

Современные аспекты патогенеза гемолитической болезни плода и новорожденного

А.Г.Конопляников

Российский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Москва

(зав. кафедрой – акад. РАМН, проф. Г.М.Савельева);

Центр планирования семьи и репродукции, Москва

(главный врач – проф. М.А.Курцер)

Целью исследования явилось изучение новых аспектов патогенеза ГБПН. Обследованы 92 пациентки с резус-конфликтной беременностью и 92 новорожденных с ГБ. Выявлена зависимость между субклассами анти-D антител и тяжестью ГБН. Материнские антитела, циркулируя в крови плода, вызывают анемию, гипербилирубинемия. В организме плода повышаются запасы железа вследствие гемолиза эритроцитов, а также уровень ЭПО за счет его экстраренальной продукции. На основании клинического опыта и углубленного изучения патогенеза ГБ представлены рекомендации по ведению пациенток с резус-сенситизацией.

Ключевые слова: резус-сенситизация, гемолитическая болезнь, эритропоэз, гемолиз, субклассы иммуноглобулинов

Modern aspects of pathogenetic mechanisms of the fetus and newborn hemolytic disease

A.G.Konoplyannikov

Russian State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Pediatric Faculty, Moscow

(Head of the Department – Acad. of RAMS, Prof. G.M.Savelyeva);

Center of Family Planning and Reproduction, Moscow

(Chief Doctor – Prof. M.A.Kurtser)

The purpose of the work was to study pathogenetic mechanisms of hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN). 92 patients with Rh-sensitization and 92 newborns with HD were observed in the study. There was found significant correlation between IgG subclasses and various degree of gravity of HDFN. Hemolytic disease results from maternal IgG antibodies that cross the placenta to the fetal circulation during gestation and cause RBC destruction, anemia, hyperbilirubinemia and the stimulation of fetal erythropoiesis and hemolysis. Based on the clinical experience and analysis of the pathogenetic study the recommendations on management of pregnancy and labor in patients with Rh-sensitization are presented.

Key words: Rh-sensitization, hemolytic disease, erythropoiesis, hemolysis, IgG subclasses

В экономически развитых странах среди коренного населения проблема лечения гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБПН) решена благодаря высокой организации профилактических мероприятий [1–4]. В России этот вопрос остается актуальным до настоящего времени. Данные Центра планирования семьи и репродукции (ЦПСР), где концентрируются пациентки с резус-сенситизацией, подтверждают актуальность вышеозначенной проблемы, так как число родов при резус-конфликтной бе-

реженности сохраняется: 116 (2,2%) – в 1999 г. и 195 (2,7%) – в 2006 г. В перинатальном периоде при резус-сенситизации за 12 лет (с 1995 г. по 2006 г.) погибло 30 детей.

В настоящее время не вызывает сомнений, что в основе ГБПН лежит иммунологическая несовместимость крови матери и плода по различным антигенам, чаще по резус-фактору (в 95% наблюдений) [1–4]. Установлено, что в генезе резус-сенситизации ведущая роль принадлежит антителам: IgG1 и IgG3 [5–8], которые активно проникают через плацентарный барьер и активируют систему компонента. Однако до настоящего времени остается дискуссионным факт взаимосвязи той или иной субпопуляции антител и тяжести гемолитической болезни новорожденных (ГБН).

В последние годы в связи с внедрением в практику кордоцентеза, позволяющего получить кровь плода под ультразвуковым контролем, расширены возможности диагностики

Для корреспонденции:

Конопляников Александр Георгиевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета

Адрес: 117236, Москва, Севастопольский просп., 24А

Телефон: (495) 332-2478

E-mail: konoplyannikov@yandex.ru

Статья поступила 14.04.2008 г., принята к печати 30.06.2008 г.

и лечения гемолитической болезни, а также изучения ее патогенеза. Благодаря кордоцентезу становится возможным не только оценить параметры крови у развивающегося плода, но и изучить влияние на них внутриутробных гемотрансфузий. За рубежом данный вопрос широко дискутируется [9, 10]. В отечественной литературе он не освещен.

