

Статья поступила в редакцию 25.10.2017 г.

Кравченко Е.Н., Ожерельева М.А., Куклина Л.В., Кропмаер К.П., Цыганкова О.Ю.  
Омский государственный медицинский университет,  
г. Омск, Россия

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ АЛГОРИТМА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С РЕЗУС-ИММУНИЗАЦИЕЙ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

**Цель исследования** – снижение перинатальной заболеваемости на основе разработки метода прогнозирования гемолитической болезни (ГБ), совершенствования алгоритма ведения пациенток с резус-иммунизацией.

**Материал и методы.** Основную группу I составили 42 беременных с резус-иммунизацией, группа сравнения I представлена 42 повторнородящими с резус-отрицательной принадлежностью крови. Основная группа I по признаку перинатального исхода была разделена на 3 подгруппы: первая подгруппа – новорожденные с ГБ тяжелой степени (n = 14), вторая подгруппа – новорожденные с ГБ средней степени тяжести (n = 11), третья подгруппа – дети с легкой степенью заболевания (n = 17). Тестировали пиковую систолическую скорость кровотока (ПССК) в средней мозговой артерии плода (СМА), трофобластический-β-1-гликопротеин (ТБГ); на основе полученных данных разработан комплексный подход к ведению беременных с резус-иммунизацией.

**Результаты.** Установлено, что значения ТБГ, превышающие референтные, ассоциированы с развитием гипербилирубинемии > 57 ммоль/л с чувствительностью 75,0 % (47,6-92,7 %) и специфичностью 91,0 % (81,5-96,6 %), снижением Hb < 153 г/л с чувствительностью 68 % и специфичностью – 86 %. Уровень ТБГ, превышающий 400000 нг/мл в сроке гестации 35 недель и более с чувствительностью 66,7 % (29,9-92,2 %) и специфичностью 92,2 % (81,1-97,8 %), прогнозирует гипербилирубинемия новорожденного средней и тяжелой степени.

**Заключение.** Определение ТБГ при резус-конфликтной беременности тестируемого в сроке гестации 35 недель и более является дополнительным критерием прогноза неблагоприятного перинатального исхода при резус-иммунизации. Комплексный подход к ведению беременных с резус-иммунизацией позволяет снизить число недоношенных новорожденных с гемолитической болезнью, количество детей, нуждающихся в наблюдении и лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

*КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:* трофобластический-β-1-гликопротеин; резус-конфликт;  
гемолитическая болезнь новорожденных.

**Kravchenko E.N., Ozherelieva M.A., Kuklina L.V., Kropmaer K.P., Tsygankova O.Yu.**  
Omsk State Medical University, Omsk, Russia

### PERFECTION OF THE ALGORITHM FOR MANAGING PREGNANT WOMEN WITH RHESUS IMMUNIZATION: DIAGNOSTIC ASPECTS

**Objective** – reduction of perinatal morbidity on the basis of the development of a method for predicting hemolytic disease (HD), improving the algorithm for managing patients with Rh-immunization.

**Material and methods.** The main group I was 42 pregnant with Rh-immunization, the comparison group I is represented by 42 miscarriages with Rh-negative blood accessory. The main group I on the basis of perinatal outcome was divided into 3 subgroups: the first subgroup – newborns with high severity HD (n = 14), the second subgroup – newborns with moderate HD severity (n = 11), the third subgroup of children with mild disease (n = 17). A peak systolic blood flow velocity (PSBFV) was measured in the middle cerebral artery of the fetus (MCA), trophoblastic-β-1-glycoprotein (TBG); on the basis of the data obtained, an integrated approach to the management of pregnant women with Rh-immunization was developed.

