Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Цхай В.Б.

Реферат

«Изосерологическая несовместимость крови матери и плода. Rh-конфликт»

Выполнил:

Ординатор 1-го года обучения Докторова О.И.

Проверил: асс. Коновалов В.Н,

Красноярск 2023г

Содержание:

1. Введение
2. Этиология и патогенез резус-изоиммунизации
3. Диагностика резус-изоиммунизации
4. Профилактика резус-изоиммунизации
5. Тактика ведения родов при резус-изоиммунизации
6. Гемолитическая болезнь плода
7. Заключение
8. Список используемой литературы

Введение

Иммунологическая несовместимость матери и плода в настоящее время остается актуальной проблемой. Несмотря на значительные успехи в области перинатальной медицины, обусловленные использованием высокотехнологичных методов диагностики, адекватных смех лечения и своевременной профилактикой осложнений иммуноконфликтной беременности, гемолитическая болезнь плода тем не менее требует особого внимания и усовершенствования тактики ведения. Основной причиной гемолитической болезни пода и новорожденного является несовместимость матери и плода по резус-фактору. Около 15% людей европейской расы имеют отрицательный резус-фактор, аллоиммунизация против эритроцитарного D-антигена развивается у одной из 20-5 резус-отрицательных беременных, имеющих резус-положительного супруга. Согласно статистике, в Российской Федерации гемолитическая болезнь плода встречается в 2,5% случаев, и в последнее время не наблюдается уменьшение частоты развития данной патологии. Не имеет тенденции к снижению и частота резус-иммунизации, что приводит к достаточно высоким показателям перинатальной смертности доношенных и недоношенных новорожденных с гемолитической болезнью.

Резус-фактор (резус-фактор) является поверхностным антигеном эритроцитов. Термин «резус» был придуман после того, как он был впервые обнаружен у макак-резусов. Система группы крови Rh состоит из нескольких антигенов (более 50), но D, C, c, E и e являются наиболее часто идентифицируемыми антигенами. Антиген D в основном ответственен за резус-конфликт из-за его высокой иммуногенности. Человек может быть резус-положительным или резус-отрицательным в зависимости от наличия или отсутствия антигена D на поверхности эритроцитов соответственно.

Резус-гемолитическая болезнь, также известная как резус-несовместимость, представляет собой состояние, которое возникает, когда женщина с резус-отрицательной группой крови подвергается воздействию резус-положительных клеток крови, что приводит к выработке анти-D-антител в процессе, называемом изоиммунизацией. После этой сенсибилизации эти материнские аллоантитела (иммуноглобулины IgG) могут сохраняться на всю жизнь и свободно перемещаться через плаценту в кровоток плода во время последующих беременностей, где они приводят к разрушению эритроцитов плода после образования комплексов антиген-антитело с их поверхностным D-антигеном. Это приводит к аллоиммунной гемолитической анемии у плода, известной как фетальный эритробластоз. Тяжесть заболевания во многом зависит от количества иммуноглобулинов, срока беременности и ферментативной активности плода.

По этим причинам вопрос изучения проблемы диагностики и профилактики резус-изоиммунизации остается актуальным.

Этиология и патогенез резус-изоиммунизации

Резус-изоиммунизация, в основном, развивается при несовместимости крови матери и плода по антигену RhD. Также ГБП может развиться при несовместимости крови матери и плода по антигенам С, с, E, e. ГБПиН по групповой несовместимости развивается при 0(I) группе крови у матери и чаще — при А(II) группе или реже — B(III) группе крови у плода, что обусловлено более высоким титром анти-А антител по сравнению с титром анти-В-антител и большей активностью антигена А. Кроме того, существует большое число других антигенов, которые относятся к редко встречающимся; Келл—Челлано, Duffy Kidd, MNSs, Рр, Лютеран и другие.