Целью исследования явилось изучение новых аспектов патогенеза ГБПН, основанное на данных выявления зависимости между субклассами анти-D антител и тяжестью ГБН, а также на результатах оценки динамики показателей гемограммы, обмена железа и эритропоэтина у плодов и новорожденных, страдающих ГБ различной степени тяжести.

Пациенты и методы

За период с 1995 г. по 2006 г. нами обследованы 903 пациентки с резус-конфликтной беременностью, из них 92 пациентки были отобраны для проведения данного исследования согласно поставленной цели. Возраст наблюдаемых колебался от 19 до 42 лет, в среднем составляя $32 \pm 1,7$ года. С учетом наличия, формы и тяжести ГБН все наблюдаемые были разделены на 5 групп: 1-ю группу составили 20 пациенток, дети которых имели резус-положительную кровь и при этом не заболели ГБН; во 2-ю группу вошли 34 обследованных, у детей которых отмечено легкое течение желтушной формы ГБ; в 3-ю группу – 14 беременных со среднетяжелым течением желтушной формы их плодов и новорожденных; в 4-ю группу – 20 пациенток с тяжелым течением желтушной формы ГБН; в 5-ю группу включены 4 наблюдаемых, родивших детей с отечной формой ГБН.

Акушерский анамнез был отягощен у половины пациенток (52%): у 38 отмечено рождение детей с гемолитической болезнью, у 9 – антенатальная гибель плода от 1 до 5 раз на 26–36-й нед гестации от тяжелых форм ГБ.

У всех 92 пациенток определяли группу крови, резус-фактор, наличие, титр и подклассы анти-D резус-антител. Для определения подклассов анти-D резус-антител применяли гелевую тест-систему фирмы «ДиаМед» (LISS/Coombs AMG tests, D card «DAT IgG1/IgG3», Швейцария).

С целью визуализации изменений как со стороны плаценты, так и со стороны плода, всем 92 беременным с резус-сенситизацией проведено эхографическое исследование при помощи ультразвуковых приборов «Алока-650» (Япония), ФС фирмы Siemens Sonolain AC (Германия) и «Ультрамарк-9» (США), B&K Medical (Дания), сканирующих в реальном масштабе времени.

Всем 92 пациенткам осуществлен амниоцентез в сроках 25–38 нед беременности под контролем УЗИ по стандартной методике. Определение оптической плотности билирубина (ОПБ) в амниотической жидкости проводилось с помощью спектрофотометра Photon-II №96/849 (Hybritech, США) с длиной волны 300–700 нм.

У 41 плода (6 – из 1-й группы, 4 – из 2-й, 11 – из 3-й, 20 – из 4-й группы) для оценки тяжести течения гемолитической болезни в сроки гестации 26 и 32 нед в пуповинной крови, полученной путем кордоцентеза, определяли величины гематокрита, гемоглобина, показатели обмена железа (сывороточного железа (СЖ), коэффициента насыщения транс-

феррином (КНТ), общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки крови, ферритина (ОЖСС и ЛЖСС) и концентрацию эритропоэтина (ЭПО) в крови из пупочной вены, взятой при кордоцентезе при помощи набора реагентов фирмы «HUMAN» (Германия) колориметрическим САВ-методом. Всем (41 пациентка) повторное исследование осуществляли после рождения ребенка.

У большинства наблюдаемых (63%) роды произошли самопроизвольно. Кесарево сечение выполнено у 37% обследуемых с резус-сенситизацией (34 из 92 пациенток). Показанием к оперативному родоразрешению были: УЗ-признаки гемолитической болезни плода (ГБП) в сочетании с рубцом на матке – у 3; УЗ-признаки ГБП и неподготовленность родовых путей – у 2; преждевременное излитие вод в сочетании с неподготовленностью родовых путей на ранних сроках гестации – у 2; миопия высокой степени с изменениями на глазном дне – у 1 пациентки. В связи с выявленным нами ранее [3] травматическим воздействием самопроизвольных родов на состояние новорожденного с ГБ нами были расширены показания к оперативному родоразрешению при тяжелых формах ГБ. Вне зависимости от подготовленности родовых путей, положения плода и сопутствующей патологии у беременных кесарево сечение было произведено также при отечной форме ГБ – у 4, при тяжелом течении желтушной формы – у 20, а также двум плодам со среднетяжелым течением, перенесшим внутриутробное переливание крови (ВПК).