**Results.** It was established that the values of TBG higher than the reference values are associated with the development of hyperbilirubinemia  $> 57$  mmol/l with a sensitivity of 75.0 % (47.6-92.7 %) and a specificity of 91.0 % (81.5-96.6 %), decrease in HB  $< 153$  g/l with a sensitivity of 68 % and a specificity of 86 %. The level of TBG exceeding 400000 ng/ml at the gestational age of 35 weeks or more with a sensitivity of 66.7 % (29.9-92.2 %) and a specificity of 92.2 % (81.1-97.8 %) predicts hyperbilirubinemia newborn and moderate to severe.

**The conclusion.** The determination of TBG in a rhesus-conflict pregnancy tested at gestational age of 35 or more is an additional criterion for the prediction of an unfavorable perinatal outcome in rhesus immunization. An integrated approach to the management of pregnant women with rhesus immunization can reduce the number of preterm infants with hemolytic disease, the number of children in need of supervision and treatment in the intensive care unit.

**KEY WORDS:** *trophoblastic- $\beta$ -1-glycoprotein; Rhesus-conflict; hemolytic disease of newborns.*

**П**роблема резус-конфликтной беременности является значимой для Российской Федерации ввиду высокого риска перинатальной заболеваемости и смертности, материальных затрат на выхаживание недоношенных детей, составляющих группу риска по частоте интеллектуальной, физической неполноценности [1-3].

Неинвазивная пренатальная диагностика гемолитической болезни плода (ГБП) посредством доплеровского исследования пиковой систолической скорости кровотока (ПССК) зарекомендовала себя с 2000 года как альтернативный кордо- и амниоцентезу метод диагностики степени выраженности анемического синдрома у плода [4-8]. Однако техника определения ПССК требует высоких профессиональных навыков, соблюдения техники выполнения исследования (угол инсонации равный нулю, аппарат экспертного класса и т.д.) [1]. Необходимым является поиск дополнительных маркеров страдания плода при данной патологии, что является особенно значимым при сроке гестации 35 недель и более, когда чувствительность и специфичность метода тестирования пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (СМА) у плода в отношении прогнозирования анемического синдрома снижаются.

Изложенное выше явилось побудительным мотивом анализа дополнительных прогностических критериев степени тяжести гемолитической болезни плода.

**Цель исследования** — снижение перинатальной заболеваемости на основе разработки метода прогнозирования гемолитической болезни, усовершенствования алгоритма ведения пациенток с резус-иммунизацией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование на I этапе 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. Основную группу составили 42 беременных с клинической картиной резус-иммунизации, группа сравнения представлена 42 повторнородящи-

ми с резус-отрицательной принадлежностью крови. Основная группа I по признаку перинатального исхода (степени тяжести ГБ) была разделена на 3 подгруппы: первая подгруппа — новорожденные с ГБ тяжелой степени ( $n = 14$ ), вторая подгруппа — новорожденные с ГБ средней степени тяжести ( $n = 11$ ), третья подгруппа — дети с легкой степенью заболевания ( $n = 17$ ).

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. Критериями исключения из исследовательской группы были: тяжелая соматическая патология, многоплодная беременность, преэклампсия, ВУИ, врожденные пороки развития плода, миома матки больших размеров, наличие злокачественных новообразований, отказ женщины от участия в исследовании. Критериями включения в группу сравнения явились: паритет беременности равным 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. На II этапе исследования проведена апробация комплексного подхода ведения беременности у 19 беременных с резус-иммунизацией (основная группа II). Полученные результаты сравнили с группой, которую составили 23 беременных (группа сравнения II) с резус-иммунизацией.

Статистический анализ проводился с учетом требований к обработке медицинских количественных данных с использованием программ STATISTICA 8.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст женщин основной группы I составил 31,0 год (28,0-35,0), группы сравнения I — 30,0 лет (27,0-34,0). Особенностью анамнеза пациенток с гемолитической болезнью плода являются достоверно чаще встречающиеся заболевания сердечно-сосудистой системы (16,7 %), хронический эндометрит (33,3 %); угроза прерывания беременности (35,7 %). Выявлены статистически значимые различия паритета беременности и паритета родов у сравниваемых групп. Количество беременностей и количество родов было выше у беременных основной группы: 3,0 (2,0-4,0), 2,0 (2,0-3,0) соответственно, в сравнении с 2,0 (2,0-3,0) и 2,0 (1,0-2,0) в группе сравнения, уровень  $p < 0,05$ .