К развитию ГБН по Rh-фактору приводит предшествующая настоящей беременности сенсибилизация Rh-отрицательной матери к резус-D-антигену. При попадании антигенположительных эритроцитов плода в кровоток антигенотрицательной матери в её организме вырабатываются антирезусные антитела. Если они относятся к IgG, то трансплацентарно переходят в кровоток плода, связываются с антигенположительными эритроцитами, вызывая их гемолиз. При наличии у матери группы крови 0(I), отрицательного Rh-фактора и предшествующей сенсибилизации к резус-D-антигену, а у ребёнка — группы крови А(II) и положительного Rh-фактора, развивается конфликт по системе АВ0, но не исключено появление двойного конфликта, т.е. по Rh-фактору и системе АВ0. ГБПиН по групповой несовместимости встречается довольно редко, так как оболочки и околоплодные воды обладают способностью концентрировать материнские групповые антитела в большей мере, чем Rh-антитела. Следует отметить, что клинические проявления заболевания при групповой несовместимости могут возникать уже при первой беременности (в отличие от ГБПиН при Rh-конфликте). Это объясняется тем, что в крови матери содержатся нормальные изоаглютинины α и β, проникновение которых в организм плода вызывает разрушение его эритроцитов. Имеет значение и так называемая иммунологическая толерантность к резус-фактору: у «резус-отрицательных женщин», родившихся от «резус-положительных матерей», редко бывает изоиммунизация при беременности «резус-положительным плодом».

Сенсибилизация может наступать после искусственного и самопроизвольного аборта, внематочной беременности. Наиболее часто трансплацентарная трансфузия наблюдается во время родов, особенно при оперативных вмешательствах (ручное отделение плаценты, кесарево сечение).

В процессе беременности резус-иммунизации способствуют преэклампсия, угроза прерывания беременности, преждевременная отслойка плаценты, экстрагенитальная патология, проведение инвазивных процедур - биопсии хориона, амниоцентеза, кордоцентеза. Это связано с тем, что при данных состояниях нарушается целостность ворсин хориона, вследствие чего происходит попадание эритроцитов плода в кровоток матери.

Вероятность появления антител у матери зависит от: генотипа плода; иммуногенности антигена; объема трансплацентарного кровотечения (ТПК); иммунологической способности матери к продуцированию антител. У 30–35% резус-отрицательных лиц нет реакции на резус-положительный антиген, поэтому иммунизации не происходит, что связано с контролем этих процессов на генетическом уровне.

Первым этапом иммунного ответа матери является выработка IgM антител, обладающих высокой молекулярной массой и не проходящих через плацентарный барьер в кровоток плода.

Следующими этапами развития изоиммунизации является образование IgG антител, обладающих низкой молекулярной массой и свободно проникающих в кровоток плода от матери через плацентарный барьер, в том числе подклассов иммуноглобулина G1 и G3, которые активно взаимодействуют с Fc-рецепторами (FcR) лимфоцитов и макрофагов, играющих важную роль в гемолизе эритроцитов плода.

При 1-й беременности ГБП встречается редко, так как попадание эритроцитов плода в кровоток матери происходит в основном на поздних сроках беременности или во время родов, и первичный иммунный ответ не успевает сформироваться. ГБП при 1-й беременности может быть следствием уже имевшей место изоиммунизации, например, при введении резус-отрицательной женщине компонентов резус-положительной крови в анамнезе.

При последующих беременностях попадание эритроцитов плода в кровоток матери вызывает быстрый иммунный ответ, IgG антитела проникают к плоду, развиваются гемолиз, анемия, активизация очагов экстрамедуллярного кроветворения и гепатоспленомегалия. Вследствие «перегрузки» клеток печени железом и продуктами распада глобина нарушается ее белковая синтетическая функция, что приводит к гипопротеинемии, гипоальбуминемии, а в последующем - к усилению проницаемости стенок сосудов. На фоне прогрессирующей анемии развивается гипоксемия, обуславливающая у плода гипердинамический тип кровообращения, с постепенным формированием сердечной недостаточности и портальной гипертензии, способствующей дальнейшему увеличению размеров печени и возникновению анасарки. Так развивается тяжелая анемия с водянкой плода. При отсутствии проведения внутриутробного лечения может произойти антенатальная гибель плода. Легкая анемия обусловлена более поздним началом гемолиза эритроцитов плода незадолго до родов или сразу после рождения ребенка.

Диагностика резус-изоиммунизации

Сбор жалоб и анамнеза не является специфическим для диагностики резус-конфликта. Тем не менее, важно уточнить у беременной (или из обменной карты) группу крови и резус-фактор биологического отца ребенка , а также анамнестические данные позволяющие выявить факторы риска развития данной патологии.

