

Роль молекулярно-генетической неинвазивной лабораторной диагностики в профилактике резус-конфликтной беременности

С. В. Хабаров, д.м.н., проф., кафедры акушерства и гинекологии¹, сотрудник кафедры клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии², гл. врач³, заслуженный врач России

О. В. Денисова, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии², гл. врач⁴

В. М. Девиченский, д.б.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии²

¹Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула

²Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, г. Москва

³ООО «ВИТРОМЕД», г. Москва

⁴ООО «ДИАЛАБ+», г. Москва

Role of molecular genetic non-invasive laboratory diagnostics in prevention of RH-conflict pregnancy

S. V. Khabarov, O. V. Denisova, V. M. Devichensky

Medical Institute of Tula State University, Tula; Academy of Postgraduate Education of Federal Scientific and Clinical Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow; VITROMED Co., Moscow; DIALAB+ Co., Moscow, Russia

Резюме

Обзор посвящен возможностям проведения неинвазивного пренатального определения резус-фактора плода на раннем сроке беременности на основе анализа ДНК плода, циркулирующей в периферической крови беременной женщины. Рассмотрены методические подходы к выделению и анализу внеклеточной фетальной ДНК. Дана оценка медико-экономической эффективности пренатального неинвазивного скрининга резус-фактора плода резус-отрицательным беременным. Обсуждаются возможности, ограничения и перспективы применения молекулярно-генетических неинвазивных лабораторных методов для определения резус-фактора плода.

Ключевые слова: беременность, резус-фактор плода, резус-сенситизация, гемолитическая болезнь плода, диагностика, профилактика, внеклеточная фетальная ДНК, пренатальная диагностика, неинвазивная диагностика, молекулярно-генетическая диагностика.

Summary

The review is devoted to the possibility of non-invasive prenatal determination of the RH-factor of the fetus in early pregnancy based on the analysis of fetal DNA circulating in the peripheral blood of a pregnant woman. Methodical approaches to the isolation and analysis of extracellular fetal DNA are considered. The assessment of medical and economic efficiency of prenatal noninvasive screening of RH-factor of the fetus in RH-negative pregnant women is given. The possibilities, limitations and prospects of using molecular genetic non-invasive laboratory methods to determine the RH-factor of the fetus are discussed.

Key words: pregnancy, fetal RH-factor, RH-sensitization, fetal hemolytic disease, diagnosis, prevention, extracellular fetal DNA, prenatal diagnosis, non-invasive diagnosis, molecular genetic diagnosis.

Иммунологическая несовместимость плода и матери по резус-фактору является основной причиной гемолитической болезни (ГБ) плода и новорожденного. До 95 % всех клинически значимых случаев ГБ обусловлены несовместимостью именно по этому фактору [1, 2].

Резус-фактор крови — это белковый антигенный комплекс на поверхности эритроцитов. В системе резуса различают шесть антигенов. Наиболее иммуногенным является антиген *D*, кодируемый доминантно наследуемым геном, присутствие которого и обуславливает положительный резус-фактор. Около 15 % людей европейской популяции имеют отрицательный резус-фактор (при этом данный показатель варьирует

в различных этнических группах). Практически все они гомозиготны по рецессивной форме антигена *dd* [3]. Лица с положительным, по лабораторным результатам по резус-фактору, имеют или гомозиготный вариант антигена *D* (*DD*) или его гетерозиготную версию (*Dd*) (у представителей негроидной расы распространены другие аллели гена *RHD*, что необходимо учитывать при молекулярной диагностике резус-фактора). В беременности резус-отрицательной женщины резус-положительным плодом возможно развитие иммунного ответа материнского организма на эритроциты плода. Аллоиммунизация против эритроцитарного *D*-антигена является наиболее частой причиной ГБ плода и новорожденного у людей белой расы

и развивается у одной из 20–25 резус-отрицательных беременных, имеющих резус-положительного мужа. Изоиммунизация может наступать в исходе фето-материнской трансфузии как в гестационный период, так и при его завершении. При первой беременности иммунизируются 10 % женщин. Если резус-отрицательная женщина избежала резус-иммунизации после первой беременности, то при последующей беременности резус-положительным плодом риск иммунизации также составляет 10 % [4]. Первичным ответом материнского организма на проникновение чужеродного антигена является образование *IgM*-антител к *D*-антигену. Последующее воздействие приводит к выработке материнского