### Корреспонденцию адресовать:

КРОПМАЕР Кирилл Петрович,  
644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12,  
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.  
Тел.: 8 (3812) 23-02-93; +7-913-683-64-05.  
E-mail: kirillka75@mail.ru

При анализе полученных результатов исследования на себя обращает внимание распределение по показателям трофобластического бета-1-гликопротеина (ТБГ) беременных основной группы и группы сравнения. Выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,001$ ) уровня ТБГ между изучаемыми группами. У беременных группы сравнения I в 83,3 % случаев показатель находился в пределах референтных значений, верхняя граница нормы регистрировалась в 14,3 % наблюдений. Нормальное значение ТБГ у беременных основной группы I выявлено в 52,3 % случаев, нахождение показателя на уровне верхней границы нормы наблюдалось в 11,9 % случаев. Статистически значимые различия выявлены по признаку значения ТБГ, превышающего референтные значения для данного срока гестации. В основной группе I уровень ТБГ, находящийся выше границы нормы, был определен в 15 случаях (35,7 %), в группе сравнения I – лишь в 1 наблюдении (2,4 %):  $\chi^2 = 15,3$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,001$ . Таким образом, изучаемый пока-

затель достоверно чаще был выше нормы в основной группе.

Далее нас интересовало распределение и значение ТБГ в подгруппах основной группы. При статистическом анализе установлено, что различия между подгруппами,  $p < 0,05$  (ANOVA Краскела-Уоллиса), в сравнении с тяжелой и легкой степенью (критерий Манна-Уитни) статистически значимы,  $p < 0,05$ . Полученные результаты свидетельствуют о том, что в первой подгруппе основной группы значение указанного параметра были достоверно выше по сравнению с аналогичными результатами уровня ТБГ во второй и третьей подгруппах основной группы, а так же группы сравнения ( $p = 0,006$ ;  $p = 0,0004$ ;  $p = 0,0001$  соответственно).

Различия между подгруппами в сравнении с тяжелой и легкой степенью тяжести заболевания (критерий Манна-Уитни) статистически значимы,  $p < 0,05$ .

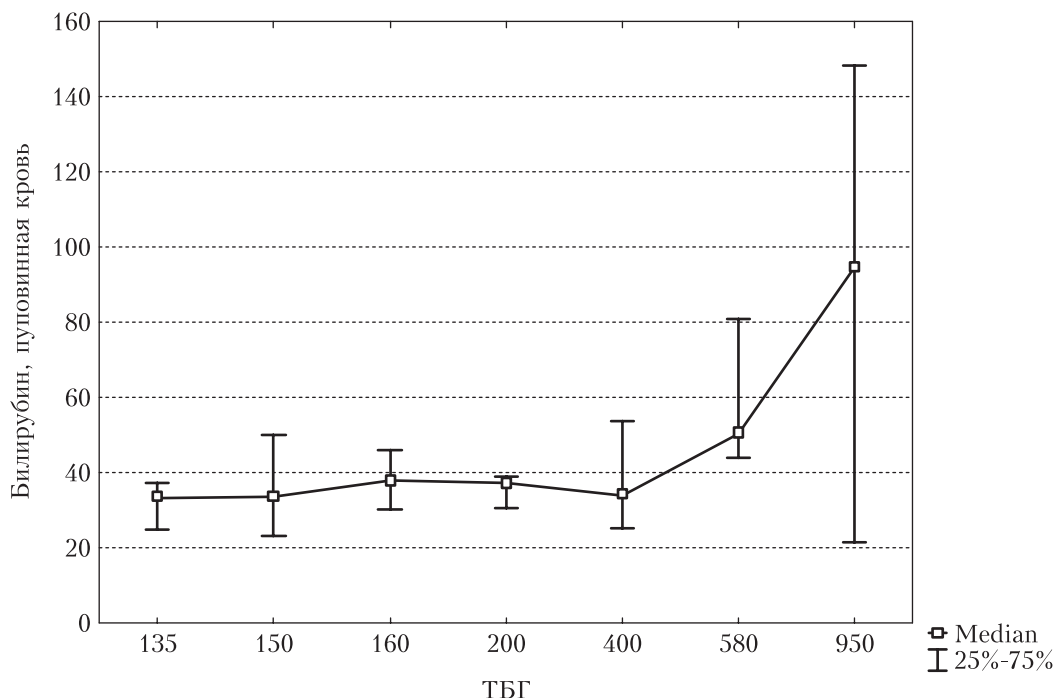
Проведен ROC-анализ предикторов ТБГ выше референтных значений. Установлено, что значения, пре-

