жидкости [9, 16–18]. Отмечено, что у всех без исключения плодов со средней и тяжелой степенью тяжести анемии максимальная систолическая скорость в средней мозговой артерии в 1,5 раза и более превышает нормативные показатели; аналогичные данные получены и другими исследователями [19, 20]. При тщательном мониторинге пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода необходимость проведения инвазивных методов диагностики, таких как кордоцентез и амниоцентез, снижается, но не более чем на 70–80% [9].

Метод оценки пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода как неинвазивной диагностической процедуры для первичной диагностики у sensibilizированных беременных тяжелого анемического синдрома у плода в популяции РФ обладает чувствительностью 100%, специфичностью 94,1%, предсказательной ценностью положительного результата 94,1%, точностью предсказания 94,7% [4].

Таким образом, ультразвуковое исследование с ранним (18–20 нед) тестированием признаков гемолитической болезни плода, определением пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии является основным методом диагностики гемолитической болезни новорожденных.

Цель исследования — усовершенствовать прогнозирование гемолитической болезни плода.

Характеристика обследованных и методы исследования

В исследование включены 84 беременных в возрасте 27–35 лет с резус-отрицательной принадлежностью крови. Беременные женщины находились на лечении в акушерском отделении патологии беременности БУЗОО «ГКПЦ» г. Омска в период 2010–2015 гг. Основная группа состояла из 42 беременных, новорожденные которых имели гемолитическую болезнь разной степени тяжести. В зависимости от степени тяжести гемолитической болезни новорожденных женщины были разделены на три подгруппы: 1-я подгруппа — беременные ($n=14$), новорожденные которых родились с гемолитической болезнью тяжелой степени, 2-я — средней степени ($n=11$), 3-я — легкой ($n=17$). В группу сравнения включены 42 беременные, дети которых родились без признаков гемолитической болезни. Все исследования проводились на сроках с 25 по 39 неделю беременности.

Критериями включения в основную группу были: информированное добровольное согласие на участие в исследовании, одноплодная беременность, резус-отрицательная принадлежность крови беременной, резус-положительная принадлежность крови новорожденного, наличие анти-RH(D)-антител. Критерии исключения: тяжелая соматическая патология, многоплодная беременность, миома матки больших размеров, наличие злокачественных новообразований, отказ женщины от участия в исследовании.

Критерии включения в группу сравнения: паритет беременности, равный двум и более, отсутствие анти-RH(D)-антител, резус-отрицательная принадлежность крови беременной, резус-положительная принадлежность крови новорожденного. Критерии исключения из группы сравнения совпадали с таковыми в основной группе.

Ультразвуковую фетометрию и доплерометрию плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока выполняли на ультразвуковом диагностическом приборе экспертного уровня «Voluson 730 Expert» (GE, США), оснащенном доплеровским блоком, который позволяет осуществлять триплексное сканирование: ультразвуковое изображение, цветное доплеровское картирование кровотока в исследуемом сосуде и одновременную регистрацию доплерограммы. Использовался конвексный трансабдоминальный датчик, работающий в импульсном режиме.

Для устранения низкочастотности сигналов, производимых движениями стенок сосудов, применялся фильтр. Для исключения влияния высокоамплитудных дыхательных движений и двигательной активности плода на кровоток исследование проводили в период парадоксального и ортодоксального сна плода. Тестировались признаки гемолитической болезни плода: увеличение окружности живота, расширение вены пуповины (более 10 мм), утолщение плаценты (на 0,5 – 1,0 мм и более), многоводие, увеличение вертикального размера печени, признаки водянки плода (гидроперикард, асцит, гидроторакс, кардиомегалия, отек кожи головы), увеличение эхогенности кишечника. Также оценивалось состояние плаценты, ее расположение, соответствие степени зрелости плаценты гестационному сроку, количество околоплодных вод.

