

АНТИ-D-ИММУНОПРОФИЛАКТИКА

© Н. Г. Павлова

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург

■ В статье обсуждаются разработка и внедрение при беременности патогенетической анти-D-иммунопрофилактики за рубежом и в России, анализируется эффективность долгосрочных федеральных программ ее применения в развитых странах Европы и Америки, с позиций доказательной медицины рассматривается необходимость и экономическая целесообразность внедрения иммунопрофилактики на основе федеральных и муниципальных программ в России, приводятся показания к ее проведению, обсуждаются спорные вопросы.

■ **Ключевые слова:** Rh-изоиммунизация при беременности; анти-D-иммунопрофилактика; гемолитическая болезнь плода.

ANTI-D-IMMUNOPROPHYLAXIS

© N. G. Pavlova

D. O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg, Russia

■ The working out and introducing of anti-D-immunoprophylaxis program in the time of pregnancy in foreign countries and Russia are discussed, effectiveness of its long-term using on the base of the federal programs in developed European countries and America is analyzed; necessity and economic advisability of its introducing on the base of the federal and municipal programs in Russia from the evidence-based medicine point of view are considered, indications and arguable points of the program are discussed.

■ **Key words:** Rh-isoimmunization during pregnancy; anti-D-immunoprophylaxis, hemolytic disease of the fetus.

В настоящее время анти-D-иммунопрофилактика является наиболее распространенной и клинически значимой программой по специфической иммунопрофилактике во всем мире. Она начала проводиться в Германии и Австралии с 1967 года, а со следующего года — у пациенток группы риска в Великобритании. При этом с 1969 года она стала уже доступна в рутинной акушерско-гинекологической практике этих стран. В последние десятилетия в развитых странах Европы и Америки иммунопрофилактику получают все несенсибилизированные D-отрицательные женщины, родившие D-положительных детей.

Первый отечественный анти-D иммуноглобулин был получен в ИАГ АМН СССР (ныне НИИАГиР им. Д. О. Отта) уже в конце 60-х годов 20 века, а в начале 70-х З. Ф. Васильева (1972) обобщает данные о его применении у резус-отрицательных несенсибилизированных женщин, родивших резус-положительных детей [1]. Однако до настоящего времени федеральная программа иммунопрофилактики у несенсибилизированных женщин, имеющих беременность в резус-конфликтном браке, в России отсутствует.

Первое упоминание о том, что введенные извне антитела к конкретному антигену могут подавить собственный иммунный ответ, появилось около 100 лет назад. В 1950 году В. Chown (1954) и Н. Н. Gunson (1957) обнаружили в крови женщин, родивших новорожденных с анемией, D-положительные фетальные

клетки, появившиеся там в результате массивных плодово-материнских трансфузий [4,8]. Ученые предположили, что они являются причиной образования антител у D-отрицательной женщины.

В 1960 году две независимые группы исследователей в Великобритании и США предположили, что пассивное введение анти-D антител может предотвратить иммунизацию матери. R. Finn и соавторы (1961) предложили после родов ввести D-отрицательным женщинам, совместимым с плодом по системе АВ0, анти-D антитела [7]. Такой подход был апробирован, поскольку было известно, что D-изоиммунизация и гемолитическая болезнь у новорожденных возникают реже при несовместимости крови плода и матери по системе АВ0. Однако исследования, проведенные позднее, показали, что введение D-отрицательным родильницам анти-D иммуноглобулина класса М усиливало иммунизацию, а не подавляло ее.

Существенно лучший результат был достигнут при введении родильницам анти-D иммуноглобулина класса G. Эффект выражался в уменьшении содержания в крови матери D-положительных клеток плода. Успешные клинические испытания анти-D иммунопрофилактики у несенсибилизированных D-отрицательных женщин, родивших D-положительных детей, дали основание для широкого внедрения анти-D-иммунопрофилактики в клиническую практику как эффективной меры по предотвращению аллоиммунизации к D-антигену эритроцитов.