IgG-антител к D-антигену, единственных из иммуноглобулинов, способных благодаря малому размеру и наличию на плаценте специального рецептора к Fc-фрагменту молекулы IgG проникать трансплацентарно. Повторное поступление в материнский кровоток даже незначительного количества фетальных эритроцитов вызывает быструю и массивную выработку антирезусных IgG-антител. В половине случаев для развития первичного иммунного ответа достаточно попадания 50–75 мл эритроцитов, а для вторичного — 0,1 мл. Период между началом фето-материнской трансфузии и возникновением первичного иммунного ответа пока точно неизвестен ввиду отсутствия чувствительных лабораторных методов, способных уловить малые количества материнских антиэритроцитарных антител. Однако, как правило, проходит от 8–9 недель до полугода, прежде чем в крови матери начнут выявляться антирезус-антитела. Выраженность самой фето-материнской трансфузии и динамика выработки материнских антирезусных антител является индивидуальной особенностью каждой конкретной беременности.

До 60 годов XX века ГБ обуславливала гибель одного из 2 200 новорожденных. Наибольшее влияние на снижение уровня заболеваемости ГБ оказало внедрение профилактических мероприятий, связанных с введением анти-D-иммуноглобулина в период гестации и после родов [5].

В Российской Федерации число беременных женщин с резус-сенситизацией не имеет тенденции к снижению. В год регистрируется более 230 тыс. беременных с отрицательным резус-фактором, что составляет в среднем 13,6% от их общего количества. Частота развития ГБ плода и новорожденного у беременных колеблется от 0,1 до 2,5%, (в 2018 году — 2,22%), не меняясь в течение последних 10 лет. В 2018 году, согласно данным департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения РФ [6], в России был выявлен 17441 новорожденный с ГБ (11,0 на 1 тыс. родившихся живыми, а среди недоношенных — 19,0 на 1 тыс.). При этом показатели пери-

натальной смертности остаются высокими: всего в 2018 году от ГБ умерло 36 новорожденных, среди родившихся живыми доношенных уровень перинатальной смертности составил 0,006%, среди недоношенных — 0,270%. За последние годы явно не уменьшилась и частота развития резус-иммунизации.

Данная ситуация сформировала необходимость изменения стратегии мониторинга и профилактики резус-конфликта матери и ребенка. Базируясь на последних достижениях науки и на опыте мировой акушерской практики, необходимо включить в алгоритм ведения беременности определение резус-фактора плода на ранних сроках гестации. При этом выбранный диагностический метод должен иметь хорошие аналитические показатели и отличаться высоким уровнем чувствительности и специфичности.

До 80-х годов прошлого века считалось, что ДНК находится лишь в структурах клетки: преимущественно в ее ядре и некоторое количество — в митохондриях, где она выполняет роль носителя генетической информации.

В конце 1990-х годов исследователь Юк Мин Деннис Ло (*Yuk Ming Dennis Lo*) и его коллеги, работавшие в больнице им. Джона Рэдклиффа (Оксфорд, Англия), впервые выделили ДНК плода (*ffDNA* — *fetal free DNA*), извлеченную из венозной крови беременной женщины. В августе 1997 года команда Ло опубликовала свои данные в журнале *Lancet* в статье под названием «Присутствие фетальной ДНК в материнской плазме и сыворотке» (*Presence of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum*) [7]. Открытие явилось стимулом к интенсивному изучению *ffDNA* в качестве возможного субстрата для неинвазивной дородовой диагностики, а результаты привели к разработке клинических тестов, которые позволили получить доступ к генетической информации плода до его рождения без рисков, связанных с инвазивными методами генетического тестирования, потенциально наносящими вред плоду.