При доплерометрическом исследовании проводился анализ кривых скоростей кровотока в артерии пуповины, средней мозговой артерии, правой и левой маточных артерий. Систоло-диастолическое отношение определялось как соотношение максимальной систолической (А) и конечной диастолической (В) скорости кровотока. Определялся также индекс резистентности, представляющий собой отношение разности максимальной систолической скорости (А) и конечной диастолической скорости (В) к максимальной систолической скорости кровотока (А). Систоло-диастолическое отношение и индекс резистентности использовались для оценки состояния резистентности периферической части сосудистого русла для артерии пуповины, средней мозговой и маточных артерий. Доплерометрическое измерение максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода проводили, используя метод G.Mari. Определение пиковой систолической скорости кровотока осуществлялось при соблюдении следующих условий: возможности ручной коррекции угла инсонации, получения аксиального сечения головы плода на уровне сфеноидальных костей, визуализации виллизиева круга с помощью цветного доплеровского картирования, визуализации затем одной из средних мозговых артерий вдоль сфеноидальной кости по направлению кпереди и латерально. Измерение максимальной систолической скорости кровотока проводилось в проксимальном отделе средней мозговой артерии на 1–2 мм выше ее отхождения от виллизиева круга при угле инсонации, равном нулю. Полученные абсолютные величины максимальной систолической скорости кровотока представляли в виде МоМ, что отражало их отклонение от медианы для соответствующего срока беременности. Ускорение кровотока в средней мозговой артерии плода выше 1,5 МоМ считали диагностическим значением, характерным для среднетяжелой и тяжелой анемии у плода.

Статистический анализ проводился с учетом требований к обработке медицинских количественных данных с использованием программ Statistica 8.0. Для проверки статистических гипотез о виде распределения были применены критерии Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и Лиллиефорса. Распределение вариационных рядов не соответствовало закону нормального для большинства переменных, кроме того, не было равенства дисперсий. Поэтому проверку статистических гипотез проводили с помощью соответствующих непараметрических критериев. Для представления количественных данных использовали показатель медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ; UQ). Качественные бинарные признаки представлены в виде относительной частоты (%). Для проверки статистических гипотез при парном сравнении независимых переменных использовался дисперсионный анализ (ANOVA) Краскела–Уоллеса и критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического критерия Спирмена, качественные признаки сравнивались с помощью критерия χ^2 [21]. Во всех случаях нулевая гипотеза отвергалась, а альтернативная принималась при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Мощностные исследования были $\geq 0,85$, что свидетельствовало о достоверности полученных результатов.

Результаты и обсуждение

При статистическом анализе вышеуказанных параметров ультразвукового исследования у беременных значимых различий между результатами у обследуемых основной группы и группы сравнения не выявлено: $\chi^2 = 6,0$; $df = 3$; $p = 0,1$. Не установлено статистически значимых различий по частоте регистрации утолщения плаценты, увеличения окружности живота, многоводия, признаков водянки плода, гепатомегалии и в подгруппах основной группы: $\chi^2 = 3,6$; $df = 8$; $p = 0,9$. Таким образом, не удалось выявить ни одного фетометрического критерия, который бы являлся прогностическим в отношении развития гемолитической болезни плода. Утолщение плаценты регистрировалось в 14,6% наблюдений у беременных основной группы, причем одинаково часто в различных подгруппах; в группе сравнения изменения данного параметра не выявлено.

Тестировались параметры кровотока в средней мозговой артерии плода. Максимальные значения показателя достоверно чаще наблюдались в 1-й подгруппе ($p < 0,05$) по сравнению с остальными подгруппами и группой сравнения ($p = 0,0001$, $p = 0,01$, $p = 0,0000$), однако даже при выраженном анемическом синдроме у плода пиковая систолическая скорость кровотока не превышала уровня 1,5 МоМ (рис. 1). Это побудило нас провести более детальный анализ динамического изменения анализируемого показателя. Для понимания

тенденции динамического изменения изучаемого явления мы разделили шкалу оценки показателей кровотока в средней мозговой артерии плода на две зоны, границей раздела явилась медиана значений между нормой и 1,5 МоМ к данному сроку гестации. Зона 1 — граница значений пиковой систолической скорости кровотока от нормы (50-й перцентиль) до медианы, зона 2 — граница значений пиковой систолической скорости кровотока от медианы до 1,5 МоМ для данного срока гестации (рис. 2, 3).