Всего родилось 92 ребенка, 57,6% из них – доношенными, а 39 (42,4%) – недоношенными. Все дети родились живыми, большинство (83,7%) в удовлетворительном состоянии. Оценка по шкале Апгар составила 8–9 баллов. 15 детей родились в состоянии асфиксии различной степени тяжести, оценка по шкале Апгар составила 5–7 баллов на первой минуте, по шкале Сильвермана – 2–7 баллов. Состояние всех недоношенных детей было обусловлено тяжестью ГБН и синдромом дыхательных расстройств. Все дети 3–4-й групп в раннем неонатальном периоде перенесли операцию замещения переливания крови (ЗПК) от 1 до 5 раз и после проведения комплексной терапии и купирования признаков ГБН были выписаны домой или переведены на второй этап выхаживания в связи с недоношенностью.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенных исследований мы акцентировали внимание на изучении процессов антителообразования и гемопоза при резус-конфликте.

I. Титр и подклассы антител (АТ). Проведенное исследование позволило выявить, что у всех пациенток 3–5-й групп титр антител определялся рано, его уровень был выше критического значения (1:32) и почти у всех он прогрессивно нарастал (табл. 1). Следовательно, тяжелые формы ГБП ассоциируются с ранним поступлением антител плода в кровотоки матери, начиная с 19–20 нед гестации.

Изучение спектра подклассов анти-D антител показало, что для тяжелых форм ГБП (3–5-й групп) характерным было сочетание двух подклассов – G1 и G3. У пациенток 1–2-й групп чаще были выявлены изолированно либо IgG1, либо IgG3 (у 49 из 54) (табл. 2).

Таблица 1. Титр анти-D антител у пациенток с резус-сенсibilизацией в процессе беременности при различной степени тяжести ГБП

Характеристики	1 (n = 20)	2 (n = 34)	Группы 3 (n = 14)	4 (n = 20)	5 (n = 4)
Титр АТ < 1:32	8 (40%)	4 (11,8%)	—	—	—
Титр АТ ≥ 1:32	12 (60%)	30 (88,2%)	14 (100%)	20 (100%)	4 (100%)
АТ выявлены до 20 нед	9 (45%)	22 (64,7%)	14 (100%)	20 (100%)	4 (100%)
АТ выявлены после 20 нед	11 (55%)	12 (35,3%)	—	—	—
Титр возрастал	8 (40%)	26 (76,5%)	13 (92,9%)	18 (90%)	4 (100%)
Титр не изменялся	12 (60%)	5 (14,7%)	—	—	—
Изменялся скачкообразно	—	3 (8,8%)	1 (7,1%)	2 (10%)	—

Таблица 2. Подклассы анти-D антител у пациенток с резус-сенсibilизацией при различной степени тяжести ГБП

Подклассы	1 (n = 20)	2 (n = 34)	Группы 3–4 (n = 34)	5 (n = 4)	Всего (n = 92)
IgG1	15 (75%)	24 (70,6%)	—	—	39 (42,4%)
IgG3	3 (15%)	7 (20,6%)	2 (5,9%)	—	12 (13%)
IgG1/ IgG3	2 (10%)	3 (8,8%)	32 (94,1%)	4 (100%)	41 (44,6%)

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей [11, 12], выявивших различную функциональную активность у этих двух подклассов: IgG1 опосредует преимущественно фагоцитоз D-положительных эритроцитов, IgG3 вызывает их цитолизис. Можно предположить, что тяжелые формы ГБ обусловлены запуском обоих механизмов патогенеза.