Основными факторами являются:

- переливание крови без учета резус-принадлежности женщинам с резус-отрицательной кровью;

- роды, медицинские аборты, внематочная беременность у женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови;

- инвазивные диагностические и лечебные вмешательства (биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез, серкляж, редукция числа эмбрионов при многоплодии, поворот плода на головку при тазовом предлежании);

- кровотечения во время беременности;

- внутриутробная гибель плода при данной беременности;

- абдоминальные травмы.

Однако основная роль в диагностике резус-изоиммунизации и ГБП отводится лабораторным и инструментальными методам исследования.

**Оценку титра антител** необходимо проводить всем беременным с резус-отрицательной кровью. Ранее рекомендовали проводить исследование на титр антител один раз в месяц. В связи с утверждением в 2020 г. новых клинических рекомендаций «Резус-изоиммунизация. Гемолитическая болезнь плода» необходимо направлять резус-отрицательную беременную пациентку на определение антирезусных антител при постановке на учёт в женской консультации, затем при отсутствии антител в 18 нед беременности и в 28 нед беременности. На сроке 28 нед беременности проводится профилактика резус-изоиммунизации. Если профилактика резус-изоиммунизации проводится позже 28 нед, то анти-Rh-антитела следует определять перед введением антирезусного иммуноглобулина. Более частое определение анти-Rh-антител нецелесообразно. Также необходимо определить резус-фактор мужа/партнёра. При резус-отрицательной принадлежности крови мужа/партнёра определение антирезусных антител не проводится. При неизвестной или резус-положительной принадлежности крови мужа/партнёра желательно провести неинвазивное определение резус-фактора плода по циркулирующим в крови матери внеклеточным фрагментам плодовой ДНК, которое имеет чувствительность и специфичность 98–100%. Это исследование проводится на сроке 12 нед во время проведения первого пренатального скрининга. При резус-отрицательной принадлежности крови у плода определение антирезусных антител в крови матери не проводится. При отсутствии возможности определения резус-генотипа плода беременность наблюдается как беременность резус-положительным плодом.

Методика выполнения изосерологического исследования включает в себя выявление аллоантител в непрямом антиглобулиновом тесте с идентификацией антиэритроцитарных антител с помощью стандартной панели эритроцитов. Об уровне иммунизации пациентки судят по титру антител, соответствующему наибольшему разведению сыворотки, при котором она ещё способна агглютинировать резус-положительные эритроциты. Однако определение титра антител не позволяет достоверно установить наличие и степень тяжести ГБП.

**Метод ультразвукового исследования (УЗИ)** широко применяется для диагностики ГБП. Определяется толщина плаценты, количество околоплодных вод, размеры печени и селезёнки (степень гепато- и спленомегалии) и доплерометрические показатели кровотока плода (в аорте, вене и артериях пуповины). Важно соотносить эти показатели с гестационной нормой. Выявление по данным УЗИ гидроперикарда, гидроторакса, отёка подкожной клетчатки головы, туловища и конечностей плода (проявлений асцита и анасарки) свидетельствует о крайне тяжёлом течении заболевания.

**Доплерометрическое исследование** позволяет определить максимальную систолическую скорость кровотока в средней мозговой артерии (МСС СМА) плода и занимает ведущее место среди неинвазивных методов диагностики анемии у плода, страдающего ГБП, начиная с конца II и на протяжении III триместра беременности. Однако после 35-й недели беременности его диагностическая значимость несколько снижается, и комплексная оценка состояния плода должна включать результаты УЗ-фетометрии и кардиотокографии (КТГ). Увеличение максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии с высокой чувствительностью и специфичностью свидетельствует о развитии у плода гипердинамического типа кровообращения, а повышение значений этого показателя более 1,5 МОМ характерно для выраженной анемии (уровень доказательности 1b). Использование показателя МСС СМА позволяет значительно снизить инвазивные вмешательства с целью диагностики и определения степени тяжести ГБП, а также полностью заменяет исследование оптической плотности билирубина в околоплодных водах, полученных путём амниоцентеза, широко применявшееся ранее и имеющее в настоящее время лишь историческое значение.