Эффективность от внедрения этой программы можно проследить на примере полувекового ее применения в таких государствах как Великобритания или Канада. Около 50 лет назад в Англии и Уэльсе наблюдалось около 1000 смертей новорожденных от гемолитической болезни, т.е. примерно 150 на 100 000 родов. В Канаде в 40-е годы 20 века с гемолитической болезнью было связано 10% перинатальной смертности. При этом 40% детей, родившихся с проявлениями этого заболевания, умирало. Внедрение заменных переливаний крови новорожденным, досрочное родоразрешение, внутриутробные трансфузии привели к 10-кратному снижению перинатальных потерь. В Великобритании и Уэльсе после внедрения программы анти-D-иммунопрофилактики в 1977–1992 годы смертность от гемолитической болезни снизилась в 10 раз — с 18,4 до 1,3 на 100 000 родившихся живыми. Количество иммунизированных женщин также уменьшилось, но в меньшей степени. В основном, это связывали с нарушениями рекомендаций по проведению иммунопрофилактики. Было отмечено, что антенатальная профилактика проводилась не во всех случаях, когда она была желательной. Важным итогом анализа явился тот факт, что за этот же период времени смертность в связи с изоиммунизацией по другим антигенам (главным образом анти-с и анти-К), профилактика иммунизации к которым была невозможной, оставалась постоянной и составляла примерно 3,6 на 100 000 родившихся [2, 9].

Поскольку для инициации иммунного ответа достаточно всего 0,1 мл эритроцитов, то существует высокая вероятность появления анти-D перед родами уже при первой физиологической беременности. Эти антитела появляются как результат повторных, увеличивающихся к концу беременности, плодово-материнских трансфузий. При этом в исследованиях J. C. Woodrow и соавторов (1965) было установлено, что у трети беременных наиболее значительные плодово-материнские трансфузии наблюдаются во время родоразрешения, а сенсibilизация нарастает с увеличением объема этих трансфузий [14].

До настоящего времени не установлен точный механизм, благодаря которому введенный извне анти-D-иммуноглобулин угнетает специфический иммунный ответ. Наиболее вероятным считается тот, который реализуется путем ингибирования специфических В-клеток за счет перекрестного связывания гетерологических рецепторов. При этом не исключаются и другие механизмы действия иммунопрофилактики.

В рандомизированных исследованиях были апробированы разные режимы проведения анте-

натальной иммунопрофилактики и разные объемы вводимого препарата. Так, его вводили по 250, 500 и 1500 у.е. (300 мкг) однократно и двукратно в 28 и 34 недели беременности. В последующем проводилось сопоставление эффективности этих режимов профилактики. В процессе анализа было доказано, что по эффективности двукратная антенатальная профилактика не отличается от однократной, проведенной только в 28 недель [15].

Считают, что адекватная доза анти-D-иммуноглобулина, введенная в 28 недель беременности предотвращает 90% сенсibilизации, возникающей в родах как результат плодово-материнских трансфузий после этого срока беременности. При этом, из анти-D-иммуноглобулина, введенного матери в 28 недель, к срочным родам в материнской крови должно оставаться только 20 мкг, поскольку, как правило, минимальный период полувыведения иммуноглобулина составляет от трех до пяти недель в зависимости от конкретного иммуноглобулина. Этого количества будет достаточно для связывания 1,0 мл эритроцитов плода. Однако части женщин этого количества будет недостаточно вследствие большего объема трансфузии, наблюдаемой в родах. Поэтому введение иммуноглобулина рекомендуют повторить после родов. Таким образом, профилактика должна проводиться двукратно. Первый этап рекомендуют проводить в 28 недель беременности, второй — в течение 48–72 часов (в зависимости от фармакологических особенностей имеющегося иммуноглобулина) после рождения D-положительного новорожденного. Постнатальная профилактика (второй этап иммунопрофилактики) не проводится в случае рождения резус-отрицательного ребенка. Профилактика не проводится, если в процессе инвазивной пренатальной диагностики или при других обстоятельствах установлено, что плод у резус-отрицательной матери имеет аналогичный с ней резус. Если пренатальный этап иммунопрофилактики не проводился, а ребенок, родившийся у несенсibilизированной резус-отрицательной матери, имеет резус-положительную кровь, то следует обязательно провести хотя бы однократную послеродовую профилактику в объеме не менее 1250–1500 у.е.