Доказательством значимости иммуноглобулинов G1 и G3 в патогенезе ГБП является корреляция между их сочетанием и наличием признаков заболевания, которые выявлялись при УЗИ, начиная с 20-й нед гестации. Абсолютные УЗ-маркеры, позволяющие поставить диагноз ГБП в 100% случаев (асцит, гидроторакс, гидроперикард), были обнаружены только у 4 пациенток, дети которых страдали отечной формой ГБ. Увеличение размеров печени плода, плаценты, многоводие, подкожный отек визуализировались по данным эхографии чаще у пациенток 3–4-й групп. У наблюдаемых, имеющих по данным УЗИ признаки ГБП, в сроки 30–36 нед гестации чаще определялись либо иммуноглобулины G1 и G3 (42%), либо только G1 (45%), что, на наш взгляд, подтверждает их влияние на развитие заболевания.

У всех обследуемых, родивших детей с желтушной и отечной формами гемолитической болезни (2–5-я группы), УЗ-маркеры обнаружены на ранних сроках гестации (не позже 28-й недели), в то время как у пациенток, родивших здоровых детей, УЗ-маркеры заболевания впервые выяв-

лялись позднее 29-й нед. Нами установлено, что раннее появление УЗ-признаков ГБП (с 20-й нед гестации) часто сочеталось с циркуляцией либо обоих субклассов анти-D антител, либо только G1 (68% наблюдений). Полученные результаты совпадают с данными ряда авторов [11, 13, 14], которые считают, что молекулярная масса IgG1 меньше массы IgG3, чем объясняется более быстрое и раннее проникновение первого через плаценту и появление в плодовом кровотоке.

Сопоставление динамики уровня ОПБ с циркуляцией различных подклассов антител позволило установить, что снижающийся и постоянный уровень ОПБ характерен для пациенток с выявленными изолированно либо IgG1, либо IgG3: 16 (51,6%) и 8 (66,7%) соответственно. В то же время циркуляция иммуноглобулинов обоих подклассов имела место при возрастающем характере ОПБ – 18 (47,4%). У пациенток со значениями ОПБ, соответствующими I зоне шкалы Лили, определялись только изолированно либо IgG1, либо IgG3. Сочетание IgG1 и IgG3 определялось почти у всех обследованных со значениями ОПБ, соответствующими IIС и III зонам шкалы Лили.

Следовательно, проведенное исследование позволило уточнить, что патогенез легкой и тяжелых форм ГБП имеет некоторые различия в спектре циркулирующих подклассов иммуноглобулинов, которые отличаются между собой по массе и механизму патогенетического воздействия на организм плода, что обуславливает разную степень тяжести клинических проявлений заболевания.

II. Гемопозз. Как и многих исследователей, изучающих патогенез ГБП и Н, нас интересовали различные гипотезы о механизмах повреждающего действия антител как на кроветворные клетки костного мозга, так и на эритроциты периферической крови. Осуществленный у 41 пациентки с резус-сенсibilизацией кордоцентез позволил нам изучить влияние заболевания на кроветворение плода, обмен железа в его организме, а также оценить воздействие внутриутробных гемотрансфузий (у 17 наблюдаемых) на эти параметры, что, бесспорно, позволяет улучшить понимание патогенеза ГБП и Н. Особый интерес в этой области представляет определение в крови плода уровня эритропоэтина – гормона, стимулирующего эритропоэз, концентрация которого возрастает при тканевой гипоксии, и ферритина сыворотки крови, характеризующего состояние запасов железа в организме плода [15]. Нами установлено, что тяжесть проявления ГБП ассоциируется с низким КНТ, а также с высоким уровнем ферритина, что, по-видимому, является следствием гемолиза эритроцитов плода (табл. 3).

Концентрация ЭПО также коррелировала с показателями гематокрита у плода. Наиболее высокие значения отмечены в группе плодов с тяжелым течением ГБП, что подтверждает мнение авторов [11, 15] об увеличении уровня ЭПО при тяжелой гипоксии плода за счет экстраренальной его продукции (90% гормона синтезируется почками) в печени, легких и селезенке.