Рисунок 1

Зависимость уровня билирубина крови новорожденного от концентрации ТБГ

Picture 1

Dependence of the level of newborn bilirubin on the concentration of TBG



**Сведения об авторах:**

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

ОЖЕРЕЛЬЕВА Мария Александровна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: ozhereleva-m@mail.ru

КУКЛИНА Лариса Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kuklinalara@mail.ru

КРОПМАЕР Кирилл Петрович, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kirillka75@mail.ru

ЦЫГАНКОВА Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: olts74@mail.ru

вышающие референтные, ассоциировано с развитием гипербилирубинемии  $> 57$  ммоль/л с чувствительностью 75,0 % (47,6-92,7 %) и специфичностью 91,0 % (81,5-96,6 %), снижением гемоглобина  $< 153$  г/л с чувствительностью 68 % и специфичностью 86 %.

Нами проанализирована зависимость динамики изменений гематологических показателей крови новорожденного от уровня ТБГ в сроке гестации 35 недель и более.

Наглядная зависимость динамики гематологических показателей от уровня ТБГ в сроке гестации 35 недель и более представлена на рисунках 1 и 2.

Проведен ROC-анализ ТГБ у женщин как вероятного предиктора ГБН по показателю уровня билирубина и эритроцитов крови новорожденного (табл. 1). С помощью построения ROC-кривой удалось показать, что независимая переменная ТГБ у беременных является статистически значимым предиктором повышения уровня билирубина и снижения содержания эритроцитов у плодов при развитии ГБН.