На сегодняшний день доказано, что циркулирующая *ffDNA* появляется в маточном кровотоке в исходе апоптоза и некроза ядродержащих клеточных элементов плаценты, со-

зревания эритроцитов и тромбоцитов, активного выделения клетками нуклеиновых кислот во внеклеточное пространство, а также деградации плодовых эритроцитов, проникающих через фето-плацентарный барьер [6, 8]. Количество *ffDNA* составляет от 0,4 до 11,4% от общего объема ДНК плазмы крови. Начиная уже с 5-й недели гестации фетальная внеклеточная ДНК может быть обнаружена в материнском кровотоке и позволяет получить достоверный результат к 7 неделям беременности (более 4%). При этом уровень ее увеличивается на протяжении всего гравидарного периода (на 0,1% в неделю с 10-й по 21-ю неделю беременности и на 1% после 21-й недели гестации), достигая максимума перед родами [8, 9].

Полученные данные обусловили поиск подходов к проведению молекулярно-генетической неинвазивной лабораторной диагностики состояния плода с применением фетального материала, циркулирующего в крови матери.

Первые исследования, направленные на рассмотрение *ffDNA* в материнском кровотоке как метки для неинвазивной пренатальной диагностики, предназначались для выявления фрагментов Y-хромосомы в качестве эмбриональных маркерных белков плода мужского пола в плазме крови беременных женщин с целью антенатального распознавания гендерных поражений [10, 11, 12, 13].

Практически одновременно появились работы, задачей которых являлось выявление последовательностей, кодирующих *RHD* плода, в крови резус-отрицательных беременных женщин [8, 14].

В ноябре 2011 года сформировался новый лабораторный тест НИПТ (неинвазивный пренатальный тест) как метод неинвазивного пренатального обследования с помощью анализа *ffDNA*. Метод получил официальное признание Международной ассоциации по пренатальной диагностике и стал использоваться сначала для детекции болезни Дауна, а затем и трисомий по другим аутосомам. После ряда усовершенствований технология секвенирования ДНК стала использоваться и для определения резус-принадлежности плода [15].

По данным мета-анализа публикаций ведущих акушерских центров, чувствительность методов неинвазивной диагностики резус-фактора плода составляет 98,5%, а специфичность анализа в сертифицированных лабораториях — 96,6%. Однако известно, что примерно у 4% беременных женщин уровень *ffDNA* в периферической крови бывает крайне незначительным и у этих пациенток подобная диагностика при существующих подходах невозможна в принципе [16, 17].

Ведущая причина, по которой специфичность неинвазивной диагностики практически не может достигать 100%, — существование синдрома «исчезающего близнеца» (*vanishing twin*). При выявлении в итоге сонографического исследования в малом сроке гестации (4–5 недель) более одного плодного яйца исходом беременности почти в половине случаев (40,5%) будет появление на свет лишь одного ребенка. При обнаружении двух эмбрионов на более позднем сроке (6–7 недель) в 7,3% случаев беременность далее также прогрессирует как одноплодная [18].

Поскольку, согласно формуле частоты рождения близнецов (*Hellin's rule*), в среднем в популяции без использования вспомогательных репродуктивных технологий роды двойней происходят с частотой примерно 1:80, а частота появления многоплодной беременности оказывается в полтора раза больше, вопрос «исчезающего близнеца» вносит значительный вклад в точность неинвазивной диагностики. Так, если исчезающим близнецом окажется резус-положительный эмбрион, а вторым будет резус-отрицательный, ген *RHD* может флотировать в крови матери, хотя в итоге беременности произойдет рождение резус-отрицательного ребенка. В ряде случаев от неразвивающегося близнеца формируется и сохраняется в течение всего гравидарного периода доля плаценты, клетки которой увеличивают пул *ffDNA* в плазме материнской крови [19].

В последние годы на рынке отечественных лабораторных медицинских изделий появились наборы для проведения ПЦР-анализа резус-фактора плода по материнской крови в реальном времени. Эти методы несколько уступают классическому НИПТ по чувствительности, но тем не ме-

нее многие клиничко-диагностические лаборатории имеют в своем составе группу ПЦР-исследований и, значит, могут применить данную технологию для первичного скрининга резус-антигена-*D* плода по периферической крови женщины.

Возможно, медицинским лабораториям, занимающимся тестами в зоне иммуногематологии беременных, необходимо совместно с врачами-клиницистами выработать некие внутренние алгоритмы неинвазивного определения и уточнения фетальной резус-принадлежности с использованием для скрининга ПЦР-анализ и далее, по показаниям, НИПТ материнской крови.