Повышение уровня СЖ, ферритина, КНТ, ЛЖСС и ОЖСС у 17 плодов после ВПК позволило нам высказать предположение об участии нарушений обмена железа плода в патогенезе ГБП (табл. 4). Как видно из данных, представленных

Таблица 3. Показатели обмена железа и уровень эритропоэтина в пуповинной крови плодов с различной степенью тяжести ГБ (M ± m)

Показатели	1 (n = 6)	2 (n = 4)	Группы 3 (n = 11)	4 (n = 20)
СЖ, мкмоль/л	13,7 ± 2,0	18,4 ± 1,7	14,5 ± 2,9	11,9 ± 1,4
ЛЖСС, мкмоль/л	17,0 ± 3,2	29,8 ± 6,5	41 ± 21,8	17,7 ± 2,4
ОЖСС, мкмоль/л	30,7 ± 2,3	44,1 ± 8,0	56,3 ± 19	30 ± 2,8
КНТ, %	46 ± 7,9	41,5 ± 7,7	37,6 ± 10	38,7 ± 6,5
Ферритин, мкг/л	319 ± 155	270 ± 57	489 ± 222	358 ± 81
ЭПО, мЕд/мл	17,3 ± 14,2	18 ± 2	25 ± 5	252 ± 206
Билирубин, мкмоль/л	17,0 ± 3,0	22,3 ± 3,3	53 ± 22,3	63,9 ± 4,2

Таблица 4. Показатели обмена железа и уровень эритропоэтина в крови плодов до и после ВПК ($M \pm m$)

Показатели	1 ВПК ($n = 8$)		2 ВПК ($n = 7$)		3 ВПК ($n = 2$)	
	до	после	до	после	до	после
СЖ, мкмоль/л	13,3 ± 1,5	14,8 ± 1,6	16,7 ± 2,7	20,8 ± 1,6	23,9 ± 3,7	39 ± 0
ЛЖСС, мкмоль/л	15,5 ± 2,2	26,1 ± 4,2	16,8 ± 2,8	19,1 ± 10,2	22,0 ± 12,3	–
ОЖСС, мкмоль/л	28,1 ± 2,6	42,8 ± 6,2	28,3 ± 2,2	35,0 ± 4,2	45,9 ± 8,8	–
КНТ, %	47,5 ± 5,9	43,4 ± 4,8	60,6 ± 10,6	60,7 ± 9,9	57,0 ± 20	–
Ферритин, мкг/л	366,5 ± 98	367,1 ± 142	407 ± 118	640 ± 325	817,3 ± 282	–
ЭПО, мЕд/мл	371 ± 237	272 ± 176	221 ± 215	15 ± 3	52 ± 12	–
Объем трансфузии, мл	–	20 ± 2,6	–	31,2 ± 8,2	–	45,0 ± 5,0

Таблица 5. Показатели обмена железа и уровень эритропоэтина в пуповинной крови новорожденных, получавших и не получавших ВПК ($M \pm m$)

Показатели	Группы					
	1 ($n = 6$)	2 ($n = 17$)	3		4	
			без ВПК ($n = 16$)	с ВПК ($n = 5$)	без ВПК ($n = 15$)	с ВПК ($n = 10$)
СЖ, мкмоль/л	19,1 ± 1,9	18,1 ± 3,8	19,6 ± 2,8	18,2 ± 4,5	20,0 ± 2,4	15 ± 5,3
ЛЖСС, мкмоль/л	27,7 ± 5,2	55,4 ± 11,1	29,4 ± 3,1	21,9 ± 6,0	22,6 ± 5,8	19 ± 2,2
ОЖСС, мкмоль/л	48,6 ± 5,1	73,6 ± 10,9	49,1 ± 4,3	40,1 ± 3,1	42,6 ± 5,5	48,8 ± 4,9
КНТ, %	43,8 ± 10,6	25,3 ± 6,0	44,2 ± 5,7	47,7 ± 13,2	50,5 ± 9,1	48 ± 4,7
Ферритин, мкг/л	614 ± 56	574 ± 168	430 ± 150	953 ± 354	658 ± 146	1262 ± 643
ЭПО, мЕд/мл	16,6 ± 1,7	44 ± 12	12 ± 2,0	23,5 ± 2,5	720 ± 68	16 ± 3,0
Билирубин, мкмоль/л	23 ± 5,3	28,7 ± 3,5	59,8 ± 6,9	64,9 ± 18	71,1 ± 13	86,8 ± 13

в табл. 4, несмотря на внутриутробные трансфузии эритроцитарной массы, перед следующей трансфузией в результате продолжающегося гемолиза наблюдается уменьшение ЛЖСС и ОЖСС, ЭПО и увеличивается уровень СЖ, ферритина, КНТ.