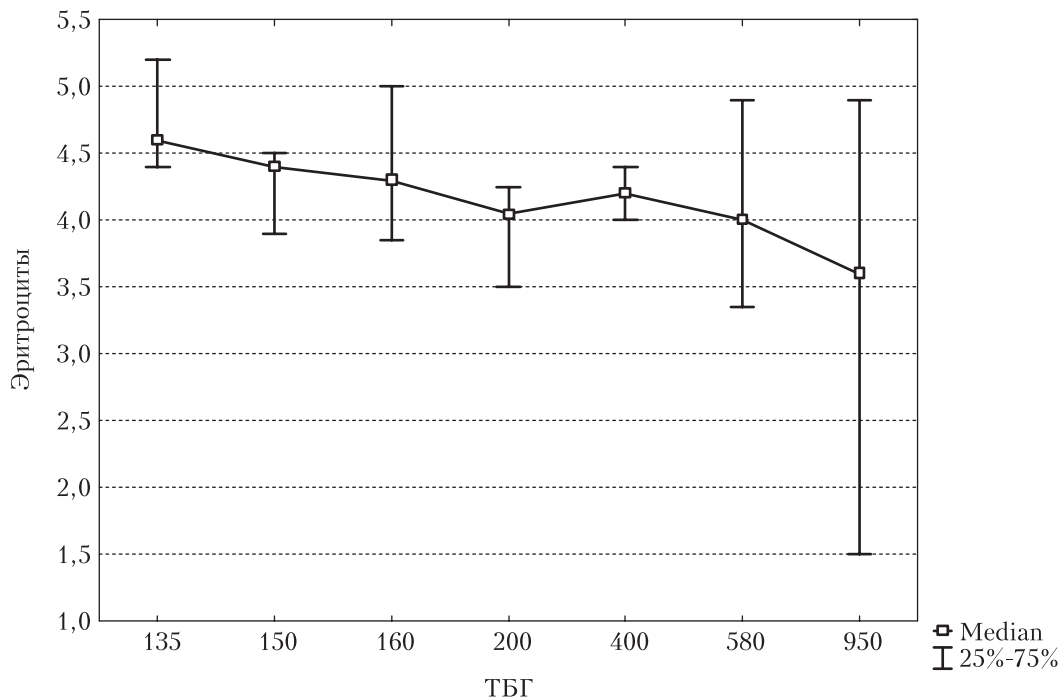
По данным логистической регрессии, найденный при ROC-анализе предиктор имел статистически значимое влияние на изменение уровня билирубина пуповинной крови и количества эритроцитов (табл. 2).

Таким образом, показатель ТБГ может быть использован как дополнительный прогностический критерий развития гемолитической болезни плода средней и тяжелой степени. Тестировать данный показатель целесообразно после 35 недель беременности. Значения ТБГ, превышающие 400000 нг/мл, свидетельствуют о развитии гипербилирубинемии плода, характерной для средней либо тяжелой гемолитической болезни, и в сроке гестации 35 недель и более являются ее дополнительным диагностическим критерием.

На основании полученных данных был разработан комплексный подход к ведению беременных с резус-отрицательной принадлежностью крови.

Тестирование признаков гемолитической болезни плода целесообразно начинать с 18-20 недель беременности. Кратность тестирования ПССК зависит от

**Рисунок 2**  
**Зависимость уровня эритроцитов крови новорожденного от концентрации ТБ**  
**Figure 2**  
**Dependence of blood erythrocyte levels of a newborn on the concentration of TBG**



#### Information about authors:

KRAVCHENKO Elena Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor, head of chair of obstetrics and gynecology of postdegree education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

OZHERELYEVA Maria Aleksandrovna, assistant, chair of obstetrics and gynecology of postdegree education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: ozhereleva-m@mail.ru

KUKLINA Larisa Vladimirovna, candidate of medical sciences, assistant, chair of obstetrics and gynecology of postdegree education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kuklinalara@mail.ru

KROPMAER Kirill Petrovich, candidate of medical sciences, assistant, chair of obstetrics and gynecology of postdegree education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kirillka75@mail.ru

TSYGANKOVA Olga Y., candidate of medical sciences, assistant, chair of obstetrics and gynecology of postdegree education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: olts74@mail.ru

величины показателя. При значениях ПССК в СМА, не превышающих показателя 1,3 МоМ до 35 недель – ультразвуковое (УЗ) исследование необходимо проводить один раз в 2 недели, после 35 недель – один раз в 7 дней, и тестирование ТБГ также 1 раз в 7 дней. При значениях 1,3 МоМ < ПССК < 1,5 МоМ тестирование ПССК осуществляется 1 раз в 7 дней до 35 недель, 1 раз в 3 дня после 35 недель беременности. ТБГ тестируется 1 раз в 3 дня после 35 недель беременности. При значениях ПССК более 1,5 МоМ ставится вопрос о досрочном родоразрешении либо пролонгировании беременности посредством проведения кордоцентеза и осуществлении внутриматочных внутрисосудистых переливаний плоду ЭМОЛТ. При значениях ТБГ, превышающих референтные при сроке гестации 35 недель и более, целесообразна постановка вопроса о досрочном родоразрешении.