**Тактика ведения беременных с резус-сенсибилизацией в зависимости от полученных показателей МСС СМА:**

* Если значения МСС СМА находятся в зоне «С», показано повторное доплерометрическое исследование через 2 нед.
* При отсутствии повышения МСС СМА до показателей зоны «А» на сроке беременности 38 нед и более проводится родоразрешение в зависимости от акушерской ситуации. Начиная с 36-й недели беременности один раз в неделю выполняется КТГ, доплерометрическая оценка кровотока в артерии пуповины и средней мозговой артерии.
* При величине МСС СМА, соответствующей зоне «В», доплерометрию необходимо повторить через 7 дней. При наличии отягощённого акушерского анамнеза (гибель плода) промежуток может быть сокращён до 3 дней.
* При величине МСС СМА, соответствующей зоне «А» и указывающей на высокую вероятность развития тяжёлой анемии у плода, показано проведение вмешательства, вид которого зависит от срока беременности и возможности выполнения кордоцентеза с последующим внутриматочным внутрисосудистым переливанием крови плоду.

Доплерометрия может проводиться амбулаторно в условиях консультативного отделения, имеющего возможность выполнения диагностических и лечебных внутриматочных инвазивных вмешательств. Развитие тяжёлых форм ГБП и/или возникновение различных осложнений при проведении лечебно-диагностических инвазивных вмешательств может потребовать досрочного экстренного родоразрешения и оказания специализированной неонатальной помощи, что возможно лишь в учреждениях 3-го уровня.

**Кордоцентез** является самым информативным среди инвазивных методов оценки состояния плода при гемолитической болезни. Показания к проведению кордоцентеза: • отягощённый акушерский анамнез,

• титр антител более 1:16,

• ультразвуковые признаки ГБП,

• величина МСС СМА плода, соответствующая зоне «А».

Противопоказаниями к выполнению кордоцентеза следует считать: угрозу прерывания беременности, выраженные нарушения свёртывающей системы крови у матери. Не являются абсолютными противопоказаниями к проведению кордоцентеза, но увеличивают риск развития осложнений: расположение плаценты на передней стенке матки, наличие рубца (или рубцов) на матке, перенесённая лапаротомия, спаечный процесс в брюшной полости. Проведение кордоцентеза возможно при сроках беременности от 20 до 32 нед. При необходимости процедура выполняется неоднократно. Кордоцентез осуществляется под эхографическим контролем с применением пункционного адаптера. С помощью УЗИ определяется оптимальное место для пункции таким образом, чтобы траектория движения иглы по возможности не проходила через плацентарную ткань и не затрагивала частей плода, а вена являлась близлежащим к датчику сосудом пуповины. После соответствующей обработки передней брюшной стенки первой иглой (18G длиной 15 см) через пункционный адаптер выполняется амниоцентез. После извлечения мандрена шприцем аспирируется необходимое количество околоплодной жидкости для последующего анализа. Через просвет первой иглы в амниотическую полость вводится вторая игла (20G длиной 25 см) для непосредственного выполнения пункции вены пуповины. Конец иглы подводится к вене в проекции её наибольшего диаметра, затем под контролем УЗИ резким движением осуществляется пункция сосуда с введением конца иглы в его просвет. Далее подсоединяется гепаринизированный шприц объёмом 1–2 мл, извлекается кровь плода (не более 2 мл), после чего иглы медленно удаляются из полости матки. Кордоцентез и последующее исследование крови плода является прямым диагностическим методом оценки всех видов клинических и биохимических показателей.

Исследование крови плода, полученной при кордоцентезе, включает определение:

• группы крови,

• резус-принадлежности,

• уровней гемоглобина и гематокрита,

• показателей КОС,

• параметров обмена железа,

• концентрации билирубина,

• пробы Кумбса.

Исследование крови плода позволяет диагностировать ГБП в 100% случаев и оценить степень тяжести заболевания. Несмотря на высочайшую информативность кордоцентеза, эта процедура сопряжена с инвазией и, следовательно, не может быть лишена осложнений. Наиболее частыми осложнениями кордоцентеза являются:

• кровотечение из вены пуповины,

• брадикардия,

• отслойка плаценты,

• хорионамнионит,

• перинатальная гибель плода.