Другими показаниями к проведению иммунопрофилактики у резус-отрицательной женщины, имеющей резус-положительного супруга, являются искусственный или спонтанный аборт, внематочная беременность, абдоминальная травма. Помимо основных показаний существуют еще обстоятельства, требующие проведения дополнительной анти-D профилактики. К ним относятся инвазивные внутриматочные вмешательства, вы-

полняемые при беременности (хорионбиопсия, плацентобиопсия, кордоцентез); эпизоды угрожающего прерывания беременности, сопровождающиеся кровянистыми выделениями из половых путей. Наиболее часто кровомазанье наблюдается в ранние сроки беременности. Так, по данным С. Everett (1997), до 20-й недели беременности ту или иную степень кровомазания имеют около 21% беременных. Однако до 12-й недели, как правило, объем плодово-материнских трансфузий не превышает 0,1 мл и такой дозой иммунизируются только 3% беременных, т. е. одна из ста аллоиммунизированных женщин. Поэтому считают, что до 12 недель дополнительную иммунопрофилактику целесообразно проводить тем беременным, у которых есть боли или кровомазанье, особенно продолжающиеся. Поскольку объем эритроцитов плода, поступающих в кровоток матери в эти сроки незначителен, то для эффективной анти-D-иммунопрофилактики достаточно применить его половинную дозу. В дальнейшем дополнительную профилактику следует проводить всем, имеющим любые признаки угрозы прерывания беременности, поскольку этого требует возрастающий с увеличением срока беременности объем плодово-материнских трансфузий [6]. При многократных повторяющихся эпизодах кровомазания самым простым подходом для определения сроков повторного введения анти-D-иммуноглобулина можно считать его назначение в стандартной или половинной дозе примерно каждые 6 недель (средний период полувыведения иммуноглобулинов). Необходимый для этого объем иммуноглобулина рассчитывают в зависимости от такового, примененного на предыдущем этапе. В каждом конкретном случае может требоваться разная доза иммуноглобулина, поэтому считают целесообразным у пациенток группы риска определить объем плодово-материнской трансфузии в каждом случае кровомазанья/кровотечения при беременности.

Еще одним показанием к иммунопрофилактике являются операции, проводимые при беременности. Так, J. M. Bowman и J. M. Pollock (1985) показали, что объем плодово-материнской трансфузии после проведения амниоцентеза у 3% беременных составляет менее 0,1 мл, а у 1,6% — более 1 мл [3]. В литературе отсутствуют прямые сведения об объеме плодово-материнской трансфузии после проведения хорионбиопсии, поскольку эта операция выполняется в ранние сроки беременности, когда подсчет фетальных эритроцитов затруднен. Однако косвенные данные С. Н. Rodeck и соавторов (1993), свидетельствующие о возрастании в крови матери уровня альфа-фетопротеина после выполнения этой инвазивной операции,

указывают на необходимость проведения иммунопрофилактики у беременных после выполнения как амниоцентеза, так и хорионбиопсии [11]. Безусловно, анти-D-иммунопрофилактика рекомендована и после всех фетальных диагностических и лечебных операций, связанных с инвазией в пуповину, редукцией числа плодов, введением интраамниальных шунтов и т. д. Поскольку вышеперечисленные операции, как правило, выполняют в первой половине беременности для эффективной иммунопрофилактики достаточно половины от полной дозы препарата.

После проведения иммунопрофилактики исследование анти-D-антител в крови беременных и рожениц проводят отсрочено и только по клиническим показаниям. Это связано с неразрешимыми сложностями при интерпретации результатов тестирования в случаях выявления анти-D-антител у беременных, получивших иммунопрофилактику. Антитела, обнаруженные в кровотоке матери, могут быть как выработаны в результате активного иммунного ответа ее собственным организмом, так и получены пассивно при проведении иммунопрофилактики. Однако, независимо от этого, в 36–38 недель у беременных, получавших иммуноглобулин, целесообразно провести исследование антител к антигенам эритроцитов другой специфичности с целью заблаговременного подбора совместимой с кровью новорожденного донорской крови в случае появления необходимости проведения постнатальных гемотрансфузий.

При обсуждении с пациенткой вопроса о необходимости проведения иммунопрофилактики необходимо учитывать те обстоятельства, которые могут сделать ее необязательной или вообще ненужной. Такая ситуация может иметь место в том случае, если женщина имеет резус-отрицательного мужа, не планирует в дальнейшем иметь детей, в том числе планирует после родов провести стерилизацию. Кроме того, анти-D-иммунопрофилактика лишена смысла у женщин, которые уже были сенсибилизированы D-антигеном и имеют циркулирующие в крови анти-D-антитела. Если вышеупомянутые обстоятельства отсутствуют, то необходимо доходчиво объяснить женщине необходимость проведения профилактики резус-сенсибилизации при беременности, а также возможные последствия в случае отказа пациентки от иммунопрофилактики.