Указанный алгоритм ведения беременных был внедрен в клиническую практику БУЗОО ГКПЦ в 2016 году. В соответствии с указанной методикой были проведены 19 беременных (основная группа II). Полученные результаты сравнили с группой, которую составили 23 беременных (группа сравнения II) с резус-иммунизацией. Всем пациенткам (n = 19) была проведена профилактика РДС плода. Средний срок родоразрешения беременных составил 36,0 недель (34,0-38,0). Мы получили статистически значимые различия по росту-весовым показателям новорожденных. Это важный фактор, определяющий адаптационные возможности новорожденных.

Проанализирован уровень заболеваемости гемолитической болезнью, количество недоношенных новорожденных, ОЗПК, число детей, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии за период с 2010 по 2016 года включительно. Следует отметить, что количество недоношенных новорожденных сократилось на 5 % по сравнению с 2015 годом. Число новорожденных, которым потребовалось наблюдение и лечение в условиях реанимации ГКПЦ, снизилось в 2 раза (n = 11) по сравнению с 2014-2015 годами (n = 36 и n = 31, соответственно) и явилось минимальным за период с 2010-2016 гг., за исключением 2012 года, когда данный показатель составил 21,9 %.

## ВЫВОДЫ:

1. Особенностью анамнеза пациенток с гемолитической болезнью плода является достоверно чаще встречающиеся заболевания сердечно-сосудистой системы (16,7 %), хронический эндометрит (33,3 %), угроза прерывания беременности (35,7 %).
2. Определение трофобластического бета-1-гликопротеида при резус-конфликтной беременности является дополнительным критерием прогноза неблагоприятного перинатального исхода при резус-иммунизации. Значения, превышающие референтные, ассоциированы с развитием гипербилирубинемии > 57 ммоль/л с чувствительностью 75,0 % (47,6-92,7 %) и специфичностью 91,0 % (81,5-96,6 %), снижением Нв < 153 г/л с чув-

**Таблица 1**  
**Количественные показатели ROC-анализа независимой переменной ТБГ у женщин как вероятного предиктора ГБН, по показателю уровня билирубина и эритроцитов у плодов**

**Table 1**  
**Quantitative indices of ROC analysis of the independent variable TGB in women as a probable predictor of HBN, in terms of the level of bilirubin and erythrocytes in fetuses**

Показатели	Зависимые переменные	
	Билирубин	Эритроциты
AUC (площадь под кривой), от.ед.	0,79	0,85
95% доверительный интервал	0,67-0,88	0,67-0,96
z-критерий	2,61	4,8
Уровень p	0,01	< 0,0001
Порог отсечения	> 400000	> 200000
Чувствительность, %	66,7 (29,9-92,2)	100,0 (59,0-100,0)
Специфичность, %	92,2 (81,1-97,8)	61,9 (38,4-81,9)

**Таблица 2**  
**Результаты логистической регрессии влияния независимой переменной ТБГ на уровень билирубина и эритроцитов**

**Table 2**  
**The results of the logistic regression of the influence of the independent variable TGB on the level of bilirubin and erythrocytes**

Показатели	Зависимые переменные (критический уровень, да/нет)	
	Билирубин	Эритроциты
$\chi^2$	25,6	15,9
p	< 0,0001	< 0,0001
Коэффициент модели	0,000005	0,000004
Константа модели	-3,81 (p < 0,0001)	-3,22 (p = 0,001)
Относительный риск (95% доверительный интервал)	1,0001 (1,0001-1,0006)	1,0001 (1,0001-1,0005)
Случаи корректной классификации, %	88,3	82,1

ствительностью 68 % и специфичностью 6 %. Уровень ТБГ, превышающий 400000 нг/мл в сроке гестации 35 недель и более с чувствительностью 66,7 % (29,9-92,2 %) и специфичностью 92,2 % (81,1-97,8 %), прогнозирует гипербилирубинемия новорожденного средней и тяжелой степени.

