

Косовцова Н.В., Павличенко М.В., Маркова Т.В., Ковалев В.В., Потопов Н.Н.

Опыт внутриутробного лечения неиммунной водянки плода

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г.Екатеринбург

Kosovtsova N.V., Pavlichenko M.V., Markova T.V., Kovalev V.V., Potapov N.N.

Experience of treatment of intrauterine fetal nonimmune hydrops

Резюме

Цель исследования: определить возможность лечения неиммунной водянки плода, вызванной анемией вирусной этиологии, путем применения внутриутробных, внутрисосудистых переливаний крови и альбумина плоду. Результаты: В статье описан опыт лечения данной патологии в ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России, г.Екатеринбург. Основные выводы: Определение причины развития НИВП является основным в определении прогноза и тактики ведения пациенток. При наличии методики пренатального лечения НИВП, оно является предпочтительным. Учитывая вклад инфекции, в частности вирусной, в структуре перинатальных потерь диктует необходимость расширения спектра обследований беременных с НИВП у плодов.

Ключевые слова: неиммунная водянка, плод, внутриутробные, внутрисосудистые переливания крови

Summary

The purpose: To determine if treatment of non-immune hydrops fetal anemia caused by viral, through the use of intrauterine, intravascular transfusions. Results: This paper describes the experience of the treatment of this disease in FGBU «Mother and Child Care Institute», Health Ministry of the RF, Yekaterinburg. Key findings: determining the cause of non-immune fetal hydrops is fundamental in determining the prognosis and management tactics patients. Available methods of prenatal treatment non-immune fetal hydrops, it is preferred. Given the contribution of infections, particularly viral, in the structure of prenatal losses necessitates spreading non-immune fetal hydrops surveys of pregnant women with fetuses.

Keywords: non-immune hydrops, fetus, intrauterine, intravascular transfusion

Введение

Водянка плода - это состояние, характеризующееся патологически избыточным накоплением жидкости в серозных полостях и мягких тканях плода. Неиммунной водянкой плода (НИВП) называется водянка, развивающаяся без участия иммунных механизмов.

Первым НИВП описали J.W.Ballantyne в 1892г.[1]. Условия для ультразвуковой диагностики появились в 1967г.[2]. Ультразвуковая диагностика данной фетопатии не вызывает сложностей. Однако данное состояние плода может вызывать огромное количество этиологических факторов. Выявление причины развития НИВП и ее устранение является чрезвычайно сложной пренатальной и постнатальной задачей.

Типичными признаками НИВП при УЗИ являются: генерализованный отек подкожной клетчатки, асцит, плевральный выпот, перикардиальный выпот, отек плаценты. Многоводие обнаруживается в 50-75% наблюдений, маловодие определяется редко. Диагноз подтверждается обнаружением накопления жидкости более чем в одной серозной полости тела плода. Этот признак отличает НИВП от изолированных гидроторакса, асцита,

перикардиального выпота, кистозной гигромы или отека затылочной области. Развитие отека кожи, особенно в области головы, является признаком генерализации водянки и часто является признаком поздней стадии НИВП.

Учитывая, что частота иммунной водянки плода снизилась в связи с широким распространением профилактики резус-сенсibilизации, НИВП стала доминирующей формой водянки плода. Ее частота, по данным масштабных исследований, колеблется между 1:2500-1:3500 беременных [3, 4]. НИВП - поздний симптом заболевания или аномалии развития плода, который возникает вследствие экстровазации жидкости из просвета сосудов во внутриклеточноинтерстициальные пространства. Причина заключается в патологическом изменении гидростатического капиллярного давления, онкотического давления плазмы и проницаемости капилляров. Для помощи в понимании основных механизмов этого состояния S.S.Im и соавт. в 1984 г. описали 6 основных факторов:

1.первичная миокардиальная или сердечная недостаточность вызванная, например, врожденными пороками сердца, аритмией или миокардитом.