Объем иммуноглобулина, необходимый для проведения послеродовой иммунопрофилактики, зависит еще и от способа родоразрешения и течения родового акта. В разных странах рекомендуемый объем стандартной постнатальной иммунопрофилактики различен — 500, 1250 и 1500 у. е.

При этом, по данным P. L. Mollison (1997), при родоразрешении путем операции кесарева сечения или проведении операции по ручному отделению и выделению плаценты плодово-материнские трансфузии возникают в 4–5 раз чаще, а их объем бывает существенно больше по сравнению с таковыми при физиологических родах через естественные родовые пути [10]. Для определения адекватного объема иммунопрофилактики рекомендуют вычислить объем плодово-материнской трансфузии у конкретной женщины. В целом, потребность в дополнительной иммунопрофилактике определяется исходя из объема плодово-материнской трансфузии и использованной стандартной дозы иммуноглобулина, примененной в конкретных условиях. Так, максимальный объем связывания фетальных эритроцитов при дозе 500 у.е. составляет 4 мл, а при дозе 1500 у.е. — 15 мл. Дополнительную дозу необходимого иммуноглобулина рассчитывают исходя из того, что на 1 мл фетальных эритроцитов требуется 125 у.е. Через 48 часов после проведения дополнительной иммунопрофилактики рекомендуют повторно определить объем плодово-материнской трансфузии и провести тест на наличие свободных анти-D-антител в сыворотке или плазме крови беременной. Однако методы подсчета объемов плодово-материнских трансфузий налажены не везде даже в развитых странах. Поэтому условно считают, что если женщина нуждается в проведении иммунопрофилактики в первой половине беременности (самопроизвольный или искусственный аборт, угрожающий выкидыш, сопровождающийся кровянистыми выделениями, инвазивные процедуры), то достаточно введения полудозы от рекомендуемого объема. Тесты по определению фетальных эритроцитов решают вопрос о необходимости проведения дополнительной анти-D-иммунопрофилактики в связи с появлением в кровотоке матери большего количества фетальных эритроцитов, чем то, которое может быть связано путем введения стандартной дозы иммуноглобулина, рекомендованной при рутинной иммунопрофилактике.

Для определения объема плодово-материнских кровотоков одним из первых был предложен кислотно-связывающий тест Kleinhauer-Betke. Он основан на том, что фетальные эритроциты содержат фетальный гемоглобин, который нерастворим в условиях кислой среды (рН 3,3). Для определения фетальных эритроцитов готовят мазок из крови матери, предварительно обработав ее кислотным буфером для связывания гемоглобина эритроцитов матери. Затем мазок окрашивают и подсчитывают клетки, содержащие фетальный гемоглобин. При этом эритроциты матери визуализируются

как «тени», а эритроциты плода видны темно-красными преломляющими свет клетками, которые можно подсчитать, отразив в дальнейшем их пропорцию по отношению к эритроцитам матери. Тест Kleinhauer-Betke может быть использован в качестве скринирующего для определения фетальных эритроцитов в кровотоке матери. Однако при его выполнении возможны ошибки. Они могут быть обусловлены разным количеством эритроцитов у беременных; ростом с увеличением срока беременности числа материнских клеток, содержащих фетальный гемоглобин; наличием у матери заболеваний, при которых наблюдается повышенное содержание фетального гемоглобина (талассемия, серповидно-клеточная анемия, апластическая анемия и др.).

Еще одним методом контроля плодово-материнских трансфузий является проточная цитометрия. Этот метод основан на идентификации D-положительных эритроцитов в присутствии D-отрицательных эритроцитов. В прямом тесте используется меченый флюорохромом анти-D, а в непрямой версии этого теста используется меченый флюорохромом анти-IgG. Чувствительность проточной цитометрии составляет 1:1000, что соответствует объему плодово-материнской трансфузии около 2 мл. Если объем трансфузии составляет менее 2 мл, чувствительность теста падает. Однако все равно при больших объемах плодово-материнских трансфузий у проточной цитометрии чувствительность выше, чем у Kleinhauer-Betke теста, поскольку она обеспечивает подсчет большего количества клеток. Метод проточной цитометрии значим, если есть предположение, что плод может быть резус-отрицательным, поскольку его выполнение помогает избежать ненужных дополнительных введений иммуноглобулина.