3. Комплексный подход к ведению беременных с резус-иммунизацией, включающий неинвазивную пренатальную диагностику резус-фактора плода, тестирование пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода, определение трофобластического бета-1-гликопротеина после 35 недель гестации, позволяет снизить число недоношенных новорожденных с гемолитической болезнью, количество детей, нуждающихся в наблюдении и лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, обоснованно решать вопрос о сроке родоразрешения.

Полученные результаты позволяют дать **практические рекомендации**:

1. Тестирование резус-фактора плода целесообразно в случаях резус-иммунизации у повторнородящих с впервые выявленной иммунизацией во время настоящей беременности, при указании на рождение резус-отрицательного ребенка.
2. При прогнозировании ГБН в сроке гестации 35 недель и более нецелесообразно ориентироваться исключительно на показатель пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода.
3. Тестирование признаков гемолитической болезни плода целесообразно начинать с 18-20 недель беременности. Кратность тестирования ПССК зависит от величины показателя. При значениях ПССК в СМА, не превышающих показателя 1,3 МоМ до 35 недель — УЗ исследование необходимо проводить один раз в 2 недели, после 35 недель — один раз в 7 дней, ТБГ тестируется после 35 недель беременности один раз в 7 дней. При значениях  $1,3 \text{ МоМ} < \text{ПССК} < 1,5 \text{ МоМ}$  тестирование ПССК осуществляется 1 раз в 7 дней до 35 недель беременности, 1 раз в 3 дня после 35 недель. ТБГ тестируется 1 раз в 3 дня после 35 недель беременности.
4. При значениях ПССК более 1,5 МоМ ставится вопрос о досрочном родоразрешении, либо пролонгировании беременности посредством проведения кордоцентеза и осуществления внутриматочных внутрисосудистых переливаний плоду ЭМОЛТ. При значениях ТБГ, превышающих 400000 нг/мл при сроке гестации 35 недель и более, целесообразна постановка вопроса о досрочном родоразрешении.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Ailamazyan EK, Pavlova NG. Isoimmunization during pregnancy. St. Petersburg: N-L, 2012. 27 p. Russian (Айламазян Э.К., Павлова Н.Г. Изоиммунизация при беременности. СПб.: Н-Л., 2012. 27 с.)
2. Kuvshinova LA, Shemyakina OO, Petrenko YuV. Hemolytic disease of the fetus and newborn. Clinical and practical aspects. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2010; 1(1): 34-40. Russian (Кувшинова Л.А., Шемякина О.О., Петренко Ю.В. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Клинико-практические аспекты // Детская медицина Северо-Запада. 2010. Т. 1, № 1. С. 34-40.)
3. Konoplyannikov AG. Fetal hemolytic disease in rhesus sensitization: current aspects of its diagnosis, treatment, and prevention. *Obstetrics and Gynecology*. 2005; 6: 63-68. Russian (Конопляников А.Г. Гемолитическая болезнь плода при резус-сенсбилизации: современные аспекты диагностики, лечения и профилактики // Акушерство и гинекология. 2005. № 6. С. 63-68.)
4. Moise KJ. Management of Rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2008; 112(1): 164-176.
5. Kravchenko EN, Ozherelyeva MA, Kuklina LV. A noninvasive method for the prediction of fetal hemolytic disease. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2017; 62(2): 39-44. Russian (Кравченко Е.Н., Ожерельева М.А., Куклина Л.В. Неинвазивный метод прогнозирования гемолитической болезни плода // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62, № 2. С. 39-44.)
6. Oepkes D et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(2): 156-164.
7. Moise KJ. Diagnosing hemolytic disease of the fetus — time to put the needles away? *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(2): 192-194.
8. Mari G et al. 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 Fetuses. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342(1): 9-14.