В своей работе и лаборатория, и клиницисты должны учитывать нынешние возможности лабораторной диагностики и классические методы, отраженные в нормативных документах.

В настоящее время в соответствии с Приложением № 5 к Приказу Минздрава РФ от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» [19] всем беременным женщинам при постановке на учет в ЛПУ определяются группа крови и резус-фактор. У пациенток с отрицательным резус-фактором проводится обследование отца ребенка на групповую и резус-принадлежность. В случае диагностированной резус-отрицательной принадлежности крови отца беременность в дальнейшем ведется как неосложненная и профилактика резус-изоиммунизации при данной беременности не показана.

На сегодняшний день во всем мире при отсутствии резус-антител в крови матери и при резус-положительной или неизвестной по какой-либо причине принадлежности крови отца принята тактика ведения периода гестации как беременности резус-положительным плодом. В подобной ситуации стандартно проводят мероприятия по предотвращению иммунизации. С этой целью беременной ежемесячно необходимо проведение скринингового обследования на наличие и уровень титра анти-*D*-антител вплоть до 28 недели

гестации. В случае отсутствия у матери на этом сроке гестации резус-изоиммунизации ей показано введение препарата анти-*D*-иммуноглобулина внутримышечно, что позволяет уменьшить риск иммунизации на 80%. Данные антитела связывают клетки плода в материнском кровотоке, предотвращая, таким образом, образование собственных антител. Этим объясняется возможность профилактического введения матери антирезус-глобулина для блокирования иммунного ответа. Даже при инъекции иммуноглобулина антирезус *Rho(D)* с запаздыванием до 2 недель от момента попадания в кровоток матери резус-положительных фетальных клеток, его протективный эффект обнаруживается в 50% случаев.

Иммуноглобулин человека антирезус *Rho(D)* также вводится несенсибилизированным резус-отрицательным женщинам в ситуации, если произошли потенциально сенсибилизирующие события:

- угроза прерывания беременности с кровянистыми выделениями из половых путей независимо от срока;
- любые инвазивные процедуры (биопсия ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез);
- коррекция истмико-цервикальной недостаточности (серкляж);
- поворот плода на головку при тазовом предлежании;
- удаление пузырного заноса;
- внутриутробная гибель плода при данной беременности;
- травма брюшной полости с риском образования ретрохориальной гематомы;
- редукция числа эмбрионов при многоплодии;
- прерывание беременности;
- операция по поводу внематочной беременности.

Дополнительная профилактика резус-изоиммунизации на ранних сроках гестации не исключает планового введения антирезус-иммуноглобулина в 28 недель.

После антенатального профилактического введения антирезус-иммуноглобулина в течение 12 недель возможно выявление следовых уровней титра резус-антител, что делает нецелесо-



ВитроКлиник

центр передовых
репродуктивных технологий

МОСКВА • ТУЛА • ЛИПЕЦК



БАЗАНОВ Павел Александрович

руководитель сети
центров репродукции «ВитроКлиник»,
врач-гинеколог-репродуктолог,
член РАРЧ, ESHRE, ASRM

Лицензия № ЛО-77-01-016886-000 «ВИТРОКЛИНИК»
г. Москва, Волоколамский
проезд, дом 1а

НАПРАВЛЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ:

- ЭКО (ИКСИ, ПГД), в т.ч. применение ЭКО с минимальной стимуляцией и ЭКО в естественном цикле
- ЭКО по транспортной схеме для пациентов из других городов
- Донорские программы и суррогатное материнство
- Центр мужской репродукции (андрология, анализы эякулята, TESA, TESE)
- Генетические исследования

ПРЕИМУЩЕСТВА СОТРУДНИЧЕСТВА:

- Вы контролируете состояние Ваших пациентов в своей клинике на протяжении лечения
- Оперативная связь с врачом-репродуктологом нашей клиники при подготовке к ЭКО, схемам стимуляции и пр.
- Индивидуальный подбор схем стимуляции яичников, способов оплодотворения (ЭКО, ИКСИ, ПИКСИ)
- Высокое качество ВРТ в соответствии со всеми российскими и международными стандартами