Для подсчета D-положительных клеток плода кроме двух вышеуказанных методов используют серологические тесты. Однако они могут использоваться только как скринирующие и по ним невозможно точно рассчитать объем плодово-материнского кровотока.

Анти-D-иммунопрофилактика, решенная программными методами, может принести ощутимый экономический эффект внедрившему ее государству. Как показали обобщенные в 1979 году данные, если осуществлять хотя бы только послеродовую иммунопрофилактику, то это позволит, на 90% снизить развитие резус-аллоиммунизации и сыграть решающую роль в снижении перинатальной заболеваемости и смертности, обусловленной гемолитической болезнью плода и новорожденного. Это особенно высокоэффективно в регионах, где имеется высо-

кое число резус-отрицательных женщин. А если проводить 2-этапную профилактику (с первым этапом в 28 недель), то по данным G. W. Torrence и A. Zipursky (1984) число аллоиммунизированных снизится до 0,2% [13].

В зарубежных исследованиях, опубликованных в 1996 году, был проведен анализ экономической эффективности от внедрения программы профилактики по ряду позиций: затрат на проведение иммунизации, затрат на предотвращение одного случая заболевания гемолитической болезнью плода/новорожденного и стоимости одной спасенной жизни. Комплексный анализ показал, что наиболее экономически эффективно проводить профилактику у первобеременных женщин, поскольку у них в будущем будет большое число беременностей и удастся сэкономить больше средств, направленных на здравоохранение [10].

В ряде стран мира, в основном развивающихся, анти-D иммунопрофилактика не проводится или проводится не в полном объеме в силу недостатка средств или наличия других приоритетов у служб, отвечающих за организацию здравоохранения. Подобная ситуация наблюдается и в Российской Федерации, где федеральная программа отсутствует и только отдельные регионы имеют подобные, к сожалению, не постоянно действующие муниципальные программы. Долгое время на отечественном рынке был представлен единственный иммуноглобулин, производившийся на станции переливания крови г. Иваново, количество и качество которого вызывали много вопросов у специалистов. Только в последнее десятилетие в России стало возможным приобрести высококачественные зарубежные иммуноглобулины, однако все они достаточно дорогостоящие. При этом на нашем рынке до настоящего времени только один препарат представлен в полудозе (625y.e). А ведь его введение позволяет воздержаться от гипериммунизации в первой половине беременности и экономить затраты пациента на его приобретение.

Внедрение программы иммунопрофилактики гемолитической болезни в России на государственном уровне позволит существенно снизить перинатальную смертность и заболеваемость новорожденных по классу «гемолитическая болезнь», медико-социальные затраты на дорогостоящие высокотехнологичные виды медицинской помощи, позволит иметь многим семьям здоровых детей, что крайне важно в условиях сложной демографической ситуации. Однако в нашей стране, по-прежнему, отсутствует промышленное производство отечественного анти-D-иммуноглобулина, а врачебный персонал, к сожалению, по разным причинам не всегда информирует беременных

группы риска о необходимости проведения такой профилактики. Это приводит к стабильно высокой частоте изоиммунизации при беременности и, как следствие, перинатальной заболеваемости и даже смертности от гемолитической болезни плода и новорожденного, несмотря на внедрение высокотехнологичной помощи плодам и новорожденным с этой патологией в отдельных регионах страны.

Статья представлена Э.К. Айламазяном,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