Осложнения кордоцентеза возникают в 0,1–40% наблюдений. Однако эти цифры несопоставимы с теми потенциальными потерями, обусловленными тяжестью состояния плодов, страдающих ГБП, которые могли бы произойти при отказе от кордоцентеза и последующего внутриутробного переливания крови или невозможности проведения этих процедур

Профилактика резус-изоиммунизации

Профилактика резус-конфликта складывается из двух аспектов, неспецифического и специфического.

К неспецифической профилактике относятся: сохранение первой и последующих беременностей у женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови; предотвращение переливания пациенткам любых препаратов компонентов донорской крови без учета резус-принадлежности крови донора; информировать пациенток с резус-изоиммунизацией и ГБП/ГБН в анамнезе о возможности подбора и селективного переноса эмбрионов с резус-отрицательным генотипом в программе преимплантационного генетического тестирования вспомогательных репродуктивных технологий.

Специфическая же профилактика делится на антенатальную и постнатальную, а так же проводится только у пациенток с отрицательным уровнем антирезусных антител, поскольку их наличие является абсолютным противопоказанием для введения человеческого антирезусного иммуноглобулина.

Антенатальная профилактика проводиться в 28 недель и заключается во внутримышечном введении одной дозы анти-Rh(D)- иммуноглобулина (1250-1500 МЕ - 250-300 мкг). Если профилактика не была проведена в 28 недель, она показана в ближайшее возможное время при любом сроке беременности при условии отсутствия анти-Rh-антител.

Если беременной женщине проводились инвазивные диагностические и лечебные вмешательства и у нее отсутствует резус-изоиммунизация, ей 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.

Так же обязательным является введение анти-Rh(D)-иммуноглобулина при неудачном завершении беременности: инструментальном прерывании беременности в конце I триместра; самопроизвольном и медицинском прерывании беременности во II триместре; антенатальной гибели плода.

Постнатальная профилактика проводится после определения основных групп по системе AB0 и антигена D системы резус у новорожденного и установления факта резус-положительной принадлежности крови новорожденного. Специфическая профилактика в данной ситуации проводится следующим образом: внутримышечное введение антирезусного иммуноглобулина человека в дозе 1500 ME (300 мкг) сразу после получения результатов исследования крови ребенка, и желательно не позже, чем через 72 часа после родоразрешения (предпочтительно в течение первых двух часов). Однако, если по каким-либо причинам профилактика была не проведена, возможно введение aнти-Rh(D)-иммуноглобулина в период до 10 суток послеродового периода.

Также важно помнить, что при отслойке плаценты, ручном обследовании послеродовой матки и операции кесарева сечения, сопровождающейся повышенной кровопотерей, женщине с резус-изоиммунизацией и отрицательным титром антирезусных антител необходимо ввести двойную дозу человеческого антирзусного иммуноглобулина.

Оценка эффективности профилактики резус-изоиммунизации проводится через 6-12 месяцев после родов путем определения в крови женщины анти-Rh-антител и их титра. Отсутствие антител указывает на эффективность проведенной профилактики резус-изоиммунизации, вероятность развития которой при комбинированном антенатальном и постнатальном введении анти-Rh(D)-иммуноглобулина снижается приблизительно в 100 раз.

Тактика ведения родов при резус-изоиммунизации

При ГБП рекомендовано определять срок и метод родоразрешения индивидуально с учетом акушерского анамнеза, состояния плода и возможностей акушерской и неонатальной служб родовспомогательного учреждения.

При тяжелой анемии плода, отечной форме ГБП, а также после внутриутробного переливания плоду ЭМОЛТ предпочтительно оперативное родоразрешение, так как

кесарево сечение позволяет избежать дополнительной травматизации и гипоксии плода во время родов.

**Гемолитическая болезнь плода**

Формы ГБП по тяжести анемии и наличию водянки плода:

- умеренная анемия;

- тяжелая анемия;

- тяжелая анемия с водянкой плода.

Формы ГБП по уровню гемоглобина/гематокрита у плода:

- легкая анемия - дефицит гемоглобина до 20 г/л по сравнению со средними значениями для данного срока (Hb <0,84 Мом);

- умеренно тяжелая анемия – дефицит гемоглобина 20-70 г/л (Hb <0,65 Мом);

- тяжелая анемия - дефицит гемоглобина более 70 г/л (Hb <0,55 Мом).