2. вторичная миокардиальная или сердечная недостаточность обусловленная, например, тяжелой анемией, атриоventрикулярным шунтом, опухолью плаценты или синдромом фето - фетальной трансфузии

3. падение онкотического давления, причина - уменьшения продукции белков при врожденном циррозе или гепатите или увеличением потери белков, связанной с врожденной нефропатией. Гипопротеинемия приводит к снижению онкотического давления, что определяет вторичное повреждение капилляров и приводит к дополнительным потерям протеинов

4. увеличение проницаемости капилляров, вызванное выраженной гипоксией, инфекцией, тяжелой анемией и др.

5. обструкция или нарушение лимфатического оттока, например синдром Тернера, хилоторакс, хилоперитонеум.

6. обструкция венозного возврата, обусловленная объемными повреждениями, такими как, врожденная аденоматозная кистозная мальформация легких или дефект диафрагмы.

Наиболее частой причиной неиммунной водянки плода является патология сердца (20—35%), включая врожденные нарушения сердечного ритма и структурные аномалии, на долю хромосомных и генетических аномалий приходится 15% от всех случаев НИВП; гематологические заболевания - 10%, например а-талассемия, врожденная анемия плода. Существуют другие причины развития неиммунной водянки, такие как структурные аномалии плода, инфекция, межблизнецовый трансфузионный синдром, сосудистые мальформации, аномалии плаценты, врожденные метаболические расстройства, но в 30—50% случаев НИВП причина развития данного состояния остается неизвестна.

Наиболее длительным и информативным по выяснению причин и исходов НИВП было исследование, опубликованное в США. [5] Из 598 пациентов с диагнозом НИВП 115 (19%) новорожденных были переведены в другие отделения или больницы, 215 (36%) - умерли до выписки из стационара и 267 (45%) - были выписаны из больницы. Вероятная причина НИВП была установлена у 441 (73,7%) младенца. У 157 (26,3%) детей причина ВП не была определена. Кроме того, новорожденные, кото-

рые умерли, были в более тяжелом состоянии при рождении. У этих детей, по сравнению с пациентами, выписанными из больницы, была более низкая оценка по шкале Apgar, более высокая фракция вдыхаемого кислорода, более низкий уровень тромбоцитов и чаще применялась высокочастотная искусственная вентиляция лёгких.

Авторы исследования пришли к выводу, что риск смерти у новорожденных с НИВП зависит от основного диагноза, степени недоношенности и тяжести состояния при рождении. По мнению авторов, досрочное родоразрешение для лечения НИВП не способствует лучшему выживанию данного контингента.

Таким образом, перинатальные потери при развитии такого осложнения как НИВП достаточно высоки, а установить причины данной патологии, даже постнатально, не всегда удается. Поэтому если пренатально возможно установить причину развития этого грозного осложнения беременности, то внутриутробная коррекция данного состояния является предпочтительней, т.к. в результате лечения пролонгируется беременность и купируются проявления НИВП, следовательно, улучшается внутриутробное состояние плода и перинатальные исходы.

Целью нашей работы было определение возможности лечения неиммунной водянки плода, вызванной анемией вирусной этиологии, путем применения внутриутробных, внутрисосудистых переливаний крови и альбумина плоду.

Материалы и методы

В НИИ за 2012 год поступили 4 пациентки, у плодов которых диагностировали НИВП и ультразвуковые признаки анемии:

1 случай: Пациентка Б. 40 лет, в сроке беременности 21 нед при II УЗ скрининговом исследовании, в женской консультации, был поставлен диагноз НИВП. При УЗИ выявлено: асцит до 10 мм, гидроторакс до 4 мм, гидроторакс до 6 мм, отек подкожной клетчатки плода до 4 мм, многоводие, ИАЖ 24 см. Пациентка имела А2 В (IV) Rh (+) группу крови. Пиковая скорость в средне-мозговой артерии у плода 60 см/с (N до 40см/с) (Рис.1.), кардио - феморальный индекс-0,82 (N до 0,6) (Рис. 2).