1. Васильева З.Ф. Антиген-несовместимая беременность и методы защиты плода и новорожденного при иммунологическом конфликте. Автореф. дис... д-ра мед. наук. Л.; 1972.
2. Bowman J.M. The prevention of Rh immunisation. *Transfusion Medicine Reviews*. 1988; 2: 129–50.
3. Bowman J.M., Pollock J.M. Transplacental fetal hemorrhage after amniocentesis. *Obstet.Gynec.* 1985; 66: 749–54.
4. Chown B. Anemia from bleeding of the fetus into the mother's circulation. *Lancet*. 1954; 1: 1213–5.
5. Duguid J.K.M., Bromilow I.M. Laboratory measurement of fetomaternal haemorrhage and its clinical relevance. *Transfusion Medicine Reviews*. 1999; 13: 43–8.
6. Everett C. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study of general practice. *Br.Med.J.* 1997; 315: 32–4.
7. Finn R., Clarke C.A., Donohue W.T.A. et al. Experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease. *Br.Med.J.* 1961; 1: 1486–90.
8. Gunson H.H. Neonatal anemia due to fetal hemorrhage into the maternal circulation. *Pediatrics*. 1957; 20: 3–6.
9. McMaster Conference. Conference on prevention of Rh immunization. *Von Sanguinis*. 1979; 36: 56–64.
10. Mollison P.L., Engelfriet C.P., Contreras M. *Blood Transfusion in Clinical Medicine*, 10th edition. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1997, Chapter 12.
11. Rodeck C.H., Sheldrake A., Beatie B., Whittle M.J. Maternal serum alpha-fetoprotein after placental damage in chorionic villus sampling. *Lancet*. 1993; 341: 500.
12. Stott L.M., Hall A.M., Wilson D.W.L. et al. Helper T-cell epitopes on the RhD protein — towards a peptide vaccine for prevention of Rh disease. *Transfusion Medicine*. 1999; 9 (suppl 1): 54.
13. Torrence G.W., Zipursky A. Cost-effectiveness of antepartum prevention of Rh immunization. *Clinical Perinatology*. 1984; 11: 267–81.
14. Woodrow J.C., Clarke C.A., Donohue W.T.A. et al. Prevention of Rh-haemolytic disease: a third report. *Br.Med.J.* 1965; 1: 279–83.
15. World Health Organization. Prevention of Rh-sensitization. *Technical Report Series*. 1971; 468p.

References

1. Vasil'eva Z.F. Antigen-nesovmestimaja beremennost' i metody zashchity ploda i novorozhdennogo pri immunologicheskom konflikte [Antigen-incompatible pregnancy and methods of protection of the fetus and the newborn in the immunological conflict.]. Avtoref. dis... d-ra med.nauk. L.; 1972. (in Russian).
2. Bowman J.M. The prevention of Rh immunisation. *Transfusion Medicine Reviews*. 1988; 2: 129–50.
3. Bowman J.M., Pollock J.M. Transplacental fetal hemorrhage after amniocentesis. *Obstet.Gynec.* 1985; 66: 749–54.
4. Chronv B. Anemia from bleeding of the fetus into the mother's circulation. *Lancet*. 1954; 1: 1213–5.
5. Duguid J.K.M., Bromilow I.M. Laboratory measurement of fetomaternal haemorrhage and its clinical relevance. *Transfusion Medicine Reviews*. 1999; 13: 43–8.
6. Everett C. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study of general practice. *Br.Med.J.* 1997; 315: 32–4.
7. Finn R., Clarke C.A., Donohue W.T.A. et al. Experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease. *Br.Med.J.* 1961; 1:1486–90.
8. Gunson H.H. Neonatal anemia due to fetal hemorrhage into the maternal circulation. *Pediatrics*. 1957; 20: 3–6.
9. McMaster Conference. Conference on prevention of Rh immunization. *Von Sanguinis*. 1979; 36: 56–64.
10. Mollison P.L., Engelfriet C.P., Contreras M. *Blood Transfusion in Clinical Medicine*, 10th edition. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1997, Chapter 12.
11. Rodeck C.H., Sheldrake A., Beatie B., Whittle M.J. Maternal serum alpha-fetoprotein after placental damage in chorionic villus sampling. *Lancet*. 1993; 341: 500.
12. Stott L.M., Hall A.M., Wilson D.W.L. et al. Helper T-cell epitopes on the RhD protein — towards a peptide vaccine for prevention of Rh disease. *Transfusion Medicine*. 1999; 9 (suppl 1): 54.
13. Torrence G.W., Zipursky A. Cost-effectiveness of antepartum prevention of Rh immunization. *Clinical Perinatology*. 1984; 11: 267–81.
14. Woodrow J.C., Clarke C.A., Donohue W.T.A. et al. Prevention of Rh-haemolytic disease: a third report. *Br.Med.J.* 1965; 1: 279–83.
15. World Health Organization. Prevention of Rh-sensitization. Technical Report Series. 1971; 468p.

■ Адреса автора для переписки

Павлова Наталия Григорьевна — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории физиологии и патофизиологии плода с отделением ультразвуковой диагностики. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: ngp05@yandex.ru.

Pavlova Nataliya Grigor'yevna — Professor, the principal of laboratory of physiology and a pathophysiology of a fetus with unit of ultrasonic diagnostics. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3, Russia.
E-mail: ngp05@yandex.ru.