При динамическом наблюдении тестирование значений пиковой систолической скорости кровотока показало, что максимально высокие значения регистрировались достоверно чаще в 1-й подгруппе, чем в подгруппе, где развилась гемолитическая болезнь новорожденных средней степени тяжести, и группе сравнения — $p=0,003$; $p=0,0004$ (рис. 4).

Проанализировано динамическое изменение пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода, выявлены корреляционные связи перехода величины этого показателя из зоны 1 в зону 2 с другими изучаемыми явлениями. Установлено, что именно в группах, где развивается тяжелая гемолитическая болезнь новорожденных, достоверно чаще пиковая систолическая скорость кровотока находилась в зоне 2 либо при наблюдении в динамике переходила из зоны 1 в зону 2. Для переменной скорости кровотока в средней мозговой артерии (условно зона 1 и зона 2) выявлены следующие важные связи с бинарными переменными: переливанием крови в анамнезе, наличием заменных переливаний крови, увеличением окружности живота, асцитом, летальным исходом, тяжестью гемолитической болезни новорожденных, а также лабораторными показателями.

Для выявления корреляционных связей между переменными использовали методы Спирмена и Гамма (для бинарных переменных). Коэф-

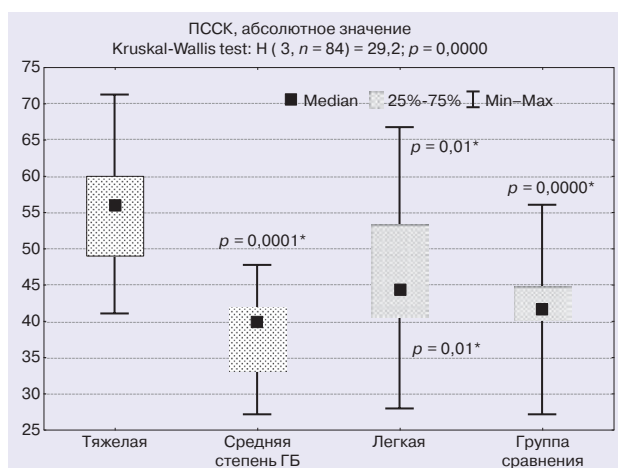


Рис. 1. Пиковая систолическая скорость кровотока (ПССК) в подгруппах основной группы и группе сравнения.

Различия между подгруппами, $p<0,05$ (ANOVA Краскела–Уоллиса), в сравнении с тяжелой (*) и средней (**) степенями гемолитической болезни — ГБ (критерий Манна–Уитни) статистически значимы, $p<0,05$ (составлено авторами).

Fig. 1. Peak systolic blood flow velocity (PSBFV) in subgroups of the main group and the comparison group. Differences between the groups, $p<0,05$ (ANOVA Kruskal Wallis), in comparison with the heavy (*) and average (**) degree (Mann Whitney test) were statistically significant, $p<0,05$ (compiled by the author).

фициент Гамма имел более высокие значения, так как приспособлен для определения связи бинарных (да/нет) переменных (см. таблицу). Полученные данные свидетельствуют о том, что изменение скорости кровотока в средней мозговой артерии (переход из зоны 1 в зону 2) коррелировало с указанными переменными. Следовательно, эти связи можно рассматривать как причинно-следственные.

Заключение

Таким образом, тестирование пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода при проведении доплерометрии является

Таблица. Статистически значимые корреляционные связи переменной зоны 1 или зоны 2 со всеми остальными изученными переменными

Table. A statistically significant correlation of the variable «zone 1 or 2» with all the other studied variables

Переменные	Коэффициенты корреляции	
	Спирмена (r_s)	Гамма
Переливание крови в анамнезе	−0,46	−1,00
Уровень билирубина, пуповинная кровь	0,48	0,70
Уровень гемоглобина (анализ 1)	−0,67	−0,99
Уровень гемоглобина (анализ 2)	−0,44	−0,66
Заменное переливание крови	0,58	0,93
Количество эритроцитов	−0,68	−1,00
Показатель гематокрита	−0,68	−1,00
Тяжесть гемолитической болезни новорожденных	0,49	0,86

Примечание. Указаны слабые ($r_s < 0,45$), средние ($0,45 \leq r_s < 0,70$), сильные ($r_s \geq 0,70$) корреляции по Спирмену (преобладали средние) и Гамма (преобладали сильные).