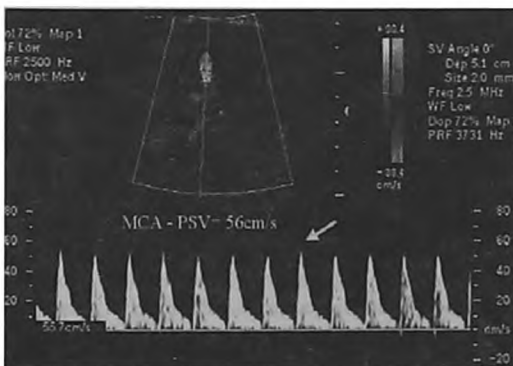


Рис.1. Измерение пиковой систолической скорости в средне-мозговой артерии – ультразвуковой признак анемии плода.



Рис. 2. Измерение кардио-феморального индекса.

Беременность у пациентки IV, в анамнезе самопроизвольный выкидыш в сроке беременности 11-12 нед и двое срочных родов. Соматический анамнез неотягощен. Выполнен кордоцентез, взята кровь плода на ИФА, ПЦР к цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ), на кариотип плода, посев асцитической жидкости, околоплодных вод, общий анализ крови, общий белок. Кариотип плода – 46 XY, Hb 24г/л, Ht 7%, общий белок 5,2 г/л.

Проведено 3 внутриутробных, внутрисосудистых переливания крови плоду и трехкратное внутриутробное введение альбумина. Переливали I (0) Rh (-) группы крови эритроцитарную массу, расчет объема проводился по шкале G. Mari et al. [6] (26,0 – 30,0- 40,0). Расчет альбумина проводили исходя из предполагаемой массы плода – 5, 0- 5,0- 10,0 10 % альбумина.

2 случай: Пациентка Н. 27 лет, в сроке беременности 21 нед при II УЗ скрининговом исследовании, в женской консультации, был поставлен диагноз НИВП. При УЗИ выявлено: асцит до 6 мм, гидроперикард до 5 мм, гидроторакс до 3 мм, отек подкожной клетчатки плода. Пациентка имела 0 (1) Rh (+) группу крови. Пиковая скорость в среднемозговой артерии у плода 70 см/с (N до 40см/с), кардио - феморальный индекс - 0,7 (N до 0,6). Данная беременность III, в анамнезе медицинский аборт в сроке беременности 8-9 нед и одни срочные роды. Соматический анамнез не отягощен. При кордоцентезе сделаны стандартные лабораторные исследования. Кариотип плода – 46 XX, Hb 20г/л, Ht 6,7%, общий белок 4,9 г/л. Выполнено 3 внутриутробных, внутрисосудистых переливания крови плоду (40,0 - 40,0 - 40,0) и трехкратное внутриутробное введение альбумина (10, 0- 10,0- 10,0 10 % альбумина). Переливали I (0) Rh (-) группы крови эритроцитарную массу. Расчет объема эритроцитарной массы и альбумина проводился по опробованной ранее методики.

3 случай: Пациентка М. 26 лет, в сроке беременности 21-22 нед при II УЗ скрининговом исследовании, в женской консультации, был поставлен диагноз НИВП. При УЗИ выявлено: асцит до 6 мм, гидроперикард до 3 мм, гидроторакс до 5 мм, отек подкожной клетчатки плода. Пациентка имела 0B (III) Rh (+) группу крови. Пиковая скорость в среднемозговой артерии у плода 67см/с (N до 40см/с), кардио - феморальный индекс - 0,63 (N до 0,6). Беременность у пациентки вторая, в анамнезе одни срочные роды. Соматический анамнез не отягощен. В результате обследования плода выявлено: кариотип плода – 46 XX, Hb 23г/л, Ht 5,3%, общий белок 6,1 г/л.