ВАРИАНТЫ СОТРУДНИЧЕСТВА С «ВИТРОКЛИНИК»:

Прохождение полного цикла ЭКО в «ВитроКлиник», включая обследование. Далее пациент возвращается к Вам для дальнейшего наблюдения по беременности

Обследование пациентов проводится в Вашей клинике, все этапы ЭКО — в «ВитроКлиник». Пациент возвращается к Вам для дальнейшего наблюдения по беременности

Транспортная схема ЭКО. Обследование и стимуляция суперовуляции осуществляется Вами, пункция фолликулов, эмбриологический этап и перенос эмбрионов проводится в «ВитроКлиник». Далее пациент возвращается к Вам для дальнейшего наблюдения по беременности

Реклама

Центр передовых репродуктивных технологий «ВитроКлиник»

Тел.: **8 (495) 781-01-10**
Сайт: витроклиник.рф

Москва, Волоколамский проезд,
д. 1а (м. «Тушинская»)

образным ввиду ложноположительных результатов дальнейшее проведение скрининговых исследований.

Препарат повторно вводится пациенткам не позднее чем через 72 часа после родов резус-положительным ребенком.

В случае сенсибилизации женщины попадает в группу риска развития ГБ плода, и на протяжении всего гестационного периода проходит динамическое наблюдение, включающее определение титра антител по схеме, утвержденной приказами МЗ РФ, УЗ-диагностику, начиная с 20-й недели беременности, ежемесячно, с 32-й — каждые 14 дней и, при необходимости, симптоматическую терапию. Родоразрешение проводится в 36–38 недель беременности.

Сложившийся в настоящее время в Российской Федерации алгоритм мониторинга и профилактики резус-конфликта матери и ребенка рекомендует всем резус-отрицательным женщинам (при резус-положительном отце ребенка) обязательное введение анти-*D*-иммуноглобулина в сроке 28 недель беременности [19]. Однако среди людей

европейской популяции резус-отрицательная беременная в 40–45% случаев вынашивает резус-отрицательный плод, и в этой ситуации потребность в динамическом лабораторном обследовании и иммунопрофилактике ГБ отсутствует [3, 5, 20]. Иммунопрофилактика, как профилактическая мера, связанная с введением белкового препарата (иммуноглобулина анти-*Rho(D)*), является бесполезным, небезопасным и дорогостоящим мероприятием [2, 17]. Цена иммуноглобулина высока, он производится из плазмы или сыворотки крови иммунизированных доноров, что может быть связано с минимальным риском передачи инфекций. К тому же отечественный иммуноглобулин человека антирезус *Rho(D)*, представленный в настоящее время фармацевтическом рынке России, не стандартизирован. Да и сама процедура введения препарата может сопровождаться нежелательными побочными эффектами: развитием реакции гиперчувствительности, повышением температуры тела, диспепсическими расстройствами, аллергическими проявлениями вплоть до развития анафилактического шока, артралгиями и др.

Молекулярно-генетические методы диагностики фетального резус-фактора, как высокоинформативные скрининговые тесты, позволяют добиться целенаправленной, обоснованной профилактики резус-конфликта, которая будет выполняться только в случаях беременности резус-отрицательной женщины резус-положительным плодом. Ценность установления фетального резус-фактора очевидна. Всем резус-отрицательным женщинам после 10 недель гестации может быть выполнен анализ по определению резус-фактора плода, и только при получении положительного результата возможно принятие решения о проведении анти-*D*-иммуноглобулиновой терапии.

Сегодня можно говорить о необходимости включения в стратегию мониторинга и профилактики резус-конфликта матери и ребенка раннюю молекулярно-генетическую неинвазивную скрининговую диагностику резус-фактора плода по крови беременной женщины как способ с хорошими аналитическими характеристиками, отличающийся медико-экономической

эффективностью и высокими показателями чувствительности и специфичности. Эти методы имеют значительный потенциал для широкого внедрения и использования в акушерской практике. Данные методы молекулярно-генетического лабораторного неинвазивного определения резус-фактора плода описаны в клинических рекомендациях 2017 года [22].