Эффективных методов медикаментозной терапии резус-изоиммунизации и ГБП в настоящее время не существует. Поэтому лечение осуществляется только тяжелых форм ГБП и для этого применяется внутриутробное внутрисосудистое переливание плоду ЭМОЛТ.

ЭМОЛТ заготавливают из крови донора 0(1) Rh(-) и обеспечивают высокий гематокрит - 80-85 л/л, что позволяет сократить объемную нагрузку на фетоплацентарную циркуляцию. Скорость трансфузии устанавливают в пределах 2-4 мл/мин в зависимости от исходного фето-плацентарного объема. Конечный объем переливания ЭМОЛТ рассчитывается на основании фето-плацентарного объема при данном сроке беременности, величины исходного Ht (или Нb) и величины Ht (или Нb) ЭМОЛТ. Внутрисосудистое переливание ЭМОЛТ плоду позволяет повысить уровень гематокрита и гемоглобина до нормальных значений, что обеспечивает предотвращение развития или разрешение уже развившего отека плода.

Внутриутробные переливания могут проводиться многократно, последнее переливание обычно проводится в 32 недели беременности и массе плода 2000 г, однако в последние годы имеется тенденция в проведении переливаний в 35-36 недель беременности, что позволяет проводить родоразрешение при сроке 37 недель. Подобный подход уменьшает число осложнений, связанных с недоношенностью новорожденных. Перед проведением внутриутробного переливания крови плоду или при планировании родоразрешения до достижения срока 34 недели однократно проводится профилактика респираторного дистресс-синдрома по стандартной схеме.

Заключение

Резус-изоиммуизация и ГБП всегда остаются актуальной проблемой в акушерстве.

Поэтому следует помнить, что резус-антиген обнаруживают у эмбриона, начиная с 7-8 недель беременности. И для снижения перинатальной заболеваемости и смертности от ГБП следует выделять среди беременных группу риска и правильно осуществлять программу по анти-Rh-профилактике.

Еще в подростковом возрасте следует определять у всех девочек группу крови и Rh-принадлежность, чтобы Rh-отрицательные – женщины знали об опасности изоммунизации. И в случае искусственного или самопроизвольного аборта, а также других инвазивных процедур, связанных с беременностью, знали о необходимости введение анти-Rh-иммунноглобулина и нахождении под постоянным наблюдением у акушера-гинеколога.

Список использованной литературы

1. Клинические рекомендации «Резус-сенсибилизация. Гемолитическая болезнь плода» от 2020 г.
2. Акушерство : учебник / Савельева Г. М., Шалина Р. И., Сичинава Л. Г., Панина О. Б., Курцер М. А. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015.
3. Гемолитическая болезнь плода и новорождённого: диагностика, лечение, профилактика: учебное пособие / Н.Н. Володин [и др.]. — Москва: РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2020. — 92 с
4. Коноплянников А. Г., Тороповский А. Н., Викторов Д. А., Мякишева Ю. В., Бурганова Р. Ф., Соловьев А. В., Казакова А. В., Мариновская В. Б. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ПЛОДА И МАТЕРИ ПО РЕЗУС-ФАКТОРУ: МЕДИЦИНСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ЭКОНОМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ // Акушерство, гинекология и репродукция. 2021. №5. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskaya-nesovmestimost-ploda-i-materi-po-rezus-faktoru-meditsinskaya-znachimost-i-ekonomicheskiy-effekt-primeneniya
5. Sarwar A, Citla Sridhar D. Rh Hemolytic Disease. 2023 Mar 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 32809323.
6. Sandler SG, Sathiyamoorthy S. Laboratory methods for Rh immunoprophylaxis: a review. Immunohematology. 2010;26(3):92-103. PMID: 21214295.
7. Майл А.К., Аль-Хаттаби Г.Х. Гемолитическая болезнь новорожденных: обзор современных тенденций и перспектив. Педиатрическая Медицинская Медицина Ther . 2021; 12:491-498  
   https://doi.org/10.2147/PHMT.S327032
8. .Клинические лекции по акушерству / под ред. Ю. Э. Доброхотовой, О. В. Макарова - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017.