Проведено 2 внутриутробных, внутрисосудистых переливания крови плоду (50,0 – 35,0) и двукратное внутриутробное введение альбумина (10, 0- 10,0- 10,0 10 % альбумина). Переливали I (0) Rh (-) группы крови эритроцитарную массу, расчет объема эритроцитарной массы и альбумина проводился по стандартной технологии.

4 случай: Пациентка М. 28 лет, в сроке беременности 20-21 нед при II УЗ скрининговом исследовании, в женской консультации, был поставлен диагноз НИВП. При УЗИ выявлено: асцит до 5 мм, гидроперикард до 3 мм, гидроторакс до 4 мм, отек подкожной клетчатки пло-

да, многоводие - ИАЖ 24 см. Пациентка имела 0A (II) Rh (+) группу крови. Пиковая скорость в среднемозговой артерии у плода 69см/с (N до 40см/с), кардио - феморальный индекс - 0,69 (N до 0,6). Данная беременность III, в анамнезе одни срочные роды, одна регрессирующая беременность. Соматический анамнез не отягощен. Проведено стандартное обследование плода: кариотип плода – 46 XX, Hb 74г/л, Ht 19,8%, общий белок 30,1 г/л.

Выполнено 1 внутриутробное, внутрисосудистое переливания крови плоду (56,0). Переливали I (0) Rh (-) группы крови эритроцитарную массу, расчет объема эритроцитарной массы проводился по стандартно технологии.

Для определения степени зрелости новорожденно- го использовали обследование по Ballard. Использовали 6 критериев нервно-мышечной зрелости (поза, симптом «квадратного окна», симптом «отдачи», подколенный угол, симптом «шарфа») и физической зрелости (кожа, лануго, борозды на подошвенной поверхности стопы, грудные железы, ушные раковины, наружные половые органы). Тест проводили в возрасте 30-42ч.

Для комплексной оценки течения раннего и позднего неонатального периода кроме стандартных исследований (общие клинические исследования крови, мочи и кала) детям были проведены дополнительные исследования: УЗИ внутренних органов, тимуса, ЭКГ, ЭХО КГ, НСГ, иммунограмма.

Результаты и обсуждение

Все пациентки в сроке беременности 15-17 нед перенесли заболевание с клиническими признаками ОРВИ с подъемом температуры до 38°. Клиническая картина заболевания у пациенток была идентична, данные ультразвуковых исследований плодов, данные лабораторных исследований при кордоцентезах и время развития симптомов НИВП схожи. Поэтому мы предположили вирусную этиологию анемий, развившихся у плодов. Известно, что у беременных женщин парвовирус В19 напрямую связан с анемией плода, анасаркой, выкидышем и внутриутробной гибелью плода. Существуют данные о некоторых случаях внутриутробной гибели плода во втором или третьем триместре, а также развитием водянки плода, вызванной целой совокупностью инфекций. Парвовирус В19 также относится к существенным причинам преждевременных родов в третьем триместре беременности. Однако в случаях преждевременного завершения беременности в третьем триместре, обусловленного водянкой плода, парвовирус В19, как правило, не являлся главной причиной. Доля гибели плодов после заражения матерью парвовирусом В19 составляет 6,5–14% независимо от возраста. Вирус способен также поражать и другие ткани, в особенности клетки печени и миокарда. Прямое поражение миокарда может привести к внутриутробной остановке сердца плода. Профилактические мероприятия сводятся лишь к изоляции больного. Поэтому беременной перенесшей ОРВИ необходимо регулярно (1 раз в 2 нед) проводить ультразвуковое исследование, чтобы не пропустить развитие отека плода, при котором

следует решать вопрос о раннем фетальном переливании крови и по возможности лабораторными методами типировать возбудителя.

Во всех 4 случаях пренатального лечения НИВП, внутриутробно анемия плода была скомпенсирована. При дальнейшем динамическом ультразвуковом исследовании проявления НИВП полностью исчезли. Кардио-мегалгия и гепатоспленомегалгия наблюдались у плодов до 28-30 нед беременности. Роды, послеродовое наблюдение женщин и обследование новорожденных проводилось в НИИ ОММ.