На основании изучения обмена железа и концентрации ЭПО у детей, страдающих ГБ, нами оценена реакция эритропоэтической активности костного мозга новорожденного в ответ на анемию (табл. 5). В отечественной литературе такие сведения отсутствуют.

Из данных, представленных в табл. 5, следует, что в группе детей, перенесших ВПК, имел место высокий КНТ и уровень ферритина, что, по-видимому, связано с гемолизом как собственных, так и перелитых донорских эритроцитов циркулирующими антителами, которые продолжают сохраняться в крови ребенка более месяца после рождения.

При изучении уровня ЭПО выявлены признаки подавления собственной эритропоэтической активности у новорожденных с тяжелым течением желтушной формы ГБ, перенесших ВПК (резкое снижение ЭПО с 720 ± 68 до 16 ± 3 мЕд/мл). У детей со среднетяжелым течением такого феномена не наблюдалось, у них концентрация ЭПО была выше, чем у новорожденных, не получавших ВПК ($23,5 \pm 2,5$ и $12 \pm 2,0$ мЕд/мл, соответственно).

Понимание патогенеза ГБПиН невозможно без изучения влияния на состояние костного мозга новорожденного как ВПК, так и самого заболевания непосредственно. Изучение морфологии нейтрофилов выявило регенеративный сдвиг влево у новорожденных с тяжелыми формами заболевания. У детей 4–5-й групп отмечалось не только увеличение количества молодых форм (палочкоядерных, юных), но и появление миелоцитов и промиелоцитов, особенно в первые дни жизни, что, на наш взгляд, свидетельствовало о раздражающем влиянием гипоксии на белый росток крови. О компенсаторном усилении эритропоэза в период внутриутробной жизни в ответ на анемию за счет повышения деятельности костного мозга и очагов экстрамедуллярного кроветворения свидетельствовало наличие ядерных форм эритроцитов

(эритробластов и нормобластов) в количестве 10–240 на 100 лейкоцитов сразу после родов в пуповинной крови 64,9% детей с ГБ.

Выводы

Таким образом, в генезе резус-сенсibilизации ведущая роль принадлежит антителам IgG1 и IgG3, обладающим различной функциональной активностью: IgG1 опосредует фагоцитоз D-положительных эритроцитов, IgG3 вызывает их цитолиз. Тяжелые формы ГБ обусловлены запуском обоих механизмов патогенеза. При этом более быстрое и раннее проникновение резус-антител через плаценту и появление их в плодном кровотоке происходит за счет IgG1 в связи с его низкой молекулярной массой.

Тяжелые формы заболевания ассоциируются с увеличением запасов железа в организме плода вследствие гемолиза эритроцитов, а также с повышением уровня ЭПО за счет экстракренальной его продукции в печени, легких и селезенке, вызванной тяжелой гипоксией плода. Антитела также повреждают предшественников эритроцитов в костном мозге. В ответ на анемию и гипоксию у новорожденного с ГБ возникает компенсаторное усиление деятельности костного мозга и очагов экстрамедуллярного кроветворения. Антитела продолжают циркулировать в крови ребенка в течение месяца после рождения, что обуславливает гемолиз как собственных, так и перелитых донорских эритроцитов.

На основании изучения патогенеза ГБПиН мы смогли уточнить тактику обследования и лечения пациенток с резус-сенсibilизацией. В качестве диагностических мероприятий, помимо общепринятых, в алгоритм обследования следует включить: определение подклассов анти-D антител в сыворотке матери, а также изучение показателей гемопоэза в пуповинной крови плода, взятой путем кордоцентеза. Методом выбора при лечении ГБП следует считать ВПК, которое показано при снижении показателя гематокрита ниже гестационной нормы на 15%. ВПК производят в сроки от 24-й до 34-й недели беременности.