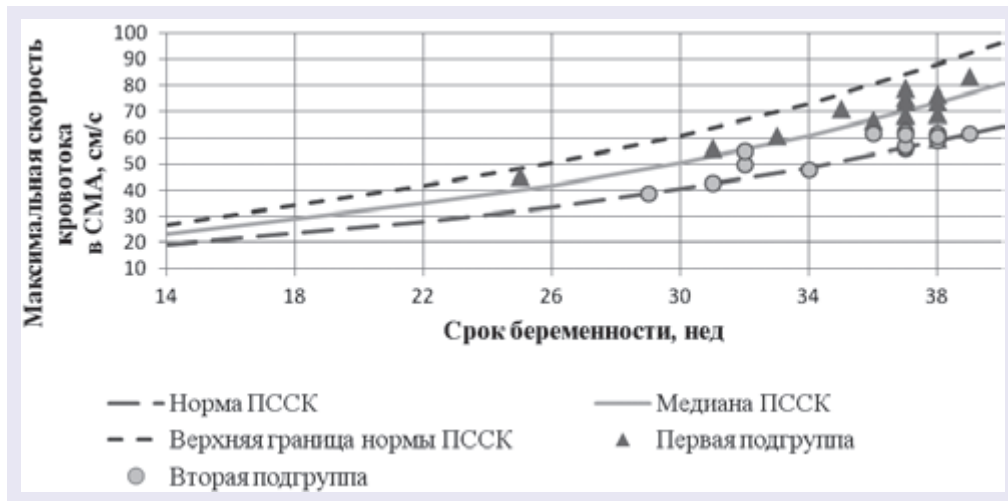


Рис. 2. Распределение пиковой систолической скорости кровотока (ПССК) в средней мозговой артерии (СМА) плодов 1-й и 2-й подгрупп основной группы (составлено авторами).

Fig. 2. Distribution of peak blood systolic flow velocity (PSBFV) in the middle cerebral artery (MCA), the fruit of the 1st and 2nd subgroups of the main group (compiled by the author).

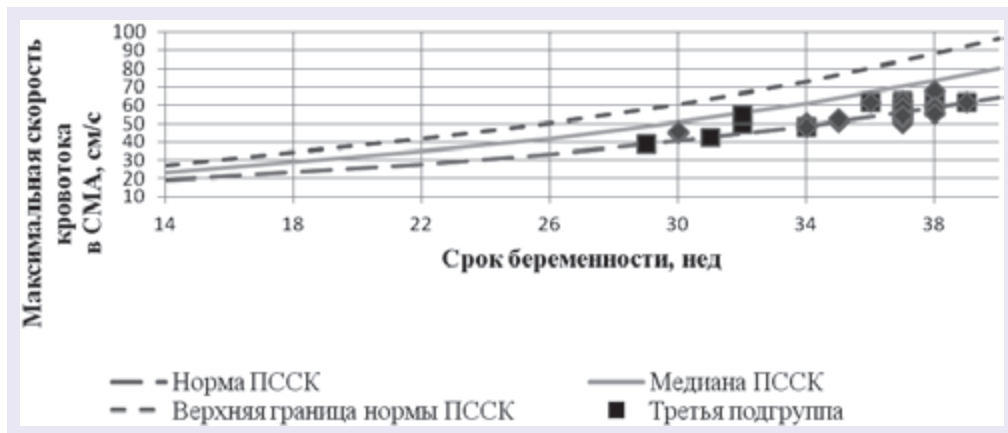


Рис. 3. Распределение пиковой систолической скорости кровотока (ПССК) в средней мозговой артерии (СМА) плодов 3-й подгруппы основной группы и группы сравнения (составлено авторами).

Fig. 3. Distribution of peak blood systolic flow velocity (PSBFV) in the middle cerebral artery (MCA) fruits 3rd subgroup of the main group and the comparison group (compiled by the author).

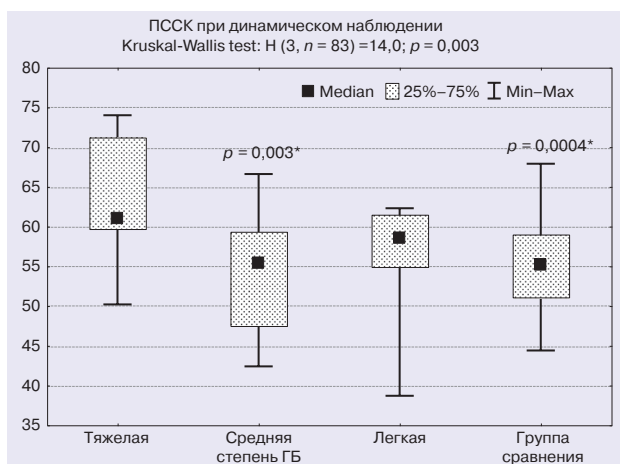


Рис. 4. Пиковая систолическая скорость кровотока (ПССК) при динамическом наблюдении в подгруппах основной группы и группе сравнения.

Различия между подгруппами (ANOVA Краскела–Уоллиса) в сравнении с тяжелой (*) степенью гемолитической болезни – ГБ (критерий Манна–Уитни) статистически значимы, $p < 0,05$ (составлено авторами).

Fig. 4. Peak systolic blood flow velocity (PSBFV) in the follow-up subgroups of the main group and the comparison group. Differences between the groups (ANOVA Kruskal–Wallis test) in comparison to the heavy (*) degree (Mann–Whitney test) were statistically significant, $p < 0,05$ (compiled by the author).

составляющей тактики ведения беременных с иммунизацией. Нахождение показателя пиковой систолической скорости кровотока в зоне 2 либо же динамическое изменение величины с переходом в эту зону может служить прогностическим фактором развития гемолитической болезни плода тяжелой степени.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Савельева Г.М. Некоторые актуальные вопросы акушерства. Акушерство и гинекология 2006; (3): 3–7. [Savel'eva G.M. Some actual problems of obstetrics. Akusherstvo i ginekologija 2006; (3): 3–7. (in Russ)]
2. Urgessa F., Tsegaye A., Gebrehiwot Y., Birhanu A. Assessment of feto-maternal hemorrhage among rhesus D negative pregnant mothers using the kleihauer-betke test (KBT) and flow cytometry (FCM) in Addis Ababa, Ethiopia. BMC Pregnancy Childbirth 2014; 14: 1: 358. DOI: 10.1186/1471-2393-14-358.
3. British Committee for Standards in Haematology. http://www.bcsghguidelines.com/documents/Anti-D_bcsgh_07062006.pdf.
4. Айламазян Э.К., Павлова Н.Г. Изоиммунизация при беременности. Санкт-Петербург: Н-Л, 2012; 27. [Ajlamazjan Je.K., Pavlova N.G. Of isoimmunisation during pregnancy. St. Petersburg: N-L, 2012; 27. (in Russ)]
5. Papantoniou N., Sifakis S., Antsaklis A. Therapeutic management of fetal anemia: review of standard practice and alternative treatment options. J Perinat Med 2013; 41: 1: 71–82. DOI: 10.1515/jpm-2012-0093.
6. Ожерельева М.А., Кравченко Е.Н., Ветров В.В., Иванов Д.О., Куклина Л.В. Профилактика гемолитической болезни плода и новорожденного и ее тяжелых форм при резус-конflikте (обзор литературы). Детская медицина Северо-Запада 2015; 6: (3): 42–48. [Ozherel'eva M.A., Kravchenko E.N., Vetrov V.V., Ivanov D.O., Kuklina L.V. Prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn and its severe forms with RH conflict (literature review). Detskaja medicina Severo-Zapada 2015; 6: (3): 42–48. (in Russ)]
7. Павлова Н.Г., Шелаев Е.В., Нагорнева С.В. Доплерометрия мозгового кровотока плода для диагностики тяжелых форм гемолитической болезни. Пренатальная диагностика 2007; 6: (3): 175–179. [Pavlova N.G., Shelaev E.V., Nagorneva S.V. Doppler study of fetal cerebral blood flow for the diagnosis of severe forms of hemolytic disease. Prenatal'naja diagnostika 2007; 6: (3): 175–179. (in Russ)]
8. Picklesimer A.H.¹, Oepkes D., Moise K.J. Determinants of the middle cerebral artery peak systolic velocity in the human fetus. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: (526): 1–4. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.04.002.
9. Mari G., Deter R.L., Carpenter R.L. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic. N Engl J Med 2000; 342: (1): 9–14. DOI: 10.1056/NEJM200001063420102.
10. Samson J., Block D., Mari G. Middle cerebral artery Doppler for managing fetal anemia. Clin. Obstet. Gynecol 2010; 53: (4): 851–857. DOI: 10.1097/GRF.0b013e3181fbaf6d.
11. Пренатальная эхография. Под ред. М.В. Медведева. Мо-

Также определена значимость прироста пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода в пределах, не превышающих 1,5 МоМ для данного срока гестации, в прогнозировании неблагоприятного перинатального исхода при резус-иммунизации.

- ска: Реальное время 2005; 560. [Prenatal echography. Editor M. V. Medvedev. Moscow: Real'noe vremja 2005; 560. (in Russ)]
12. Lubuský M., Procházka M., Santavý J. Actual management of pregnancies at risk for fetal anemia. Ceska Gynekol 2006; 71: (4): 272–280.
13. Mari G., Zimmermann R., Moise K.J.Jr. Correlation between middle cerebral artery peak systolic velocity and fetal hemoglobin after 2 previous intrauterine transfusions. Am J Obstet Gynecol 2005; 193: (3): 1117–1120. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2005.06.078>.
14. Mandic V., Mikovic Z., Filimonović D. Noninvasive diagnosis of fetal anemia in Rh-alloimmunized pregnancies by color Doppler. Med Pregl 2005; 58: (5–6): 275–278.
15. Moise K.J., Moise K.J.Jr. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol 2008; 198: (2): 161. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2007.10.788>.
16. Oepkes D., Seaward P. G., Frank P. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. N Eng J Med 2006; 355 (2): 156–164. DOI: 10.1056/NEJMoa052855.
17. Moise K.J.Jr., Moise K.J. Diagnosing hemolytic disease of the fetus – time to put the needles away? N Eng J Med 2006; 355 (2): 192–194. DOI: 10.1056/NEJMe068071.
18. Bennardello F., Coluzzi S., Curciarello G. Recommendations for the prevention and treatment of haemolytic disease of the foetus and newborn. Blood Transfus 2015; 13: (1): 109–134. DOI: 10.2450/2014.0119–14.
19. Абдрахманова Л.Р., Токтарова О.А., Ситарская М.В., Мусина Д.М. Анализ результатов доплерометрического исследования кровотока в средней мозговой артерии у плода при резус-иммунизации. Практическая медицина 2015; 4(89); 7–9. [Abdrahmanova L.R., Toktarova O.A., Sitarskaja M.V., Musina D.M. Analysis of the results dopplerometric study of blood flow in the middle cerebral artery in a fetus with RH-immunization. Prakticheskaja medicina 2015; 4(89); 7–9. (in Russ)]
20. Найденкова И.Е., Сичинава Л.Г. Диагностическая ценность изменений максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии при гемолитической болезни плода. Вопр гинекол, акуш перинатол 2012; (5): 13–18. [Najdenova I.E., Sichinava L.G. The diagnostic value of changes the maximum systolic blood flow velocity in the middle cerebral artery in hemolytic disease of the fetus. Voпр ginekol, akush perinatol 2012; (5): 13–18. (in Russ)]
21. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. СПб: Фолиант 2003; 432. [Zajcev V.M., Lifljandskij V.G., Marinkin V.I. Applied medical statistics. SPb.: Foliant, 2003; 432. (in Russ)]

Поступила 08.11.16.

Received on 2016.11.08

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо иной поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

The authors declare no financial or any other support / conflict of interest, which should be reported.