Гестационный возраст наблюдаемых детей составил 38-39 нед. Все роды были оперативными, плановая операция кесарева сечения проводилась по совокупным показаниям со стороны матери и плода.

Средние показатели физического развития при рождении: масса $3230,0 \pm 400$ г, длина $50,7 \pm 2,7$ см, окружность головы $35,0 \pm 1,0$ см, окружность груди $34,0 \pm 1,0$ см. Весоростовой показатель составил 63,7-68, что укладывается в нормативный показатель. Известно, что важным критерием определения тяжести гипоксии и состояния при рождении является оценка по шкале Апгар в баллах. Мы проанализировали этот показатель у наблюдаемых новорожденных и получили следующие результаты: трое детей родились в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов, один ребенок в среднем-тяжелом состоянии с оценкой 5/7баллов по Апгар.

Двое детей в удовлетворительном состоянии в конце первых суток были переведены в систему совместного пребывания матери и ребенка. Ранний неонатальный пе-

риод в этой группе протекал в пределах физиологической нормы: дети активно сосали грудь, убывь в массе тела была в пределах нормы, имели достаточную двигательную активность, удовлетворительные показатели рефлексов новорожденных.

А двое новорожденных в связи с тяжелым состоянием переведены в палату интенсивного наблюдения. Тяжесть состояния была обусловлена умеренными дыхательными нарушениями, неврологической симптоматикой. В дальнейшем дети получили курс терапии в отделении ранней реабилитации новорожденных.

Как показывает опыт, к моменту рождения компенсаторные возможности ребенка, имеющего отягощенное течение антенатального периода, истощаются, что проявляется в раннем неонатальном периоде в виде патологических состояний и нарушения адаптации. Частота проявления клинических синдромов в неонатальном периоде представлена в таблице 1.

Физически и неврологически незрелыми были признаны все наблюдаемые новорожденные. Физическая и неврологическая незрелость в сочетании с функциональной незрелостью многих органов и систем, в первую очередь ЦНС, обуславливали, по нашему мнению, в совокупности с другими факторами синдром дезадаптации.

Показатели общего анализа крови представлены в таблице 2.

Динамика изменений показателей общего анализа крови имела особенности в виде нормального уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита в первые сутки жизни с появлением признаков анемии к концу раннего не-

Таблица 1. Частота выявленной патологии раннего и позднего неонатального периода у обследованных детей, перенесших универсальную неиммунную водянку плода

Вид патологии	X МКБ	Доношенные
Родилось всего		4 (100,0%)
Здоровые	Z39.3	0 (0%)
Морфофункциональная незрелость	P05.3	4 (100,0%)
СДР	P22	2 (50,0%)
Церебральная ишемия всего	P91.0	4 (100,0%)
С-м возбуждения ЦНС	P91.3	2 (50,0%)
С-м угнетения ЦНС	P91.4	1 (25,0%)
С-м дезадаптации ССС	P29.8	2 (50,0%)

Таблица 2. Показатели общего анализа крови у новорожденных, перенесших состояние универсальной водянки плода (M±m).

Показатели	1сут жизни	7сут жизни	28сут жизни
Эритроциты *10 ¹² /л	4,8 ± 0,5	4,7 ± 0,4	3,8 ± 0,2
Гемоглобин г/л	186,7 ± 24,9	156,3 ± 13,8	132,3 ± 20,3
Лейкоциты *10 ⁹ /л	15,6 ± 2,4	13,5 ± 2,2	11,8 ± 0,4
Эозинофилы, %	3,7 ± 1,2	2,7 ± 1,2	4,2 ± 1,5
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4,3 ± 1,7	5,7 ± 1,7	1,3 ± 0,5
Сегментоядерные нейтрофилы, %	45,3 ± 8,2	48,7 ± 2,1	21,5 ± 3,1
Лимфоциты, %	41,0 ± 6,1	34,7 ± 3,4	63,3 ± 2,5
Моноциты, %	11,0 ± 0,8	8,0 ± 1,6	9,6 ± 1,1
Тромбоциты *10 ⁹ /л	231,7 ± 7,6	377,7 ± 28,5	453 ± 33,3