Литература

1. Баранов А.А., Володин Н.Н., Самсыгина Г.А. Рациональная фармакотерапия детских болезней. – М.: Литтерра, 2007.
2. Радзинский В.Е., Оразмурадова А.А. Ранние сроки беременности. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 436 с.
3. Савельева Г.М., Караганова Е.Я., Курцер М.А. Некоторые актуальные вопросы акушерства // Акуш. и гин. – 2006. – №1. – С. 3–7.
4. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. – М.: Трида-Х, 2004. – 191 с.
5. Coghlan G., Moulds M., Nylen E., Zelinski T. Molecular basis of the LOC (Rh55) antigen // Transfusion. – 2006. – V.46(10). – P. 1689–92.
6. Debbia M., Brossard Y., Lambin P. Measurement of the affinity of anti-D in the serum of immunized mothers and in immunoglobulin preparations with unlabeled antibodies // Transfusion. – 2005. – V.45(6). – P. 975–983.
7. Eder A.F. Update on HDFN: new information on long-standing controversies // Immunohematol. – 2006. – V.22(4). – P. 188–195.
8. Nielsen L.K., Norderhaug L., Sandlie I., Dziegiel M.H. In vitro functional test of two subclasses of an anti-RhD antibody produced by transient expression in COS cells // APMIS. – 2006. – V.114 (5). – P. 345–351.
9. Dallacasa P., Ancora G., Miniero R., Gavella B. et al. Erythropoietin course in newborns with Rh hemolytic disease transfused and not transfused in utero // Pediatr. Res. – 1996. – № 8. – V.40. – P.357–60.
10. Millard D.D., Gidding S.S., Socol M.L., MacGregor S.N., Dooley S.L. et al. Effects of intravascular, intrauterine transfusion on prenatal and postnatal hemolysis and erythropoiesis in severe fetal isoimmunisation // J. Pediatr. – 1990. – №9. – V.117. – P. 447–54.
11. Оловникова Н.И., Дерюгина Е.И. Иммуноглобулин G – моноклональный человеческий антирезус для профилактики резус-несовместимости // Гематология. – 1993. – №7. – С.3–7.
12. Kumpel B.M., De Haas M., Koene H.R., Van De Winkel J.G., Goodrick M.J. Clearance of red cells by monoclonal IgG3 anti-D in vivo is affected by the VF polymorphism of Fcγ3R (CD16) // Clin. Exp. Immunol. – 2003. – V.132(1). – P. 81–86.
13. Lawlor G.J., Fisher T.J., Adelman D.C. Manual, Allergy and Immunology. – Boston, New York, Toronto, London, 1995.
14. Lubenko A., Contreras M., Rodeck C.H. Transplacental IgG subclass concentrations in pregnancies at risk of haemolytic disease of the newborn // Vox Sanguinis. – 1994. – V.67. – P. 291–298.
15. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Клиническое применение эритропоэтина // Педиатрия. – 1997. – №4. – С.83.

ИЗ ЖИЗНИ УНИВЕРСИТЕТА

Учебники и монографии

Савельева Г.М., Шалина Р.И., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Курцер М.А. Акушерство: Учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 656 с.

Савельева Галина Михайловна – академик РАМН, доктор медицинских наук, заслуженный деятель наук РФ, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета РГМУ

Шалина Раиса Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета РГМУ

Сичинава Лали Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета РГМУ

Панина Ольга Борисовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова

Курцер Марк Аркадьевич – доктор медицинских наук, профессор, главный врач Центра планирования семьи и репродукции ДЗ г.Москвы

Учебник создан ведущими специалистами страны – сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава и факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова.

Наряду с основополагающими принципами классического акушерства в учебнике представлены современные достижения в отношении ведения беременности и родов, связанные с внедрением новых медицинских технологий. Расширено представление о патогенезе, диагностике и терапии основных осложнений беременности, родов и послеродового периода. Особое внимание уделено эмбриогенезу, пренатальной диагностике врожденных заболеваний плода. Отражены современные аспекты планирования семьи, вспомогательных репродуктивных технологий. Издание предназначено для студентов медицинских вузов, ординаторов, аспирантов и врачей.