Таким образом, молекулярно-генетические методы неинвазивной диагностики фетального резус-генотипа по крови беременной женщины являются эффективными инновационными скрининговыми методами с высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющими установить резус-принадлежность и персонализированно подойти к ведению каждой резус-отрицательной беременной пациентки, избегая лишних финансовых затрат. При этом женщина не подвергается рискам, связанным с необоснованным введением антирезус-иммуноглобулина и осуществлением инвазивных процедур, у нее не увеличивается вероятность резус-сенсibilизации

в сравнении с амнио- или кордоцентезом, а также благодаря уверенности в здоровье своего будущего ребенка снижается уровень тревожности и создается атмосфера психологического спокойствия.

Заключение

Пренатальные методы неинвазивного установления резус-фактора плода у резус-отрицательных беременных женщин на основе изучения *ffDNA*, полученной из материнской плазмы, с последующей ПЦР-амплификацией в режиме реального времени являются точными и надежными для клинического применения благодаря высокой чувствительности и специфичности уже на 10-й неделе гестации. Используя полученные результаты, а также клинические и иные лабораторные данные о пациентке в динамике, акушер-гинеколог принимает мотивированное решение о необходимости профилактического введения иммуноглобулина анти-*Rho(D)*.

Пренатальный скрининг обладает значительным потенциалом для широ-

кого внедрения во врачебную практику с целью ранней неинвазивной диагностики фетального резус-фактора по периферической венозной крови беременной женщины. Включение в программу обследования резус-отрицательных беременных молекулярно-генетических методов неинвазивной пренатальной диагностики резус-фактора плода по крови матери не только улучшает качество оказания медицинской помощи резус-отрицательным беременным женщинам, но и снижает расходы на динамическое обследование и иммунопрофилактику в период гестации.

Список литературы

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 1024 с. — (Серия «Национальные руководства»).
2. Федорова Н. И., Тетраушвили Н. К., Файзуллин А. З., Карнаухов В. Н., Амбрумянц Д. В., Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Неинвазивная диагностика резус-принадлежности плода по крови матери на ранних сроках беременности. // Вестник РУДН: Серия Медицина. — 2009. — № 6. С. 137–141.
3. Трубникова Л. И., Тороповский А. Н., Жмырко Е. В., Никитин А. Г., Бурганова Р. Ф., Лысова О. В. Опыт внедрения в клиническую практику методики неинвазивного пренатального



лаборатория
ДИАЛАБ

**МЕДИЦИНСКИЕ
АНАЛИЗЫ ДЛЯ ВСЕЙ
СЕМЬИ**

ШИРОКИЙ СПЕКТР ТЕСТОВ

Общеклинические исследования	Биохимические исследования	Цитологические исследования	Гормоны и онкомаркеры	Исследования гемостаза
Исследования мазков	Индивидуальные аллергены	Цитогенетические исследования	Оценка иммунного статуса	Диагностика инфекций
Молекулярно-генетические исследования	Химико-токсикологические исследования	Анализы полимеразной цепной реакции	Гистологические исследования операционного и биопсийного материала	

 dialab.ru
  vk.com/dialab_lab
  @dialab.ru
  ok.ru/dialab
  facebook.com/dialab.ru