Таблица 3. Показатели иммунограммы у новорожденных, перенесших состояние универсальной неиммунной водянки плода ($M \pm m$)

CD3 (Т-лимфоциты), %	57,3±10,1
CD19 (В-лимфоциты), %	22,3±8,5
CD4 (Т-хелперы), %	40,0±8,6
CD8 (Т-цитотоксические), %	16,7±3,1
CD16/56 (NK), %	15,3±6,5
CD4/CD8	2,5±0,7
Иммуноглобулины G, г/л	8,4±2,1
Иммуноглобулины M, г/л	0,8±0,1
Иммуноглобулины A, г/л	0,1±0,1
НСТ тест	8,7±1,7
НСТ стимулированный	26,7±2,5
КС	3,1±0,4
ЦИК	6,0±0,8
СН50	52,8±5,9

онатального периода с дальнейшим прогрессированием к 28сут жизни. Также отмечалось повышенное содержание моноцитов в первые сутки жизни, а в возрасте 7 и 28сут жизни этот показатель не отличался от нормативных.

Результаты иммунологического исследования у новорожденных, перенесших состояние универсальной водянки плода представлены в таблице 3.

Обращает внимание по данным иммунограммы сниженное содержание секреторного иммуноглобулина А ($0,1 \pm 0,1$ г/л при норме 1,4-4,2 г/л) и ЦИК ($6,0 \pm 0,8$ при норме 40-60). Известно, что механизмы иммунной системы [17] обеспечивают выполнение трех основных функций: защиту (устойчивость к инфекциям, вызываемым различными микроорганизмами), поддержание гомеостаза и контроль (распознавание и уничтожение мутантных клеток). Будучи не вполне зрелыми, клетки иммунной системы плода и новорожденного все же обладают значительной способностью реагировать на изменения окружающей среды. Выявленные лабораторные данные подтверждают и результаты УЗИ тимуса в виде тимомегалии 2 степени, что, безусловно, требует дальнейшего наблюдения.

ЭХО КГ исследование выявило особенности функционирования сердца в виде сферизации камер (50%), наличия аневризмы МПП (75%), функционирующего овального отверстия (50%). Нарушение процессов реполяризации в миокарде зарегистрированы в 100% наблюдений и свидетельствуют о наличии метаболических нарушений.

УЗИ органов брюшной полости не выявило грубой органической патологии, лишь у 1 ребенка зарегистрировано неполное удвоение ЧЛС с дистопией лоханок.

Нейросонографически выявлена морфологическая незрелость головного мозга у всех наблюдаемых новорожденных, церебральная ишемия I и 3степени с одинаковой частотой встречаемости в 25% случаев, 2степени в 50% наблюдений.

Признаки остаточных проявлений водянки плода выявлены только у половины наблюдаемых детей при рождении в виде наличия гидроперикарда в области верхушки сердца (4мм) и умеренного количества жидкости

в брюшной полости. Указанные изменения нивелировались у новорожденных в течение в первых суток жизни.

Выводы

1. Определение причины развития НИВП является основным в определении прогноза и тактики ведения пациенток.

2. При наличии методики пренатального лечения НИВП, оно является предпочтительным.

3. Учитывая вклад инфекции, в частности вирусной, в структуре перинатальных потерь диктует необходимость расширения спектра обследований беременных с НИВП у плодов.

4. Своевременная и адекватная патогенетическая терапия, проведенная на этапе внутриутробного развития позволила нам получить детей в доношенном сроке гестации с формированием удовлетворительного состояния к концу неонатального периода. Выявленные нарушения в неонатальном периоде свидетельствуют о необходимости дифференцированного диспансерного наблюдения за новорожденными и младенцами, перенесшими состояние универсальной водянки плода. Мы не смогли сравнить полученные данные с литературными, поскольку в настоящее время этот вопрос изучен недостаточно. ■

Косовцова Н.В. - к.м.н., руководитель научного отделения биофизических и лучевых методов исследования ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г.Екатеринбург; *Павличенко М.В.* - к.м.н., старший научный сотрудник отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г.Екатеринбург; *Маркова Т.В.* - к.м.н., старший научный сотрудник отделения экологической репродуктологии ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г.Екатеринбург; *Ковалев В.В.* - д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г.Екатеринбург; *Потапов Н.Н.* - врач акушер-гинеколог отделения гинекологии ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г.Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - *Косовцова Н.В.*, г.Екатеринбург, Студенческая 8-9, e-mail: kosovcova@mail.ru

Литература:

1. Ballantyne, J.W.; The Diseases and Deformities of the Fetus. Edin-burgh: Oliver & Boyd 1892.
2. Hoffmann, D., Hollander, H.J., Weiser, P.: The gynecological and obstetri- cal importance of ultrasonic diagnosis. *Gynaecologia* 1967; 164: 24-36
3. Kuhlmann, R.S., Warsof, S.L., Lavy, D.L.: Fetal sacrococcygeal terato- ina. *Fetal Therapy* 1987; 2: 95-100.
4. Maidman, J.E., Yaeger, C., Anderson, V.: Prenatal diagnosis and ma nagement of non-immunologic hydrops fetalis. *Obstet. Gynecol.* 1980; 56: 571-576.
5. Benacerraf, B.R., Frigoletto, F.D.; in utero treatment of a fetus with diaphragmatic hernia complicated by hydrops. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 155: 817-818.
6. Mari G. et al. *Obstetrics & Gynecology* 1995, 2000, 2005.
7. Matthew E. Abrams «Hydrops fetalis: a retrospective review of cases reported to a large national database and identification of risk factors associated with death. *Pediatrics*» July 2007; 120: 84-89
8. Coulson, C.C., Kuller, J.A., Sweeney, W.J.: Nonimmune hydrops and hydrocephalus secondary to fetal intracranial hemorrhage. *Amer. J. Perinatol.* 1994; 11: 253-254
9. Fadne, H.O., Oian, P.: Transcapillary fluid balance and plasma volume regulation: a review. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1989; 44: 769-773.
10. Fischer, R.I., Kuhlmann, K., Grover, J.: Chronic, massive fetomaternal hemorrhage treated with repeated fetal intravascular transfusion. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 16: 203-204.
11. Flake, A.W., Harrison, M.R., Adzick, N.S.: Fetal sacrococcygeal tera-toma. *J. Pediatr. Surg.* 1987; 11: 563-565.
12. Fleischer, A.C., Killam, A.P., Boehm, F.H.: Hydrops fetalis: Sonographic evaluation and clinical implications. *Radiology* 1981; 141: 163.
13. Gembruch, U-, Hansmann, M., Bald, R.: Direct intrauterine fetal treat-ment of tachyarrhythmia with severe hydrops fetalis by antiarrhythmic drugs. *Fetal Ther.* 1988; 3: 210-215.
14. Matthew E. Abrams «Hydrops fetalis: a retrospective review of cases reported to a large national database and identification of risk factors associated with death. *Pediatrics* 2007; 120: 84-89.
15. Bain, A.D., Bowie, J.H., Flint, W.F.: Congenital toxoplasmosis si-mulating haemolytic disease of the newborn. *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw.* 1956; 63: 826-831.
16. Bawle, E.V., Black, V.: Nonimmune hydrops fetalis in Noonan's syn-drome. *Amer. J. Dis. Child.* 1966; 140: 758-760.
17. Володин Н.Н. Неонатология. Национальное руководство. М.: «Геотар Медиа», 2007.