8 800 302 50 80

- исследования пола и резус-фактора плода на раннем сроке по крови беременной женщины. // Ульяновский медико-биологический журнал. — 2015. — № 2. — С. 71–79.
4. Ткаченко Л. В., Костенко Т. И., Свиридова Н. И., Гриценко И. А., Складановская Т. В., Углова Н. Д. Профилактика резус-изоиммунизации беременных женщин. // Лекарственный вестник. — 2018. — Том 12, № 3 (71). — С. 27–30.
 5. Legler TJ, Müller SP, Haverkamp A, Grill S, Hahn S. Prenatal RhD Testing: A Review of Studies Published from 2006 to 2008 // *Transfus Med. Hemother.* — 2009. — Vol. 36, N3. — P. 189–198.
 6. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. / М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018. — 169 с.
 7. Lo YMD., Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Christopher WGR, Wainscoat JS. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum // *Lancet.* — 1997, August 16. — Vol 350. — P. 485–487.
 8. Баранов В. С., Кузнецова Т. В., Кашеева Т. К., Иващенко Т. Э. Пренатальная диагностика наследственных болезней. Состояние и перспективы. — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб: Эко-Вектор, 2017. — 471 с. ил.
 9. Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma // *Prenat Diagn.* — 2013; Vol. 33, N7 — P. 662–666.
 10. Farina A, Caramelli E, Concu M, Sekizawa A, Ruggeri R, Bovicelli L, Rizzo N, Carinci P. Testing normality of fetal DNA concentration in maternal plasma at 10–12 completed weeks gestation: a preliminary approach to a new marker for genetic screening // *Prenat. Diagn.* — 2002. — Vol. 22. — P. 148–152.
 11. Fetal gender determination in early pregnancy through qualitative and quantitative analysis of fetal DNA in maternal serum / Honda H. [et al.] // *Hum. Genet.* — 2002. — Vol. 110. — P. 75–79.
 12. Pertl B, Sekizawa A, Samurao O, Orescovic I, Rahaim PT, Bianchi DW. Detection of male and female fetal DNA in maternal plasma by multiplex fluorescent polymerase chain reaction amplification of short tandem repeats // *Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 106. — P. 45–49.
 13. Zolotukhina TV, Shilova NV, Voskoboeva EY. Analysis of cell-free fetal DNA in plasma and serum of pregnant women // *J. Histochem. Cytochem.* — 2005 — Vol. 53, N3 — P. 297–299.
 14. Chiu RWK, Lo YMD. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma // *N. Eng. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 1734–1738.
 15. Rouillac-Le Sciellour C, Sérazin V, Brossard Y, Oudin O, Le Van Kim C, Colin Y, Guidicelli Y, Menu M, Cartron J-P. Noninvasive fetal RhD genotyping from maternal plasma. Use of a new developed Free DNA Fetal Kit RhD // *Transfus. Clin. Biol.* — 2007. — Vol. 14, N6. — P. 572–577.
 16. Lo YMD. Circulating nucleic acids in plasma and serum: an overview // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2001. — P. 945.
 17. Малышева О. В., Боранов В. С. Неинвазивная пренатальная диагностика. Проблемы, подходы и перспективы. // Журнал акушерства и женских болезней. — 2012. — Том LXI, выпуск 3. — С. 83–93.
 18. Landy HJ, Keith LG. The vanishing twin: a review // *Hum. Reprod. Update.* — 1998. — Vol. 4, N2. — P. 177–183.
 19. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.11.2012 № 572н (в ред. Приказов Минздрава РФ от 17.01.2014 № 25н, от 11.06.2015 № 333н, от 12.01.2016 № 5н) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».
 20. Тюмина О. В., Тихонова О. М., Ключников Д. Ю., Мельников В. А. Оценка медико-экономической эффективности пренатального неинвазивного скрининга резус-фактора плода. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2017. — Том 16, № 6. — С. 30–35.
 21. Маркелова А. Н., Мельников В. А., Тюмина О. В. Значение пренатальной диагностики резус-фактора плода для улучшения качества оказания медицинской помощи беременным с резус-отрицательной кровью в современных экологических условиях. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. — 2012. — Том 14, № 5 (2). С. 388–390.
 22. Резус-сенситизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации (Протокол лечения) / Г. М. Савельева [и др.] // М.: 2017. — 16 с.

Для цитирования. Хабаров С. В., Денисова О. В., Девиченский В. М. Роль молекулярно-генетической неинвазивной лабораторной диагностики в профилактике резус-конфликтной беременности // Медицинский алфавит. Серия «Современная лаборатория». — 2019 — Т. 3. — 22(397). — С. 78–83



**ИСМП
2019**

**Конгресс
с международным участием**

«Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. ИСМП-2019»

**28-29 ноября
2019**

Место проведения:

Здание Мэрии Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО. Регистрация на сайте обязательна **www.expodata.info**

Оргкомитет конгресса:

ООО «Экспо пресс»

129515, Москва, ул. Ак. Королева, 13, оф. 806;

Тел.: (495) 617-36-43/44; Факс: (495) 617-36-79;

E-mail: lvov.m.g@inbox.ru; www.expodata.info

Технический организатор:



Организационный партнёр:

