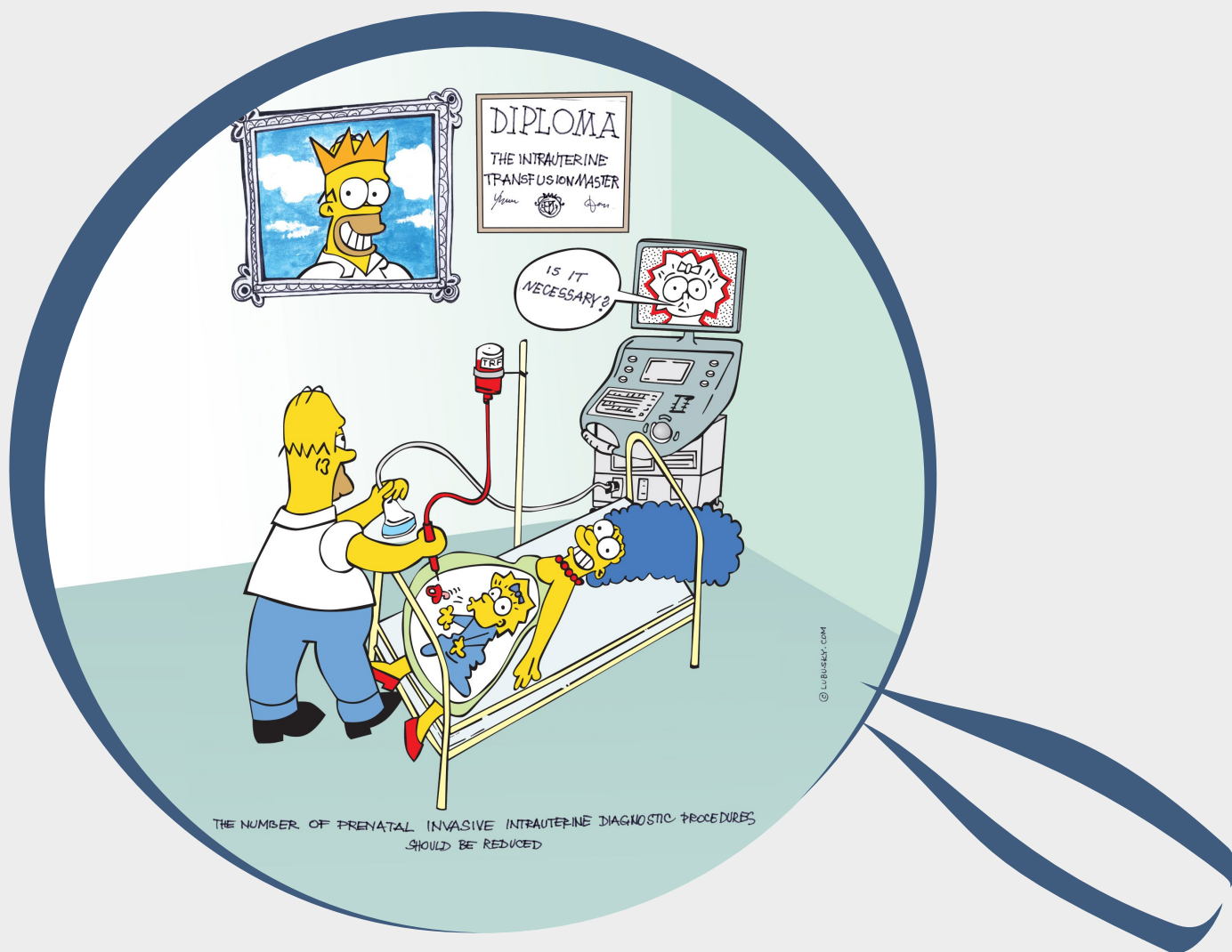


Těhotenství s rizikem rozvoje anémie plodu



Těhotenství s rizikem rozvoje anémie plodu

Marek Ľubušký a kolektiv autorů



GynUltrazvuk.cz

Vyloučení odpovědnosti

Autoři i vydavatel věnovali maximální možnou pozornost tomu, aby informace uvedené v knize odpovídaly aktuálnímu stavu znalostí v době přípravy díla k vydání. I když tyto informace byly pečlivě kontrolovány, nelze s naprostou jistotou zaručit jejich úplnou bezchybnost. Z těchto důvodů se vylučují jakékoli nároky na úhradu ať již přímých, či nepřímých škod.

Tato kniha ani žádná její část nesmí být kopírována, rozmnožována ani jinak šířena bez písemného souhlasu vydavatele.

Těhotenství s rizikem rozvoje anémie plodu

1. vydání.

© Marek Lubušský, 2024

© Pozitivní vydavatelská, 2024

Vydalo nakladatelství
Pozitivní vydavatelská s.r.o.,
Krapkova 1159/3, 779 00 Olomouc

ISBN 978-80-11-05399-4

Těhotenství s rizikem rozvoje anémie plodu

Editor

Prof. MUDr. Marek Ľubušký, Ph.D., MHA

Recenzenti

Prof. MUDr. Marian Kacerovský, Ph.D.

Prof. MUDr. Ivana Kacerovská Musilová, Ph.D.

Autoři

Prof. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

Prof. MUDr. Ladislav Krofta, CSC., MBA

Prof. MUDr. Milan Kudela, CSC.

Prof. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.

Prof. MUDr. Martin Procházka, Ph.D.

Prof. Mgr. Radek Vodička, Ph.D.

Doc. MUDr. Eva Klásková, Ph.D., MHA

Doc. MUDr. Ondřej Šimetka, Ph.D., MBA

Doc. RNDr. Radek Vrtěl, Ph.D.

MUDr. Veronika Durdová, Ph.D.

MUDr. Jan Hálek, Ph.D.

MUDr. Lubomír Hašík, Ph.D.

MUDr. Iva Holusková, Ph.D.

MUDr. Tereza Kratochvílová, Ph.D.

MUDr. Štěpán Machač, Ph.D.

MUDr. Michaela Maděrková Tozzi, Ph.D.

MUDr. Ivana Marková, Ph.D.

Mgr. Kateřina Langová, Ph.D.

MUDr. Jana Procházková, Ph.D.

MUDr. Martina Studničková, Ph.D.

MUDr. Katherine Vomáčková, Ph.D.

MUDr. Vladimír Dvořák jr.

RNDr. Marta Ordeltová

MUDr. Michal Pětroš (2012†)

MUDr. Petra Slunská

MUDr. Martin Wita

Mgr. Jana Böhmová

Mgr. Lucie Roubalová

Vladimíra Kroutilová, DiS., MBA

Obsah

Anémie plodu	6
Fetální hematologie	8
Příčiny anémie plodu.....	9
Projevy anémie plodu	10
Diagnostické metody anémie plodu	13
Dopplerometrie při predikci anémie plodu.....	14
Terapeutické metody při erythrocytární aloimunizaci těhotné ženy a hemolytické nemoci plodu a novorozence	32
Infekce parvovirem B19 v těhotenství	34
Epidemiologie	36
Incidence/prevalence.....	36
Klinické projevy	37
Laboratorní diagnostika.....	39
Management	40
Fetomaternální hemoragie	46
Definice.....	47
Incidence	47
Metody stanovení.....	48
Klinický význam	49
Erythrocytární aloimunizace	54
Definice.....	55
Imunologický princip	59
Antierythrocytární protilátky.....	63
Klinický význam antierythrocytárních protilátek u těhotných žen	63
Krevně skupinové systémy	65
Laboratorní vyšetření antierythrocytárních protilátek u těhotných žen a plodu/ novorozence	86

Dispenzární prenatální péče	90
Význam vyšetření protilátek a krevní skupiny u těhotenství	93
Prevence RhD aloimunizace	99
Doporučení k provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen	103
Imunologický princip	115
Management těhotenství s rizikem rozvoje HDFN	117
Management těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence	119
CV editora	151
Granty.....	152
Absolventi postgraduálního doktorského studia	153
Publikace	154
Publikované abstrakty.....	158
Doporučené postupy	161
Seznam schémat.....	162
Seznam zkratk.....	168

Anémie plodu

Zavedení provádění **prevence RhD aloimunizace** u RhD negativních žen vedlo sice ke snížení incidence hemolytické nemoci plodu a novorozence (Hemolytic disease of the fetus and newborn, **HDFN**), avšak péče o těhotenství s rizikem rozvoje **anémie plodu** představuje problém i nadále (*viz Erytrocytární aloimunizace, Prevence RhD aloimunizace*).

Hlavním objevem, který zásadně ovlivnil situaci a umožnil snížit počty prenatalně prováděných invazivních diagnostických výkonů (amniocentéz a kordocentéz), bylo zjištění, že stupeň anémie plodu lze spolehlivě predikovat i neinvazivně při ultrazvukovém vyšetření pomocí barevné a pulzní dopplerometrie. Implementace neinvazivního stanovení maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media plodu (Middle cerebral artery peak systolic velocity, **MCA-PSV**) do managementu těhotenství s rizikem rozvoje anémie plodu umožní snížit počet dosud prováděných invazivních diagnostických výkonů o více než 70 % (*viz Dopplerometrie při predikci anémie plodu*).

Navíc, je-li u těhotné ženy diagnostikována preexistující **erytrocytární aloimunizace** (přítomnost klinicky významných antierytrocytárních aloprotilátek) lze vyšetřením volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy stanovit genotyp plodu (*RHD, RHCE, KEL*) a event. vyloučit přítomnost komplementárního antigenu na povrchu červených krvinek plodu („D“, „C“, „c“, „E“, „e“, „K“, „k“). Není-li u plodu přítomen komplementární antigen, není ohrožen rozvojem hemolytického onemocnění a nejedná se o **těhotenství s rizikem rozvoje HDFN** (*viz Dispenzární prenatalní péče, Management těhotenství s rizikem rozvoje HDFN*).

Fetální hematologie

Hematopoézu u zárodku a plodu lze rozdělit na tři období – **mezoblastické** (žloutkový váček), **hepatální** (játra a slezina) a **myeloidní** (kostní dřeň). Erytropoéza začíná od 21. dne ve žloutkovém váčku, pak pokračuje v játrech (extramedulárně) a od 16. týdne těhotenství se přesouvá do kostní dřeně. Hepatální období je datováno od 10. do 24. týdne těhotenství, ale hematopoéza v játrech přetrvává i krátce po narození.

Fyziologická referenční rozmezí koncentrace hemoglobinu, počtu erytrocytů, retikulocytů a erytroblastů byla stanovena pomocí punkce pupečníku prováděné mezi 17. a 40. týdnem těhotenství.

Koncentrace **hemoglobinu** a počet **erytrocytů** v průběhu těhotenství lineárně vzrůstají ze 110 g/l a $2,5 \times 10^{12}/l$ v 17. týdnu na 155 g/l a $4,5 \times 10^{12}/l$ ve 40. týdnu těhotenství.

Klesající extramedulární hematopoéza v játrech vede k exponenciálnímu poklesu **erytroblastů** ve fetální krvi z průměru 83/100 erytrocytů v 17. týdnu těhotenství na 4/100 erytrocytů ve 40. týdnu.

Retikulocyty jsou produkovány, jak v kostní dřeni, tak extramedulárně. Jejich klesající počet je odrazem zrání hematopoézy v kostní dřeni. Počet retikulocytů klesá lineárně z 10/100 erytrocytů v 17. týdnu těhotenství na 4/100 erytrocytů ve 40. týdnu.

Objem krve ve fetoplacentárním řečišti v závislosti na délce trvání těhotenství zobrazuje schéma č. 1.

12. týden	3 ml
20. týden	30 ml
30. týden	150 ml
40. týden	100 ml/kg

Schéma č. 1

Objem krve ve fetoplacentárním řečišti v závislosti na délce trvání těhotenství

Upraveno podle: Lubušky M., Studničková M. Fetomaternální hemoragie. Postgrad. Med. 2012, 14 (3), s. 282-284.

Příčiny anémie plodu

Existuje mnoho příčin, které mohou způsobit rozvoj závažné anémie plodu, nejčastější z nich je ale stále preexistující erytrocytární aloimunizace těhotné ženy (*viz Erytrocytární aloimunizace, Dispenzární prenatalní péče, Management těhotenství s rizikem rozvoje HDFN*).

Nejčastější příčiny anémie plodu zobrazuje **schéma č. 2**.

Imunitní

Erytrocytární aloimunizace

(nejčastěji v systémech Rh a Kell)

Neimunitní

Krevní transfuze mezi dvojčaty

Fetomaternální hemoragie

Parvovirus B19

Schéma č. 2

Nejčastější příčiny anémie plodu

Upraveno podle: Lubušký M., Procházka M. Erytrocytární aloimunizace těhotných žen, hemolytická nemoc plodu a novorozence. Postgrad. Med. 2012, 14 (3), s. 284-288.

Projevy anémie plodu

Při mírném až středním stupni onemocnění dochází ke kompenzačnímu zvýšení intramedulární erythropoézy, u závažných forem dochází k vystupňování erythropoézy i extramedulárně v játrech a ve slezině.

Vlastní postižení plodu závisí na stupni rozvoje anémie. **Mírné formy** snáší plod vcelku dobře. Anémie vede k poklesu objemového množství kyslíku v krvi, ale neovlivňuje parciální tlaky kyslíku a oxidu uhličitého. Nedochozí proto k redistribuci krve s preferenčním zásobením mozku. Výjimku představuje až závažná anémie s hypoxémií a acidózou. Plod zvyšuje srdeční výdej a krevní průtok ve fetálních cévách v přímé úměře stupni anémie odrážející se zejména v hematokritu plodu. Je přítomna hyperdynamická cirkulace. Tyto změny v hemodynamice plodu lze sledovat při ultrazvukovém vyšetření pomocí barevné a pulzní dopplerometrie (*viz Dopplerometrie při predikci anémie plodu*). **Při rozvinutých formách** však dochází k hypoxémii a acidóze. Při hodnotách hematokritu <12 % se rozvíjí hydrops plodu, na jehož vzniku se podílí:

- **srdeční selhávání**, které je způsobeno nejspíše hypoxickými změnami,
- **hepatomegalie**, při které je ztížený průtok krve játry způsobující portální hypertenzi,
- **hypoalbuminémie**.

Při srdečním selhávání jsou při ultrazvukovém vyšetření patrné charakteristické patologické změny, jako je zvětšený biventrikulární průměr srdce, rozvoj systolické atrioventrikulární regurgitace krve, rozšíření umbilikální žíly, ztluštění placenty a polyhydramnion.

Hydrops plodu zobrazuje schéma č. 3a-b.

ANÉMIE PLODU



Schéma č. 3a

Hydrops plodu

ANÉMIE PLODU



Schéma č. 3b

Hydrops plodu

Diagnostické metody anémie plodu

Diagnostické metody anémie plodu zobrazuje schéma č. 4.

Neinvazivní

Detekce erytrocytárních aloprotilátek v séru těhotné ženy

Ultrazvukové vyšetření

- Zvětšený biventrikulární průměr srdce
- Fetální thorako-kardiální index méně než 2
- Rozšíření umbilikální žíly
- Ztluštění placenty více než 4 cm
- Polyhydramnion (oligohydramnion)
- Zvětšení fetálních jater a sleziny
- **Hydrops plodu**

Dopplerometrie

- **Maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media (MCA-PSV)**
- **Systolická atrioventrikulární regurgitace**

Kardiotokografie

Invazivní

Amniocentéza

Kordocentéza

Schéma č. 4

Diagnostické metody anémie plodu

Upraveno podle: Lubušký M., Procházka M. Erytrocytární aloimunizace těhotných žen, hemolytická nemoc plodu a novorozence. Postgrad. Med. 2012, 14 (3), s. 284-288.

Dopplerometrie při predikci anémie plodu

Cílem dopplerovských studií je včas a spolehlivě odhalit hemodynamické změny ve fetální cirkulaci, ke kterým dochází při rozvíjející se anémii plodu (*viz Projevy anémie plodu, Diagnostické metody anémie plodu*). Rychlost krevního toku ve fetálních cévách je zvýšená a tento nález může pomoci při stanovení správné diagnózy u anemických plodů. Konkrétně při rozhodování, kdy je nutné provést kordocentézu ke stanovení hodnoty hematokritu plodu a event. podat nitroděložní krevní transfuzi.

Dopplerometrie je schopna znázornit vztah mezi rychlostí průtoku krve a fetálním hematokritem. Bylo navrženo několik metod, jak pomocí dopplerometrie neinvazivně predikovat rozvíjející se závažnou anémii plodu, která následně vyžaduje invazivní intervenci. Byl sledován průtok v různých fetálních cévách. Srovnání je však velmi obtížné vzhledem k různorodosti metod a užitých referenčních hodnot koncentrace hemoglobinu klasifikujících anémii plodu. Většina studií byla rovněž podrobena kritice ze strany užitých metodik a jejich výsledky jsou tudíž obtížně využitelné v klinické praxi.

Dopplerovské studie při predikci anémie plodu zobrazuje **schéma č. 5a-b**.

ANÉMIE PLODU

<i>Diagnostická metoda</i>	<i>No.</i>	<i>Sensitivita (%)</i>	<i>Specificita (%)</i>	
Arteria cerebri media				
MCA-PSV $\geq 1,5$ MoM (Oepkes, 2006)	165	88	82	Hb deficit > 5 SD
MCA-PSV $\geq 1,5$ MoM (Zimmermann, 2002)	125	88	87	Hb < 0,65 MoM, < 35. týden
MCA-PSV $\geq 1,5$ MoM (Mari, 2000)	111	100	88	Hb < 0,65 MoM
MCA-PSV + 1,5 SD (Scheier, 2004)	58	96 78	86 92	Hb deficit > 6 SD Hb deficit > 4 SD
MCA-PSV $\geq 1,35$ MoM (Deren, 2002)	52	100	82	Hb < 0,60 MoM, Hb \leq 0,60 MoM, - Alloimmunizace - Parvovirus B19
MCA-PSV $\geq 1,29$ MoM (Delle Chiaie, 2001)	108 18	73 100	82 100	
MCA-PSV $\geq 1,5$ MoM (Dukler, 2003)	16	100	100	Hb deficit \geq 5 SD
MCA-PSV $\geq 1,5$ MoM (Nishie, 2003)	28	100 75	65 63	Hb deficit > 5 SD Hb deficit > 3 SD
MCA-PSV > 1 SD (Teixeira, 2000)	26	83 73 64	80 93 100	Hb deficit > 4 SD Hb deficit > 3 SD Hb deficit > 2 SD
MCA-mean velocity > 2 SD (Abdel-Fattah, 2001)	17	91	100	Hb deficit > 2 SD
Decelerační úhel < 0,90 MoM (Bahado-Singh, 2000)	24	100	83	Hb deficit \geq 5 g/dl

Schéma č. 5a

Dopplerovské studie při predikci anémie plodu

ANÉMIE PLODU

<i>Diagnostická metoda</i>	<i>No.</i>	<i>Sensitivita (%)</i>	<i>Specificita (%)</i>	
Arteria Lienalis				
MCA-PSV > 1,5 MoM MCA-PSV > 1,4 MoM (Bahado-Singh, 2000)	55	80 100	87 79	Hb deficit ≥ 5 g/dl
Decelerační úhel < 0,90 MoM Decelerační úhel < 0,60 MoM (Bahado-Singh, 1999)	41	91 100	70 91	Hb deficit ≥ 2g/dl Hb deficit ≥ 5 g/dl
Aorta				
Mean velocity > 2,5 cm/s (Nicolaidis, 1990)	68	78	31	
Mean velocity > 95th centile (Hecher, 1995)	36	47	71	
Maximum velocity (Steiner, 1995)	33	64	73	
Maximum velocity (Copel, 1988)	16	91	80	
Ductus venosus				
Maximum velocity > 95th cent. (Hecher, 1995)	35	47	80	

Schéma č. 5b

Dopplerovské studie při predikci anémie plodu

ANÉMIE PLODU

Jako nejvhodnější a nejpřesnější parametr pro neinvazivní predikci stupně anémie plodu se však jeví maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media (middle cerebral artery peak systolic velocity, **MCA-PSV**). Normální hodnoty MCA-PSV i koncentrace hemoglobinu (Hb) u plodu v průběhu těhotenství narůstají. Definování kritické/diskriminační hodnoty „Cutoff Point“ pomocí násobku mediánu (multiple of median, **MOM**) pro dané gestační stáří je proto přesnější než použití směrodatné odchylky (standard deviation, SD).

MCA-PSV při predikci anémie plodu před podáním 1. intrauterinní transfuze zobrazuje schéma č. 6.

Arteria cerebri media

<i>Diagnostická metoda</i>	<i>No.</i>	<i>Sensitivita (%)</i>	<i>Specifická (%)</i>	
MCA-PSV $\geq 1,5$ MoM (Mari, 2000)	111	100	88	Hb < 0,65 MoM
MCA-PSV $\geq 1,5$ MoM (Zimmermann, 2002)	125	88	87	Hb < 0,65 MoM, < 35. týden
MCA-PSV $\geq 1,5$ MoM (Oepkes, 2006)	165	88	82	Hb deficit > 5 SD

Schéma č. 6

MCA-PSV při predikci anémie plodu před podáním 1. intrauterinní transfuze

Mari et al. v multicentrické studii (8 center, 111 anemických plodů) retrospektivně stanovili, že MCA-PSV $\geq 1,5$ MoM umožnila predikci středního a těžkého stupně fetální anémie (koncentrace Hb < 0,65 MoM) se 100% sensitivitou při falešné pozitivitě 12 %.

Zimmermann et al. následně v multicentrické prospektivní studii (8 center, 125 sledovaných plodů, u 35 byla provedena invazivní intervence) potvrdili MCA-PSV $\geq 1,5$ MoM jako vysoce sensitivní neinvazivní způsob predikce fetální anémie (koncentrace Hb < 0,65 MoM) vyžadující podání nitroděložní transfuze. Před 35. týdnem těhotenství byla senzitivita metody 88 % a falešná pozitivita 13 %. Po 35. týdnu těhotenství byl zaznamenán nárůst falešné positivity.

Oepkes et al. v multicentrické prospektivní studii (10 center, 165 plodů, 77 se závažným stupněm anémie) použili MCA-PSV $\geq 1,5$ MoM k predikci fetální anémie definované poklesem koncentrace Hb > 5 SD. Sensitivita metody byla 88 % a falešná pozitivita 18 %. Autory predikovaná koncentrace Hb > 5 SD je však v porovnání s koncentrací Hb < 0,65 MoM predikovanou v předchozí studii o 5-10 % nižší v období mezi 18.-28. týdnem těhotenství (porovnání viz schéma č. 7). Při použití Mariho kritéria fetální anémie by tedy senzitivita v této studii byla nižší.

Hb — koncentrace fetálního hemoglobinu; MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) — maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media; MoM (multiple of median) — násobky mediánu, SD (standard deviation) — směrodatná odchylka

ANÉMIE PLODU

Porovnání různých referenčních hodnot pro koncentraci fetálního hemoglobinu a MCA-PSV v závislosti na délce trvání těhotenství zobrazuje schéma č. 7.

týden těhotenství	koncentrace fetálního hemoglobinu (g/l)				fetální MCA-PSV (cm/s)			
	Nicolaides et al.		Mari et al.		Scheier et al.		Mari et al.	
	Mean	- 5 SDs	Median	0,65 MoM	Mean	+1,5 SDs	Median	1,5 MoM
18	110	60	106	69	23	31	23	25
19			109	71			24	37
20	113	63	111	72	26	34	26	38
21			114	74			27	40
22	117	67	116	75	28	38	28	42
23			118	76			29	44
24	121	71	120	78	32	42	31	46
25			121	79			32	48
26	125	75	123	80	35	47	34	50
27			124	81			35	53
28	128	78	126	82	39	52	37	55
29			127	83			39	58
30	132	82	128	83	43	57	41	61
31			130	84			42	64
32	135	85	131	85	47	63	44	67
33			132	86			47	70
34	139	89	133	86	53	70	49	73
35			134	87			51	77
36	143	93	135	87	58	78	54	80
37			135	88			56	84
38	146	96	136	89	65	86	59	88
39			137	89			62	92
40	150	100	138	90	72	95	64	97

Nicolaides K.H. et al. Lancet 1988; 1: 1073-5
 Mari G. et al. N Engl J Med 2000; 342: 9-14
 Scheier M. et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23: 432-436

Schéma č. 7

Porovnání různých referenčních hodnot pro koncentraci fetálního hemoglobinu a MCA-PSV v závislosti na délce trvání těhotenství

Různí autoři používají k definování kritických/diskriminačních hodnot „Cutoff Points“ násobky mediánu nebo směrodatné odchylky. Hodnoty MCA-PSV $\geq 1,5$ MoM a $+1,5$ SDs představují „Cutoff Points“ pro predikci anémie plodu, která je však jednotlivými autory rovněž definována odlišně (koncentrací Hb $< 0,65$ MoM nebo jako pokles koncentrace Hb -5 SDs).

Normální hodnoty koncentrace Hb i MCA-PSV v průběhu těhotenství narůstají. Definování kritické/diskriminační hodnoty „Cutoff Point“ pomocí násobku mediánu (MoM) pro dané gestační stáří je proto přesnější než použití směrodatné odchylky.

V jednotlivých publikovaných studiích jsou navíc použity různé referenční hodnoty pro definici fetální anémie a kritické hodnoty MCA-PSV, která by ji měla predikovat. Porovnání výsledků je proto velmi obtížné.

Hb — koncentrace fetálního hemoglobinu; MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) — maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media; MoM (multiple of median) - násobky mediánu, SD (standard deviation) — směrodatná odchylka

ANÉMIE PLODU

MCA-PSV u plodu v průběhu těhotenství zobrazuje schéma č. 8.

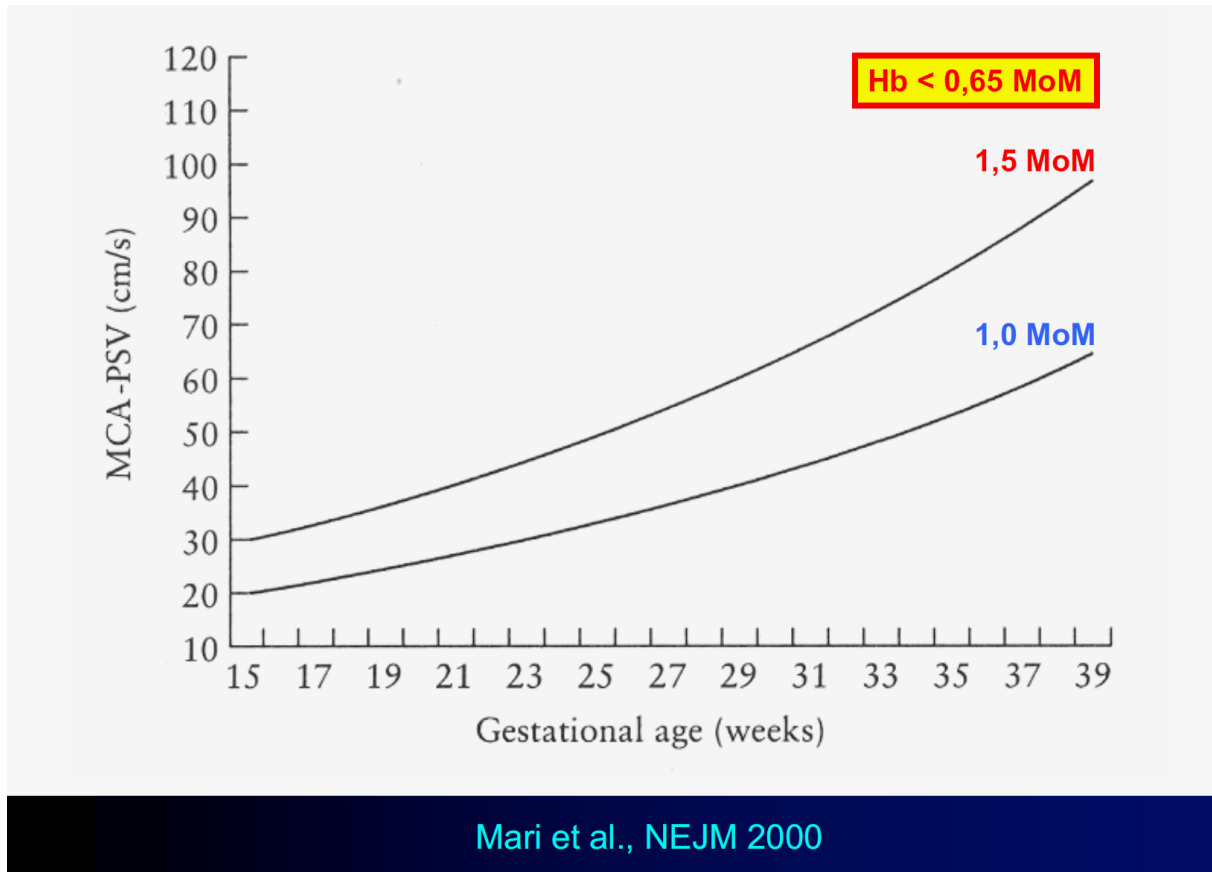


Schéma č. 8

MCA-PSV u plodu v průběhu těhotenství

Křivky ukazují hodnotu mediánu (dolní křivka) a 1,5násobek mediánu (horní křivka). Hodnota MCA-PSV $\geq 1,5$ MoM by měla spolehlivě predikovat anémii plodu, která odpovídá hodnotě Hb $< 0,65$ MoM.

Hb — koncentrace fetálního hemoglobinu; MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) — maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media; MoM (multiple of median) — násobek mediánu

Regresní křivku zobrazující vztah mezi MCA-PSV a koncentrací Hb u plodu zobrazuje schéma č. 9.

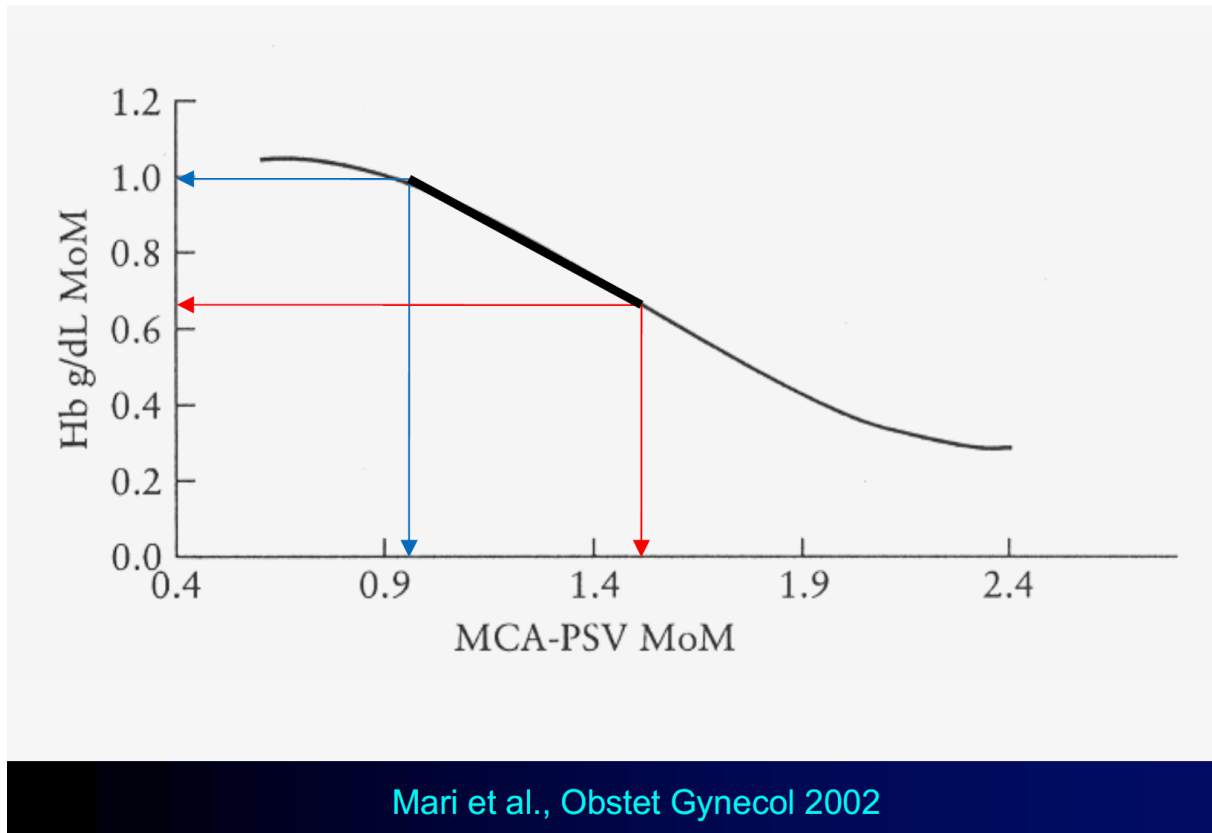


Schéma č. 9

Regresní křivka zobrazující vztah mezi MCA-PSV a koncentrací Hb u plodu

Před podáním první nitroděložní transfuze se MCA-PSV u plodu zvyšuje v přímé úměře stupni anémie odrážející se zejména v koncentraci hemoglobinu. Ukazuje se, že počáteční mírný pokles koncentrace fetálního hemoglobinu jen nepatrně ovlivňuje srdeční výdej a krevní viskozitu. Při dalším prohlubování fetální anémie je vzájemný vztah mezi těmito parametry již lineární a umožňuje přesnější predikci aktuální hodnoty fetálního hemoglobinu. V této fázi i minimální změna koncentrace hemoglobinu významně ovlivní viskozitu krve. Od určitého stupně těžké anémie, kdy se začíná rozvíjet hydrops plodu dosahuje srdeční výdej plató. To může vysvětlit proč těžce anemické plody ještě bez hydropsu i již hydropické mohou mít podobné hodnoty maximální průtokové rychlosti.

Hb — koncentrace fetálního hemoglobinu; MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) — maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media; MoM (multiple of median) — násobek mediánu

ANÉMIE PLODU

Průměrné regresní křivky nárůstu MCA-PSV v závislosti na stupni anémie plodu zobrazuje schéma č. 10.

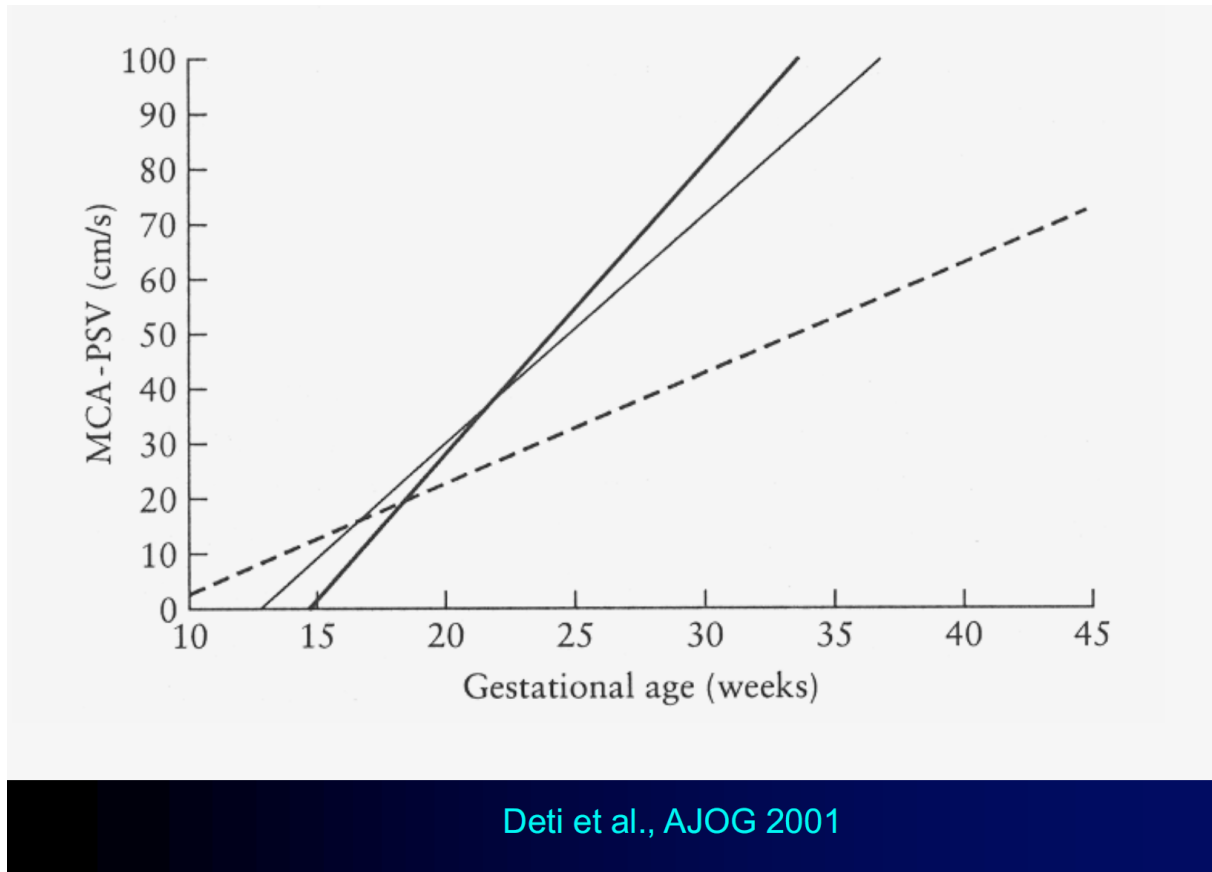


Schéma č. 10

Průměrné regresní křivky nárůstu MCA-PSV v závislosti na stupni anémie plodu

Plody bez anémie (přerušovaná čára), mírně anemické (tenká čára) a těžce anemické (silná čára). Při predikci rozvoje anémie u ohrožených plodů nehraje roli jen absolutní hodnota MCA-PSV ale také dynamika nárůstu maximální průtokové rychlosti v průběhu těhotenství. Sklon křivky znázorňující nárůst MCA-PSV je tím strmější čím rychlejší/závažnější je rozvoj anémie plodu.

MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) — maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media

ANÉMIE PLODU

Hyperdynamická cirkulace je při anémii přítomna ve všech fetálních cévách ale MCA je pro vyšetřování maximální průtokové rychlosti nejsnáze přístupná. Vzhledem k poloze plodu v děloze a anatomii MCA je možno ji snadno zobrazit tak aby se úhel měření co nejvíce blížil 0 stupňů a nebylo nutno použít úhlovou korekci. Je však velmi důležité, aby stanovení MCA-PSV bylo provedeno technicky správně, zkušeným vyšetřujícím a adekvátně klinicky interpretováno. Průtoková rychlost v MCA se v úseku od odstupu z arteria carotis interna až po její rozdělení na terminální větve příliš nemění, ale nejspolehlivější reprodukovatelnost výsledků vyšetření byla prokázána při provedení měření ihned za odstupem z arteria carotis interna na přilehlé straně. Stanovení MCA-PSV v kontralaterální cévě event. i s použitím úhlové korekce je obtížnější, a tudíž je zatíženo i větší variabilitou výsledku. MCA je navíc malá céva a úhlovou korekci nelze přesně nastavit, zvláště ve druhém trimestru těhotenství. Směrem k periférii se MCA rozděluje na 3-5 větví. Z technického hlediska při stanovení MCA-PSV v jejím distálním průběhu může i minimální pohyb hlavičky plodu způsobit přesunutí okénka měření „sample volume“ do oblasti některé z terminálních větví a tím vést k chybnému výsledku. Při stanovení MCA-PSV těsně za odstupem z arteria carotis interna na přilehlé straně je dosaženo nejnižší intra i interindividuální variability výsledků a tím je zajištěna standardizace metodiky. Okénko měření „sample volume“ by mělo být umístěno na střed průsvitu cévy.

Techniku stanovení MCA-PSV zobrazují schémata č. 11a-b.

ANÉMIE PLODU

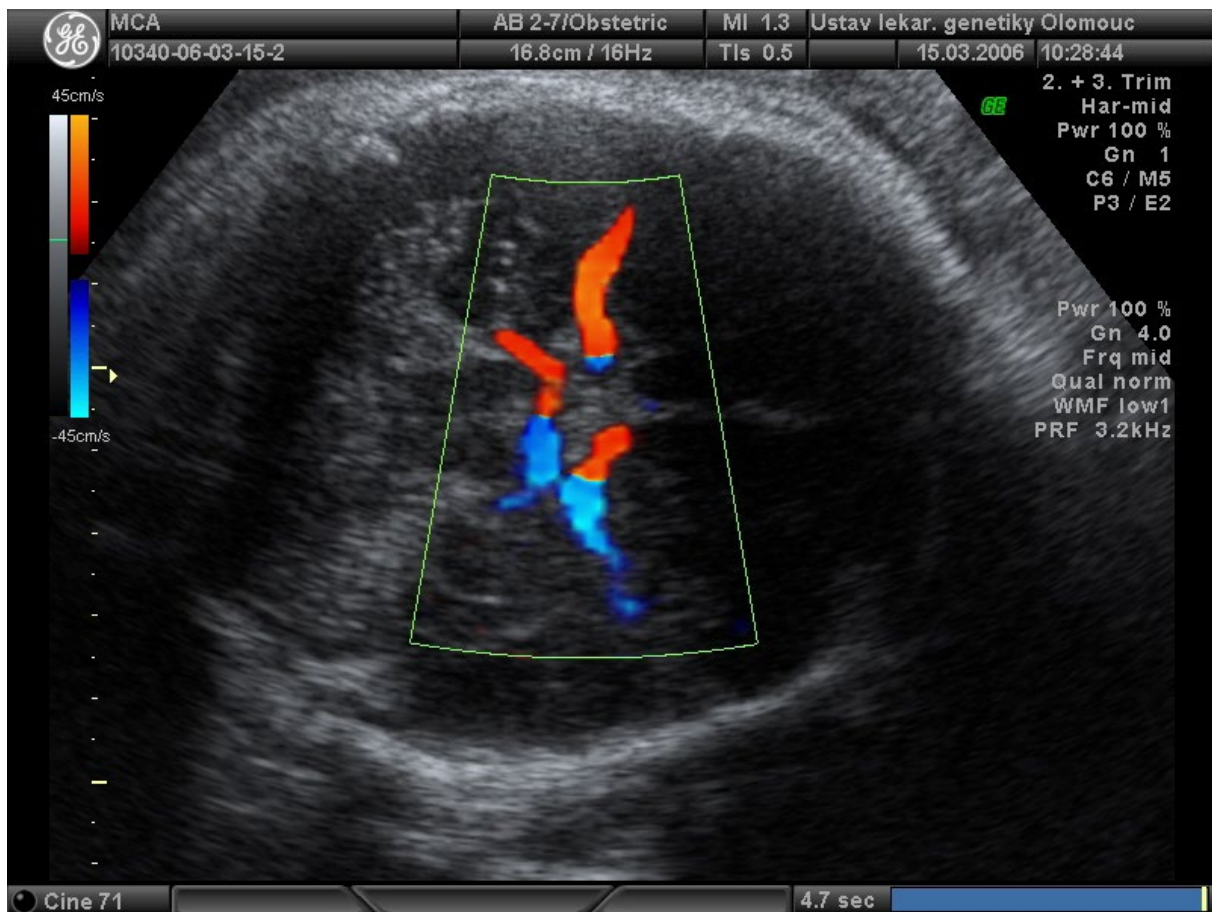


Schéma č. 11a

Technika stanovení MCA-PSV

- vyšetření se provádí v klidovém stavu plodu (mimo dechovou a pohybovou aktivitu)
- Willisův okruh je vizualizován pomocí barevné dopplerometrie (Schéma č. 11a)
- arteria cerebri media je zobrazena v celé délce při takovém zvětšení, aby zaujímala více než 50 % obrazovky
- oblast měření „sample volume“ (1 mm) se umístí těsně za odstup arteria cerebri media z arteria carotis interna tak aby se úhel měření co nejvíce blížil 0 stupňů, úhlová korekce se nepoužívá
- je nutné získat křivku s 15–30 vlnami, které mají stejný tvar a stanoví se MCA-PSV (Schéma č. 11b)
- výše zmíněný postup se opakuje nejméně třikrát, rozdíl mezi získanými hodnotami MCA-PSV během měření by neměl být větší než 1–3 cm/s

MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) — maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media

Upraveno podle: Lubušký M., Procházka M., Šantavý J., Míčková I. Technika stanovení maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media (MCA-PSV) u plodů s rizikem rozvoje fetální anémie. Gynekolog, 2006, 15 (3), s. 124-128.

ANÉMIE PLODU

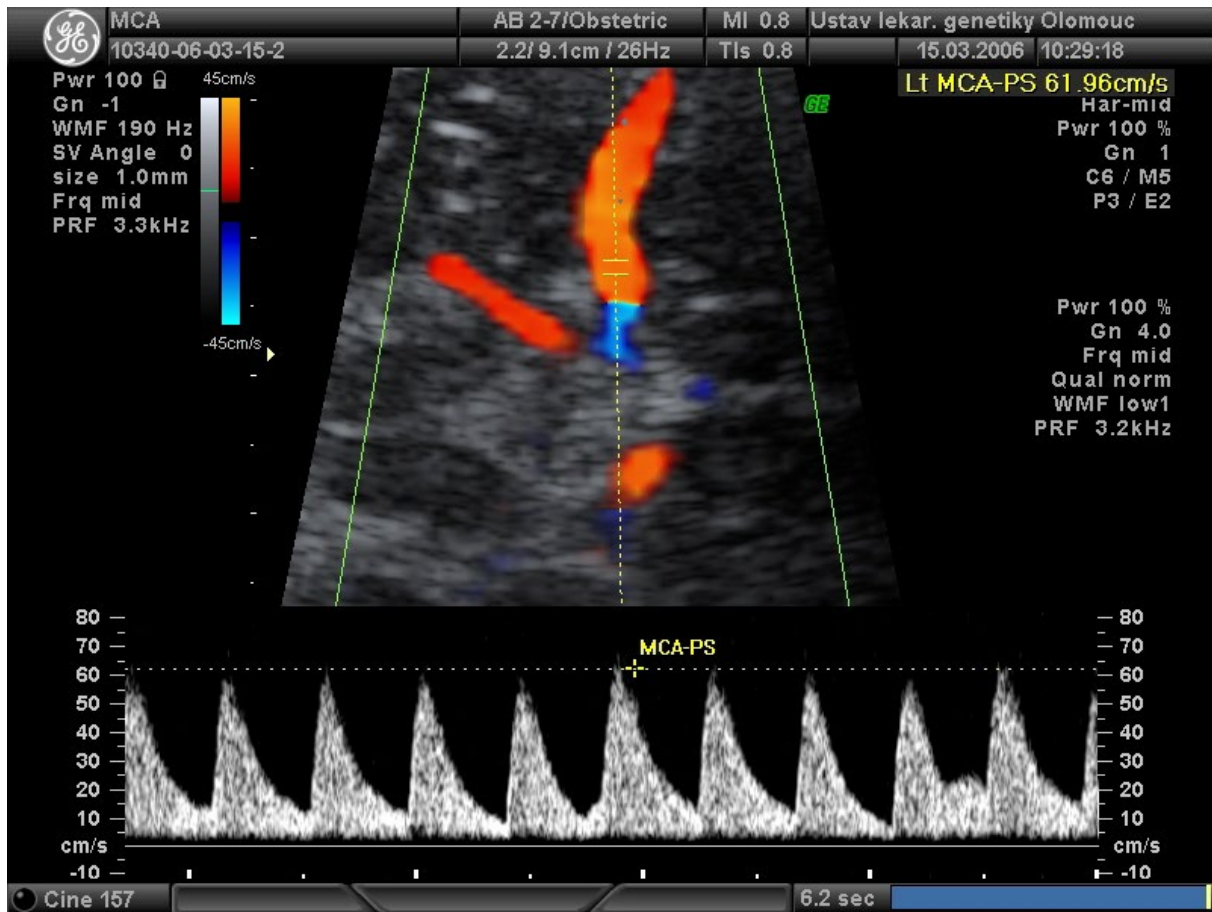


Schéma č. 11b

Technika stanovení MCA-PSV

- vyšetření se provádí v klidovém stavu plodu (mimo dechovou a pohybovou aktivitu)
- Willisův okruh je vizualizován pomocí barevné dopplerometrie (Schéma č. 11a)
- arteria cerebri media je zobrazena v celé délce při takovém zvětšení, aby zaujímala více než 50 % obrazovky
- oblast měření „sample volume“ (1 mm) se umístí těsně za odstup arteria cerebri media z arteria carotis interna tak aby se úhel měření co nejvíce blížil 0 stupňů, úhlová korekce se nepoužívá
- je nutné získat křivku s 15-30 vlnami, které mají stejný tvar a stanoví se MCA-PSV (Schéma č. 11b)
- výše zmíněný postup se opakuje nejméně třikrát, rozdíl mezi získanými hodnotami MCA-PSV během měření by neměl být větší než 1-3 cm/s

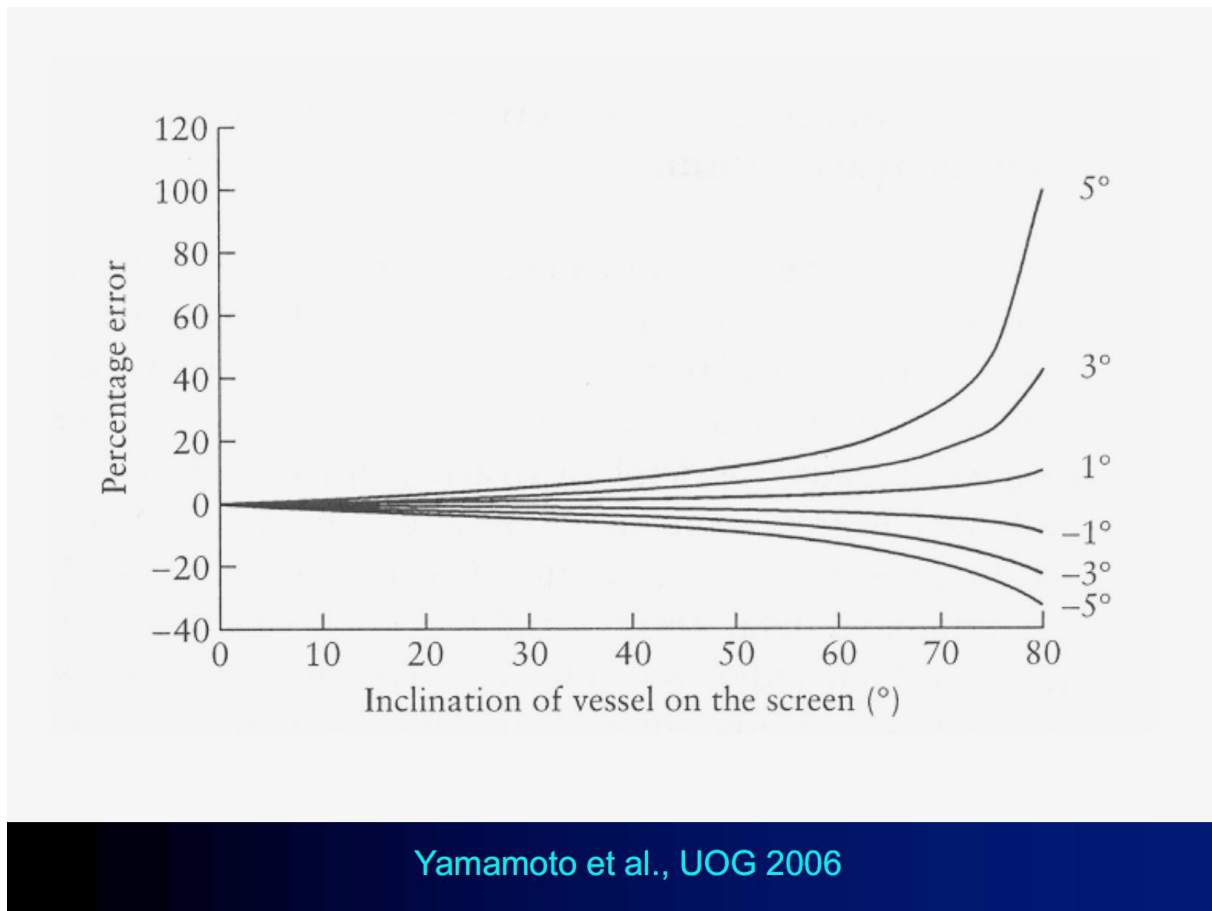
MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) — maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media

Upraveno podle: Lubušky M., Procházka M., Šantavý J., Míčková I. Technika stanovení maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media (MCA-PSV) u plodů s rizikem rozvoje fetální anémie. Gynekolog, 2006, 15 (3), s. 124-128.

ANÉMIE PLODU

Navíc při stanovení MCA-PSV se může lišit vyšetřujícím předpokládaný a skutečný úhel, který svírá ultrazvukový paprsek se sledovanou cévou a je-li použita úhlová korekce tak stejná chyba v nastavení úhlu při narůstajícím úhlu snímání generuje narůstající chybu ve stanovení průtokové rychlosti.

Odchylku mezi stanovenou a skutečnou MCA-PSV při použití úhlové korekce zobrazuje schéma č. 12.



Yamamoto et al., UOG 2006

Schéma č. 12

Odchylka mezi stanovenou a skutečnou MCA-PSV při použití úhlové korekce

Schéma zobrazuje, jak se projeví odchylka v nastavení úhlu (+5° až -5°) při různých úhlech snímání (0-80°) na výsledné chybě ve stanovené rychlosti. Odchylka +5° při úhlu snímání 80° (nastavení úhlové korekce 85° při skutečném úhlu snímání 80°) generuje 100% chybu při stanovení průtokové rychlosti. Při stanovení MCA-PSV je proto velmi důležité zobrazit MCA tak aby se úhel měření co nejvíce blížil 0 stupňů a nebylo nutno použít úhlovou korekci. Nelze-li se při vyšetření vyhnout užití úhlové korekce, měla by velikost úhlu být uvedena v dokumentaci a při interpretaci výsledku MCA-PSV zohledněna, protože s narůstajícím úhlem měření stoupá riziko falešné positivity.

MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) — maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media

ANÉMIE PLODU

Stanovení MCA-PSV u plodu lze spolehlivě využít k načasování podání první doplňující nitroděložní transfuze (intrauterine transfusion, IUTRF). Po podání doplňující IUTRF dochází k poklesu MCA-PSV, ale v krevním oběhu plodu se mění i další parametry a možnost využít stanovení MCA-PSV při plánování dalších IUTRF je tím velmi limitovaná. Kordocentéza by proto měla být provedena pouze v indikovaných případech. Nikdy by neměla být indikována pouze na základě jedné hodnoty MCA-PSV, ale měl by být sledován trend a hodnoceny i další parametry (přítomnost trikuspidální regurgitace atd.).

Ovlivnění hemodynamiky a hemolytické nemoci plodu následkem podání nitroděložní transfuze zobrazuje schéma č. 13.

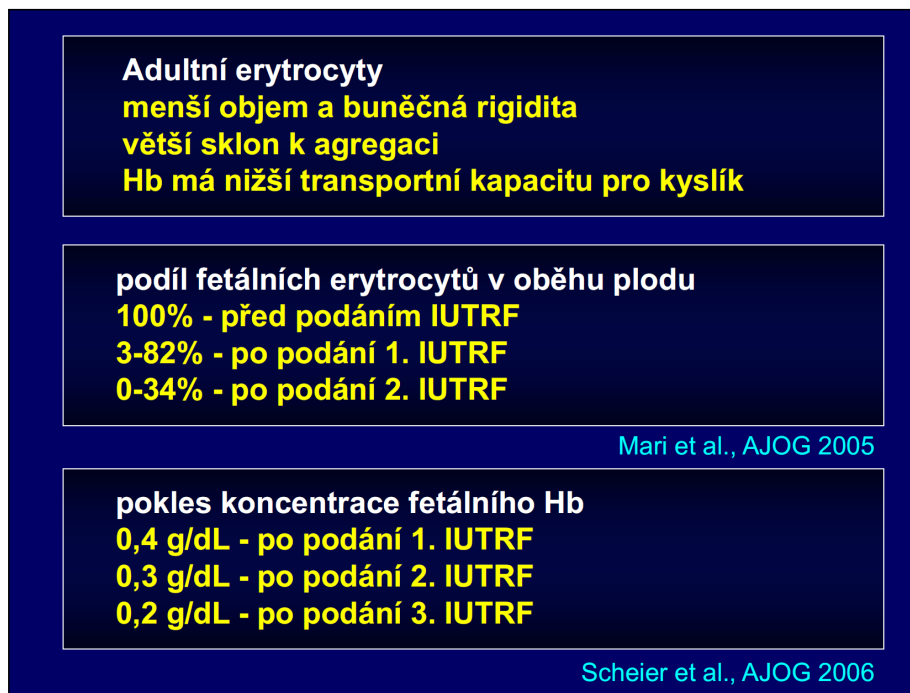


Schéma č. 13

Ovlivnění hemodynamiky a hemolytické nemoci plodu následkem podání nitroděložní transfuze

Adultní erytrocyty mají v porovnání s fetálními menší objem, buněčnou rigiditu a větší sklon k agregaci což ovlivňuje viskozitu krve. Navíc mají i nižší transportní kapacitu pro kyslík. Hodnota MCA-PSV, která predikuje závažnou anémii plodu, je proto mírně vyšší.

Před podáním první transfuze představují fetální erytrocyty 100 % všech červených krvinek v oběhu plodu, po první transfuzi 3-82 % a po druhé transfuzi jen 0-34 %.

Doplněné adultní erytrocyty navíc nejsou antigenně komplementární k antierytrocytárním aloprotilátkám těhotné ženy, a tudíž nejsou destruovány. Odhadovaný pokles koncentrace Hb je proto po podání 1. transfuze 0,4 g/dL, po 2. transfuzi 0,3 g/dL a po 3. transfuzi 0,2 g/dL.

Hb — hemoglobin; IUTRF (intrauterine transfusion) — nitroděložní transfuze; MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) - maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media

MCA-PSV při predikci anémie plodu před podáním 1. a 2. IUTRF zobrazuje schéma č. 14.

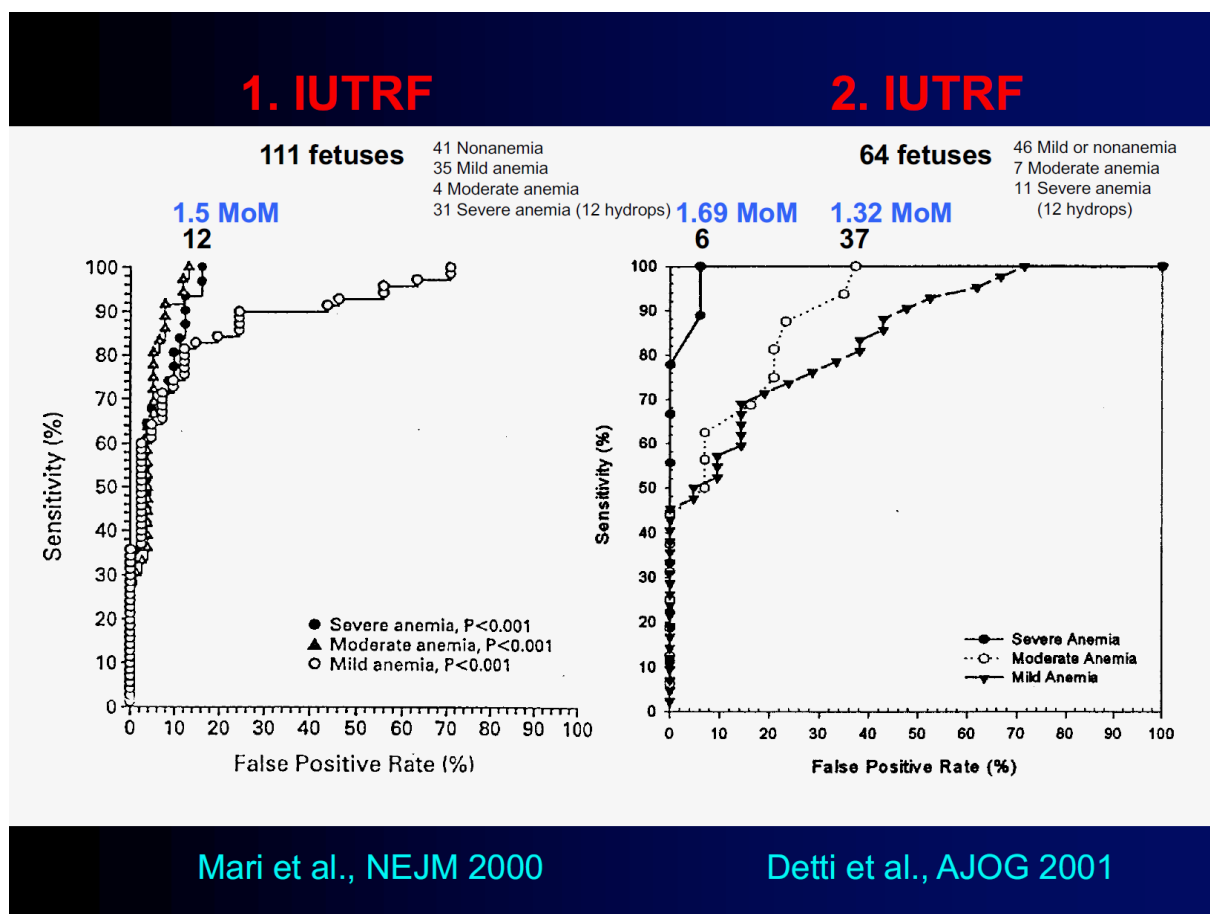


Schéma č. 14

MCA-PSV při predikci anémie plodu před podáním 1. a 2. IUTRF

Anémie plodu je klasifikována následujícím způsobem: mírná anémie „mild anemia“ (Hb <0,84 MoM) v příslušném gestačním stádiu, střední anémie „moderate anemia“ (Hb <0,65 MoM) a těžká anémie „severe anemia“ (Hb <0,55 MoM).

Mari et al. v multicentrické studii (8 center, 111 anemických plodů) retrospektivně stanovili, že MCA-PSV $\geq 1,5$ MoM umožnila před podáním 1. IUTRF predikci těžké i střední anémie plodu se 100% sensitivitou při prakticky shodné falešné pozitivitě 12 %.

Detti et al. následně hodnotili možnost využití stanovení MCA-PSV při predikci anémie plodu před podáním 2. IUTRF (64 anemických plodů — 17 % s těžkou, 11 % se střední a 72 % s mírnou anémií). Retrospektivně stanovili, že zvýšená hodnota MCA-PSV $\geq 1,69$ MoM i po podání adultních erytrocytů plodu umožnila 100% predikci těžké anémie při falešné pozitivitě 6 %. K dosažení 100% sensitivity při predikci střední anémie bylo ale nutné použít nižší hodnotu MCA-PSV $\geq 1,32$ MoM při falešné pozitivitě 37 %.

Hb — hemoglobin; IUTRF (intrauterine transfusion) — nitroděložní transfuze; MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) — maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media; MoM (multiple of median) — násobek mediánu

Závislost mezi nárůstem MCA-PSV a poklesem koncentrace Hb po podání 2. IUTRF zobrazuje schéma č. 15.

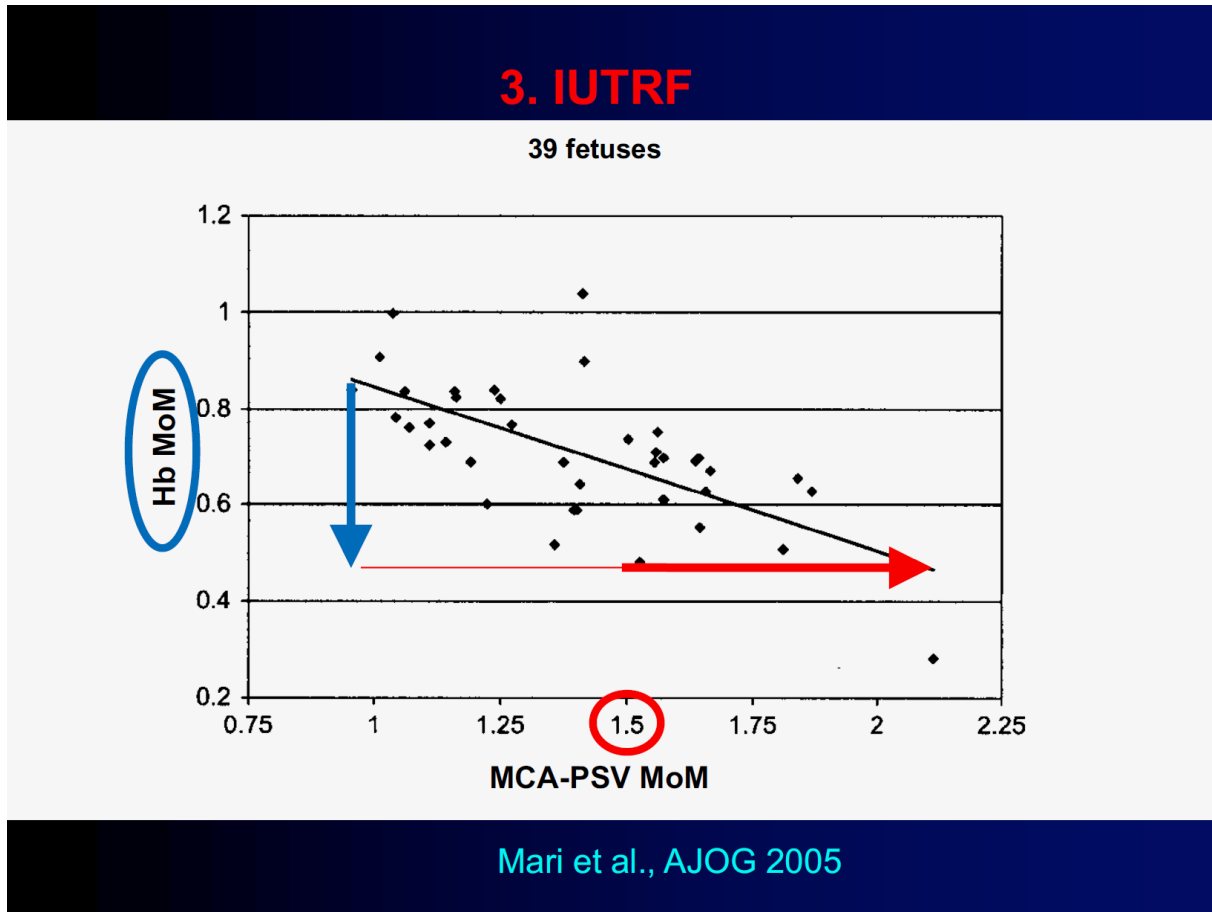


Schéma č. 15

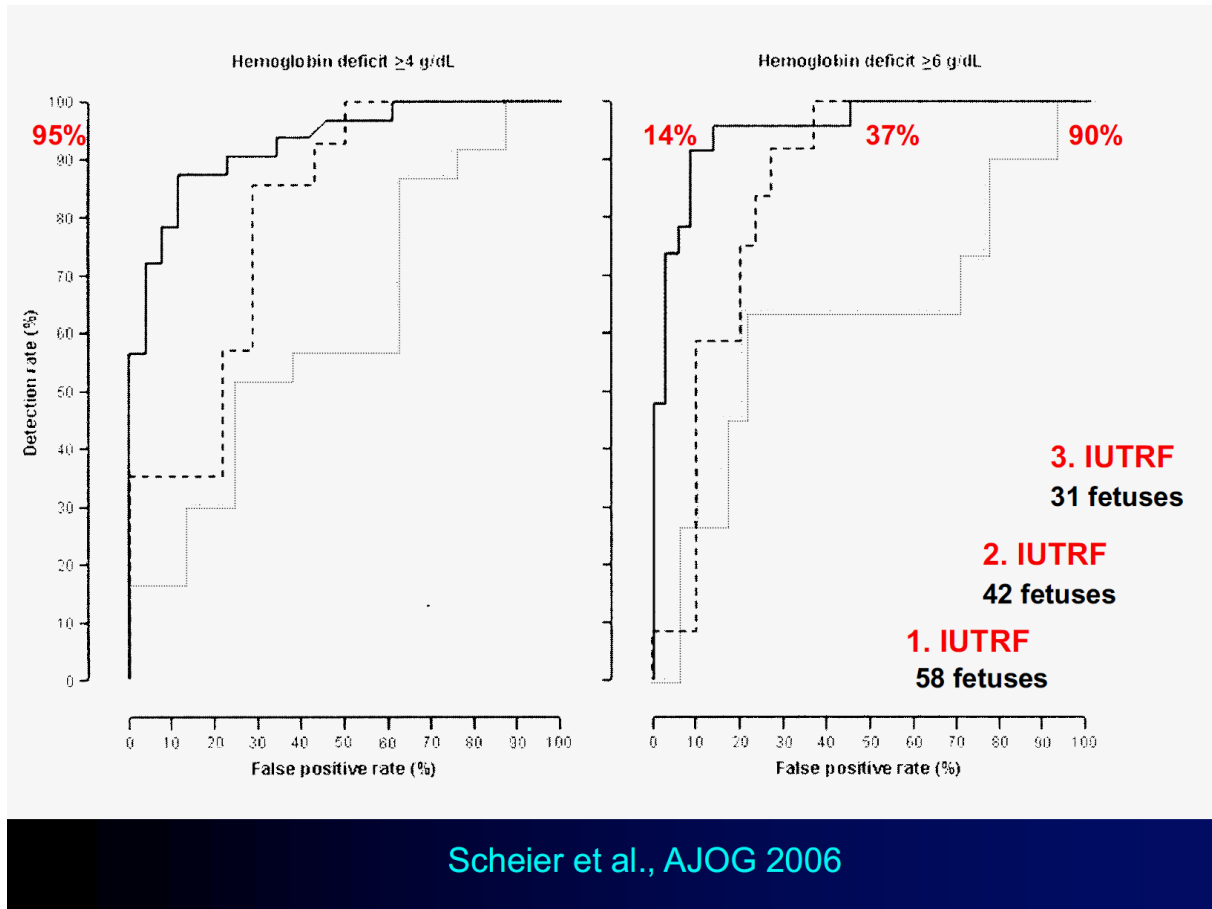
Závislost mezi nárůstem MCA-PSV a poklesem koncentrace Hb po podání 2. IUTRF

Mari et al. prokázali u 39 plodů lineární závislost mezi poklesem koncentrace Hb a nárůstem MCA-PSV i po podání dvou doplňujících intrauterinních transfuzí adultních erytrocytů. Doporučují plánovat termín podání další intrauterinní transfuze dle předpokládaného poklesu koncentrace hemoglobinu, avšak výkon indikovat jen při hodnotách MCA-PSV $\geq 1,5$ MoM. Při hodnotách nižších doporučují následný interval měření 3 dny.

Hb — hemoglobin; IUTRF (intrauterine transfusion) - nitroděložní transfuze; MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) - maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media; MoM (multiple of median) — násobek mediánu

ANÉMIE PLODU

MCA-PSV při predikci anémie plodu před podáním 1., 2. a 3. IUTRF zobrazuje schéma č. 16.



Scheier et al., AJOG 2006

Schéma č. 16

MCA-PSV při predikci anémie plodu před podáním 1., 2. a 3. IUTRF

Scheier et al. hodnotili možnost využití stanovení MCA-PSV při predikci fetální anémie před podáním 1. (58 plodů), 2. (42 plodů) a 3. IUTRF (31 plodů). MCA-PSV $\geq 1,5$ SD umožnila 95% predikci závažné anémie plodu (pokles koncentrace Hb ≥ 6 g/dL) při falešné pozitivitě 14 % před podáním 1. IUTRF, 37 % před 2. IUTRF a 90 % před 3. IUTRF. Po podání dvou IUTRF doporučují již plánovat termín podání další IUTRF jen dle předpokládaného poklesu koncentrace hemoglobinu.

Hb — hemoglobin; IUTRF (intrauterine transfusion) — nitroděložní transfuze; MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) — maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media; SD (standard deviation) — směrodatná odchylka

MCA-PSV při predikci anémie plodu před podáním 1., 2. a 3. IUTRF zobrazuje schéma č. 17.

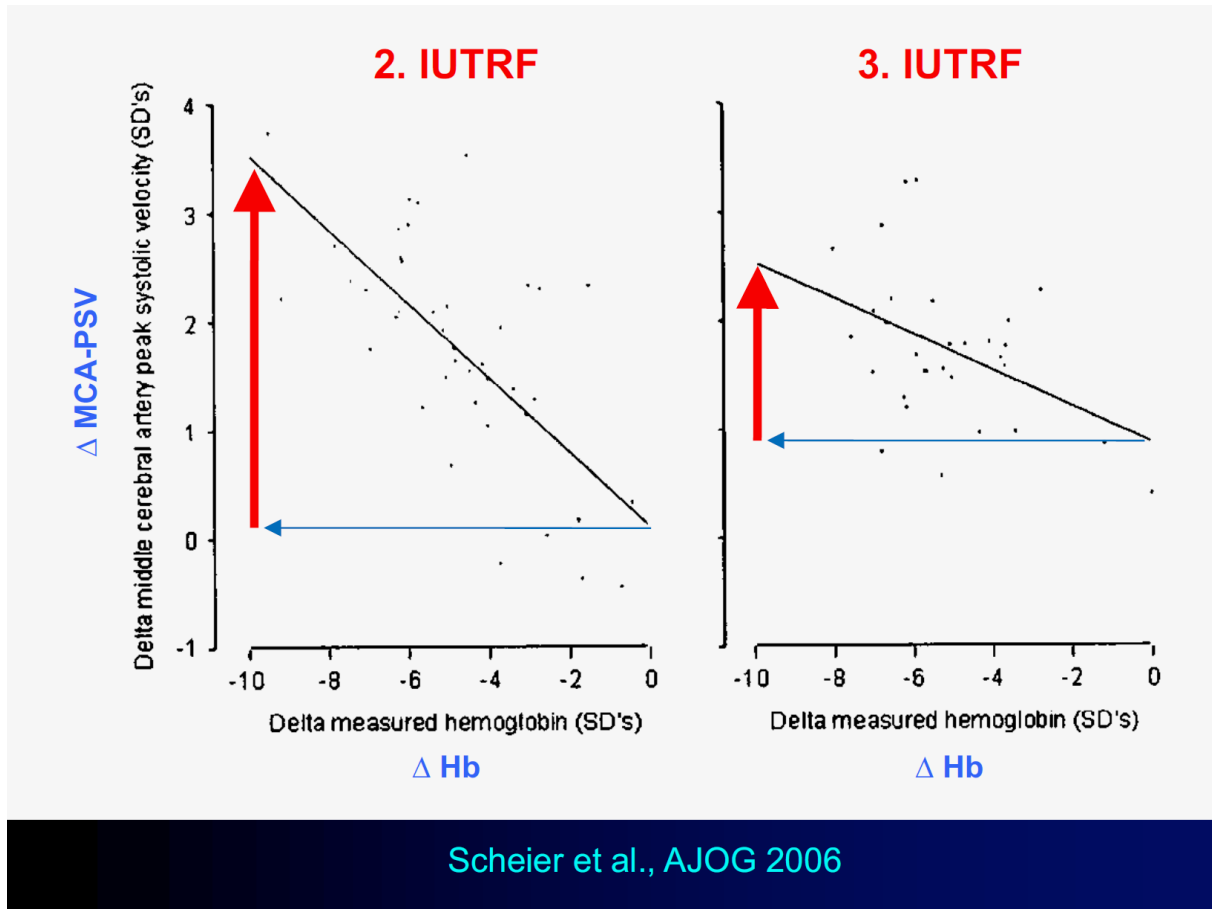


Schéma č. 17

Závislost mezi nárůstem MCA-PSV a poklesem koncentrace Hb po podání 1. a 2. IUTRF

Scheier et al. prokázali lineární závislost mezi poklesem koncentrace Hb a nárůstem MCA-PSV i po podání 1. (42 plodů) a 2. IUTRF (31 plodů). Z grafů je ale patrné, že po podání 2. transfuze (pravý graf) je stejný pokles koncentrace Hb již doprovázen menším nárůstem MCA-PSV.

Hb — hemoglobin; IUTRF (intrauterine transfusion) — nitroděložní transfuze; MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) — maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media; SD (standard deviation) — směrodatná odchylka

Terapeutické metody při erytrocytární aloimunizaci těhotné ženy a hemolytické nemoci plodu a novorozence

Terapeutické metody při erytrocytární aloimunizaci těhotné ženy a hemolytické nemoci plodu a novorozence zobrazuje schéma č. 18.

Těhotná žena

- Plazmaferéza
- Aplikace vysokých dávek nespecifického sérového imunoglobulinu

Plod

- Nitroděložní transfuze

Novorozenec

- Fototerapie
- Doplnující transfuze
- Výměnná transfuze
- Aplikace vysokých dávek nespecifického sérového imunoglobulinu

Schéma č. 18

Terapeutické metody při erytrocytární aloimunizaci těhotné ženy a hemolytické nemoci plodu a novorozence

Upraveno podle: Lībušký M., Procházka M. Erytrocytární aloimunizace těhotných žen, hemolytická nemoc plodu a novorozence. Postgrad. Med. 2012, 14 (3), s. 284-288. a novorozence. Postgrad. Med. 2012, 14 (3), s. 284-288.

Literatura / použitá literatura / odkazy

Publikace

1. *Lubušký M., Procházka M., Šantavý J., Machač Š., Míčková I. Dopplerometrie při posouzení fetální anémie“ Čes. Gynek., 2004, 69 (4), s. 316-320. (Doppler blood Flow Velocity in the Evaluation of Fetal Anemia)*
2. *Lubušký M., Procházka M., Šantavý J., Míčková I. Technika stanovení maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media (MCA-PSV) u plodů s rizikem rozvoje fetální anémie. Gynekolog, 2006, 15 (3), s. 124-128. (Determination technique of maximal fetal blood flow velocity in the middle cerebral artery in fetuses with anemia risk).*

Infekce parvovirem B19 v těhotenství

Parvovirus B19 patří mezi běžné lidské patogeny. Je řazen mezi nejmenší známé jednovláknové DNA viry, které infikují lidské buňky. Poprvé byl popsán v roce 1974. Byl objeven náhodně, jako vedlejší nález při hodnocení vzorků séra dárce krve při screeningu hepatitidy B. Jeho název je odvozen z latinského slova parvum = malý a z čísla vzorku séra, ve kterém byl poprvé nalezen – vzorek 19 panelu B.

Epidemiologie

Parvovirus B19 je jediný virus čeledi Parvoviridae, který je primárně patogenní pro člověka. Nově byl zařazen do rodu Erytrovirus na podkladě poznatku, že jeho replikace probíhá pouze v erytroidních buňkách.

Přenos infekce je možný přímým kontaktem s nemocným, krevními deriváty nebo vertikálně z těhotné ženy na plod. Buněčným receptorem parvoviru B19 je globosid (P antigen krevních skupin), neutrální glykosfingolipid nacházející se hlavně na erytroidních progenitorových a prekursorových buňkách. Jeho exprese byla prokázána i na megakaryocytech, fetálních kardiálních myocytech, buňkách placentárního trofoblastu a v endoteliálních buňkách. Exprese P antigenu v buňkách placentárního trofoblastu však s narůstající výškou těhotenství klesá. Replikace viru probíhá téměř výhradně v erytroidních buňkách, ve kterých virus působí přímo cytotoxicky. Náchylnost k parvovirové infekci vzrůstá s diferenciací erytroidních prekursorů, pluripotentní kmenová buňka je proti infekci chráněna. U plodu byla navíc replikace viru prokázána i v myocytech a endoteliálních buňkách.

Hlavními imunogenními proteiny viru jsou kapsidové proteiny VP1 a VP2 a nestrukturální virový protein NS1, jehož exprese indukuje buněčnou smrt. Tvorba protilátek proti VP1 je podstatná pro rozvoj trvalé imunity. Buňky infikované parvovirem vykazují ultrastrukturální změny typické pro apoptózu. V kostní dřeni je pro infekci charakteristický nález obrovských proerytoblastů s typickými morfoloogickými změnami.

Incidence/prevalence

Netěhotná populace

Protilátky třídy IgG proti parvoviru B19 byly nalezeny u 50-75 % žen v reprodukčním věku. Jejich výskyt v populaci plynule vzrůstá s věkem, u starších dospělých jedinců dosahuje až 85 %. Zvýšené riziko infekce je u žen, které v rámci své profese přicházejí do kontaktu s dětmi (učitelky, zdravotníci atd.).

Těhotné ženy

Incidence parvovirové infekce v těhotenství je 1-5 %, v období epidemie se může zvýšit až na 13 %.

Vertikální přenos na plod

K transplacentárnímu přenosu infekce dochází u cca 25 % infikovaných těhotných žen (17-33 %).

Klinické projevy

Netěhotná populace

U většiny imunokompetentních jedinců probíhá infekce virem asymptomaticky nebo za nespecifických příznaků lehce probíhající infekce horních dýchacích cest. U dětí se manifestuje pod obrazem tzv. páté nemoci (erythema infectiosum), u dospělých jako horečnatá infekce s výraznými artralgiemi. Anémie je u dospělých jedinců většinou klinicky nevýznamná. Velmi vzácně se u dospělých jedinců může objevit virová myokarditida, která může vést až k srdečnímu selhání.

Těhotná žena

Klinický obraz u těhotných žen se neliší od netěhotné populace. Samotné těhotenství pravděpodobně neovlivňuje průběh onemocnění, na druhou stranu infekce může zásadně ovlivnit průběh těhotenství.

Plod/novorozenec

Nitroděložní infekce může být příčinou úmrtí plodu, neimunního hydropsu plodu, chronické anémie plodu a novorozence. Může vést k izolované myokarditidě a kardiomegalii nebo růstové restrikci plodu. Vzácně byla u plodu popsána také trombocytopenie a mekoniová peritonitida.

Infekce plodu v I. trimestru těhotenství se může projevit zvýšeným prosáknutím záhlaví, povšechným hydropsem a v nejzávažnějších případech úmrtím plodu. Ve II. a III. trimestru izolovanou kardiomegalií, růstovou restrikcí a chronickou aplastickou anémií. Infekce plodu může v řadě případů spontánně odeznít. Na druhé straně může být příčinou závažné fetální morbidity i mortality. Riziko nitroděložního úmrtí plodu je nejvyšší dojde-li k vertikálnímu přenosu viru na plod před 20. týdnem těhotenství.

Celkové riziko úmrtí plodu podle různých studií dosahuje 16 %. Infekce plodu je obzvláště nebezpečná mezi 10. - 20. týdnem těhotenství. Toto období je charakterizováno výrazně narůstajícím obratem erythropoézy a krátkým poločasem rozpadu fetálních erytrocytů. Postižení erythropoézy se proto v tomto období může projevit rozvojem závažné anémie. Důsledkem je zvýšený srdeční výdej s rizikem srdečního selhání a akumulace tekutiny v tělních dutinách s obrazem hydropsu. Na úmrtí plodu se však může podílet i myokarditida, která byla prokázána v sekčních materiálech.

Povšechný hydrops byl popsán až u 24 % infikovaných plodů, podle novějších prací však riziko jeho vzniku nepřekračuje 5 %. Dojde-li k infekci plodu mezi 17.-24. týdnem těhotenství je riziko rozvoje hydropsu největší. Parvovirová infekce je příčinou 15-27 % všech případů neimunního hydropsu u anatomicky normálních plodů. V dosud největší publikované studii hodnotící osud 539 plodů s hydropsem při nitroděložní parvovirové infekci byla u 34 % plodů popsána spontánní úprava hydropsu, ve 30 % došlo k úmrtí plodu a ve 29 % hydrops po podání transfuze postupně vymizel. Téměř všechny případy hydropsu byly diagnostikovány mezi 16.-32. týdnem těhotenství.

INFEKCE PARVOVIREM B19 V TĚHOTENSTVÍ

Ve III. trimestru těhotenství se postupně zvyšují hematologické rezervy plodu a dochází k vyzrání imunitní odpovědi. Riziko vzniku hydropsu je v tomto období nižší, byla však popsána úmrtí plodu i bez předchozího výskytu hydropsu. V retrospektivních studiích plodů zemřelých ve III. trimestru bez prokazatelné příčiny byla parvovirová infekce prokázána u 7,5 - 15 % plodů bez známek hydropsu. U vícečetných těhotenství bylo vzácně popsáno úmrtí jednoho plodu a přežití druhého z nich.

Efekt podání nitroděložní transfúze při závažné fetální anémii shrnuje přehled 14 prací hodnotících celkem 1436 případů. Nebyla-li podána transfuze byla mortalita plodů 45 %, naproti tomu u plodů léčených nitroděložní transfuzí byla mortalita jen 18 %.

U plodů zemřelých v důsledku parvovirové infekce bylo histologicky prokázáno postižení jater, sleziny, ledvin, srdce, plic, thymu, kosterního svalstva a očí. V těchto orgánech dochází ke vzniku celé škály zánětlivých změn a defektů. Ve fetálních játrech, slezině a kostní dřeni se při histologickém vyšetření nacházejí obrovské erytroidní prekurzorové buňky nazývané „lantern cells“ s intranukleárními marginálními inkluzními tělísky a výraznými eozinofilními inkluzemi.

Teratogenní účinky parvoviru B19 zatím nebyly jednoznačně prokázány, i když některé práce tuto možnost připouštějí. Rovněž vliv infekce plodu na postnatální morbiditu nebyl jednoznačně prokázán. Za rizikový faktor abnormálního neurologického vývoje lze považovat pouze závažnou fetální anémii s nutností podání opakovaných nitroděložních transfuzí.

Laboratorní diagnostika

Nepřímý průkaz virové infekce stanovením protilátek v séru

Protilátky třídy IgM lze u infikovaných jedinců bez poruch imunity prokázat od 10. dne po infekci a přetrvávají průměrně po dobu 3 měsíců. Protilátky třídy IgG se objevují 2 až 3 týdny po infekci a přetrvávají po celý život. Časná protilátková odpověď je namířena proti hlavnímu kapsidovému proteinu VP2, s dalším vyvráváním imunitní odpovědi však postupně začínají převládat protilátky proti kapsidovému proteinu VP1, které jsou podstatné pro trvalou imunitu. Tento posun v tvorbě protilátek (VP2-VP1) má zřejmě klíčovou roli v eliminaci infekce. U pacientů s perzistující infekcí byly opakovaně prokázány protilátky proti VP2, ne však proti VP1.

Při expozici plodu parvovirové infekci dochází pouze u části plodů k tvorbě specifických protilátek. Přítomnost protilátek třídy IgM je popisována v různých studiích v rozmezí 0-43 %. Plod je schopen vytvářet protilátky třídy IgM až po 22. gestačním týdnem. Na nedostatečné protilátkové odpovědi se uplatňuje nejen nezralost fetálního imunitního systému, ale i pasivně přenesené mateřské protilátky, které brzdí produkci specifických IgM protilátek a mohou se podílet na rozvoji imunitolerance.

Negativní výsledek stanovení protilátek v séru nestačí k vyloučení přítomnosti infekce. Jediným spolehlivým diagnostickým vyšetřením je přímý průkaz DNA viru molekulárně genetickými metodami v periferní krvi nebo plodové vodě.

Přímý průkaz virové infekce molekulárně genetickým vyšetřením

Průkaz virové DNA v periferní krvi nebo plodové vodě se provádí pomocí metod PCR (polymerázová řetězová reakce).

Management

Incidence parvovirové infekce u těhotných žen je 1-5 %, k transplacentárnímu přenosu infekce dochází u cca 25 % infikovaných těhotných žen a k úmrtí plodu v cca 15 % těchto případů. Je-li v České republice celkem 100.000 porodů ročně, mohla by být infekce těhotné ženy parvovirem B19 příčinou úmrtí cca 50-200 plodů každý rok.

Podezření na infekci u plodu

- **průkaz infekce nebo podezření na ni u těhotné ženy**
- **přítomnost klinických projevů infekce u plodu**

Klinický význam laboratorní diagnostiky infekce u těhotné ženy a plodu

- **těhotná žena**
Laboratorní diagnostiku infekce u těhotné ženy lze provést z krve. Izolované stanovení přítomnosti protilátek však není pro diagnostiku infekce přínosem, protože téměř vždy je nutné provést přímý průkaz viru v krvi (**schéma č. 19 a 20**).
- **plod**
Laboratorní diagnostiku infekce u plodu lze provést z plodové vody nebo krve. Nepřítomnost protilátek nevylučuje přítomnost infekce a pro diagnostiku infekce u plodu není stanovení přítomnosti protilátek přínosem. Přímý průkaz viru v plodové vodě nebo krvi rovněž není přínosem, protože vždy se jedná o invazivní výkon (amniocentéza, kordocentéza), který představuje riziko pro plod a výsledek laboratorního vyšetření neovlivní management těhotenství. Léčba plodu antivirotiky se neprovádí a projevy infekce u plodu lze sledovat neinvazivně při ultrazvukovém vyšetření (**schéma č. 20**).

INFEKCE PARVOVIREM B19 V TĚHOTENSTVÍ

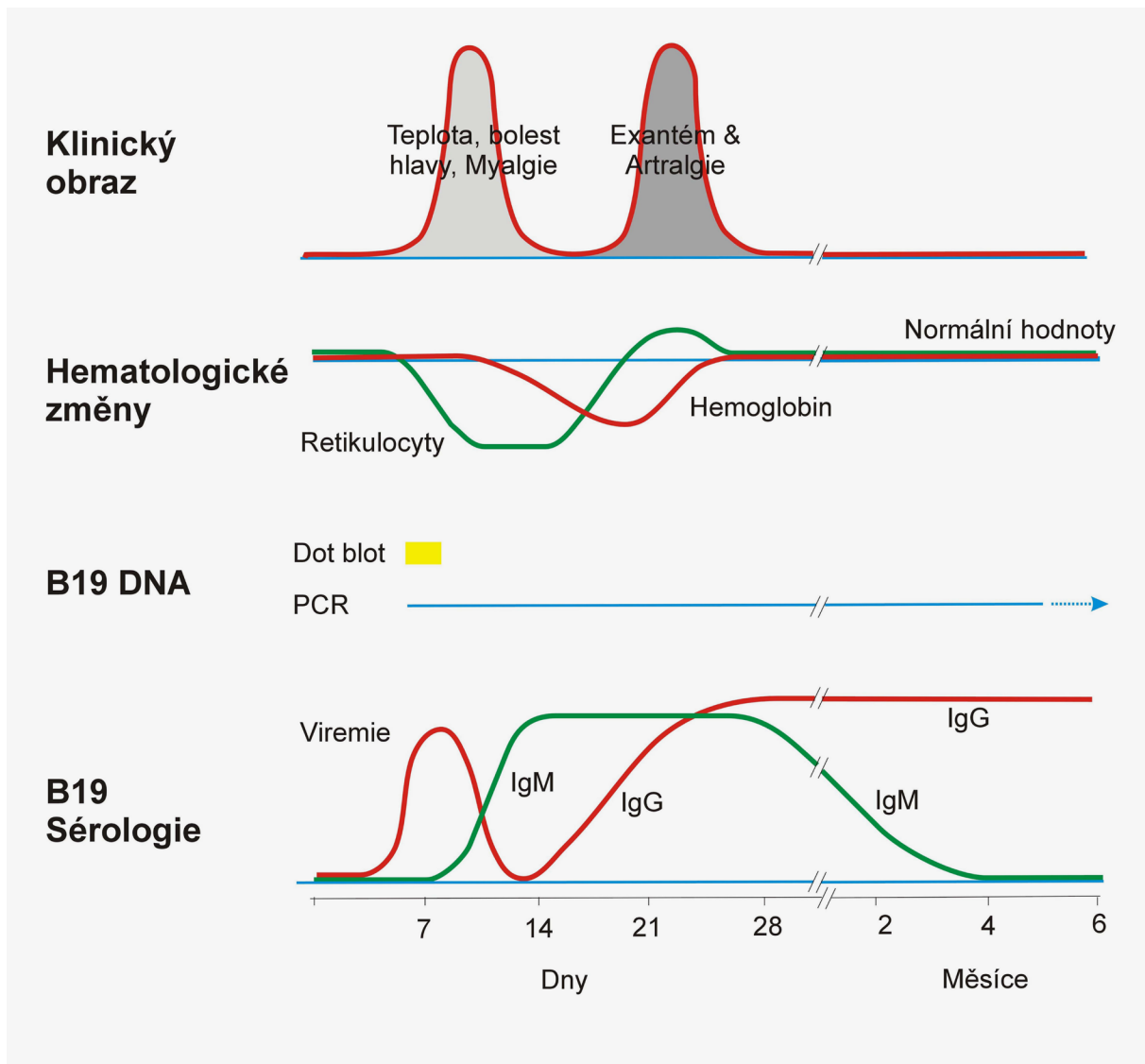


Schéma č. 19

Hematologické, virologické a imunologické nálezy v průběhu infekce parvovirem B19, jejich korelace s klinickým průběhem

Upraveno podle: Lubušky M., Pospíšilová D., Hyjánek J., Procházka M., Mičková I. Prenatální infekce plodu parvovirem B19. Čes. Gynek., 2005, 70 (4), s. 306-311.

INFEKCE PARVOVIREM B19 V TĚHOTENSTVÍ

Těhotná žena					Plod				
krev			krev			krev		plod. voda	ultrazukové sledování
specifické protilátky			DNA parvovirus B19			DNA parvovirus B19	DNA parvovirus B19		
IgM	IgG								
-	+	infekci nelze vyloučit, viz Obr., nutné provést přímý průkaz viru, opakované vyšetření protilátek není přínosem	-	infekce proběhla v minulosti, doživotní imunita	infekci lze vyloučit	-	-	plod není nutné sledovat	
			+	prokázaná infekce	infekci nelze vyloučit	vyšetření není přínosem		ANO	
+	-	infekci nelze vyloučit, nutné provést přímý průkaz viru, opakované vyšetření protilátek není přínosem	-	infekci lze vyloučit	infekci lze vyloučit	-	-	plod není nutné sledovat	
			+	prokázaná infekce	infekci nelze vyloučit	vyšetření není přínosem		ANO	
+	+	prokázaná infekce	další laboratorní vyšetření nejsou přínosem					ANO	
-	-	infekci nelze vyloučit, viz Obr., nutné provést přímý průkaz viru za 2 týdny, opakované vyšetření protilátek není přínosem	-	infekci lze vyloučit	infekci lze vyloučit	-	-	plod není nutné sledovat	
			+	prokázaná infekce	infekci nelze vyloučit	vyšetření není přínosem		ANO	

Schéma č. 20

Klinický význam laboratorní diagnostiky infekce parvovirem B19

Těhotná žena — laboratorní diagnostiku infekce u těhotné ženy lze provést z krve. Izolované stanovení přítomnosti protilátek však není pro diagnostiku infekce přínosem, protože téměř vždy je nutné provést přímý průkaz viru v krvi.

Plod — laboratorní diagnostiku infekce u plodu lze provést z plodové vody nebo krve. Nepřítomnost protilátek nevylučuje přítomnost infekce a pro diagnostiku infekce u plodu není stanovení přítomnosti protilátek přínosem. Přímý průkaz viru v plodové vodě nebo krvi rovněž není přínosem, protože vždy se jedná o invazivní výkon (amniocentéza, kordocentéza), který představuje riziko pro plod a výsledek laboratorního vyšetření neovlivní management těhotenství. Léčba plodu antivirotiky se neprovádí a projevy infekce u plodu lze sledovat neinvazivně při ultrazukovém vyšetření.

Upraveno podle: Strašilová P., Durdová V., Kratochvilová T., Lubušký M. Infekce parvovirem B19 v těhotenství. Postgrad. Med. 2016, 18 (4), s. 370-374.

Ultrazvuková diagnostika klinických projevů infekce u plodu

Na parvovirovou infekci je třeba myslet, jsou-li přítomny následující symptomy.

- **závažná anémie plodu bez přítomnosti antierytrocytárních aloprotilátek u těhotné ženy**
Stupeň fetální anémie lze posoudit neinvazivně pomocí dopplerovského vyšetření stanovením maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media (middle cerebral artery peak systolic velocity, MCA-PSV).
- **pravostranné srdeční selhávání**
V případě závažné fetální anémie předchází přítomnost trikuspidální regurgitace rozvoji hydroropsu plodu. Může se však jednat i o následek myokarditidy bez přítomnosti fetální anémie.
- **kardiomegalie**
Při myokarditidě a/nebo pravostranném srdečním selhávání následkem závažné fetální anémie. Je vhodné doplnit specializované vyšetření srdce plodu dětským kardiologem.
- **povšechný hydrops**
Většinou následek závažné fetální anémie ale může se rozvinout i samostatně.
- **růstová restrikce plodu**
Vzniká následkem nedostatečné funkce placenty. Stupeň růstové restrikce plodu lze hodnotit na základě dopplerovského vyšetření průtoku ve fetální a placentární cirkulaci a dle růstové křivky.

K rozvoji anémie a hydroropsu plodu může dojít velmi rychle. Doporučený interval měření MCA-PSV je 1-2 týdny (7-10 dní). Může však dojít i ke spontánní úpravě, a proto indikace k podání nitroděložní transfuze nebo předčasnému ukončení těhotenství by měla být pečlivě zvážena. Povšechný hydrops, kardiomegalie a růstová restrikce plodu mohou vznikat i samostatně bez přítomnosti fetální anémie.

Nitroděložní léčba plodu

- **transfuze krve (erytrocyty event. i trombocyty)**
Výkon se provádí mezi 20. a 35. gestačním týdnem. Před 20. týdnem není technicky proveditelný a po 35. týdnu by již mělo být indikováno ukončení těhotenství. Hodnota MCA-PSV >1,5 MoM umožňuje spolehlivou neinvazivní predikci stupně fetální anémie odpovídající koncentraci fetálního Hb <0,65 MoM (70-90 g/l dle gestačního stáří plodu) vyžadující podání transfuze. Jsou-li u plodu přítomny známky závažné anémie do týdne 35+0 lze podat nitroděložní transfuzi a předejít tak poškození nebo úmrtí plodu. U plodu však může být přítomna i trombocytopenie, která při punkci pupečnickové žíly zvyšuje riziko krvácení z místa vpichu a je-li diagnostikován počet destiček <50 x 10⁹/l je doporučeno podání i koncentráту trombocytů. Vzhledem k možnosti spontánní úpravy a zvýšenému riziku krvácení z vpichu při trombocytopenii by měla být indikace k provedení diagnostické kordocentézy pečlivě zvážena. Při hodnotě MCA-PSV >1,5 MoM by proto měl být sledován trend hodnot MCA-PSV a současně přítomnost trikuspidální regurgitace, která předchází rozvoji hydroropsu plodu. Koncentrace hemoglobinu

20 g/l nebo nižší se považuje za hranici, která vede k rozvoji povšechného hydropsu plodu a ke kongestivnímu selhání srdce (městnavé srdeční selhání).

- **antivirotika**

Léčba antivirotiky se neprovádí.

Ukončení těhotenství

- je-li prokázána infekce u těhotné ženy před týdnem 12+0 může žena žádat o „**umělé přerušování těhotenství**“ ze zdravotních důvodů dle zvláštních předpisů, po týdnu 12+0 již ukončit těhotenství umělým potratem ze zdravotních důvodů nelze, a to ani je-li prokázána infekce plodu
- jsou-li u plodu přítomny známky **závažné anémie** po týdnu 35+0 nitroděložní transfuze se již nepodává a těhotenství by mělo být ukončeno, porod by měl být veden v perinatologickém centru, nejedná se o absolutní indikaci k císařskému řezu, ale stav plodu by měl být v průběhu porodu kontinuálně kardiokograficky monitorován
- jsou-li u plodu přítomny **kardiomegalie** a/nebo **povšechný hydrops** bez přítomnosti fetální anémie, vyvolání iatrogenního předčasného porodu (vaginální porod/císařský řez) nezlepšuje prognózu pro novorozence, těhotná žena však může podle platné legislativy žádat o „umělé přerušování těhotenství“ podle zvláštních předpisů
- jsou-li u plodu přítomny známky **růstové restrikce**, těhotenství by mělo být sledováno a ukončeno podle závažnosti stavu viz „Stage-Based Management Protocol“
- průkaz infekce nebo podezření na ni u plodu není indikací k ukončení těhotenství před termínem porodu

Literatura / použitá literatura / odkazy

Publikace

1. *Lubušký M., Pospíšilová D., Hyjánek J., Procházka M., Míčková I. Prenatální infekce plodu parvovirem B19. Čes. Gynek., 2005, 70 (4), s. 306-311. (Prenatal Parvovirus B19 Infection in Fetus)*
2. *Strašilová P., Durdová V., Kratochvílová T., Lubušký M. Infekce parvovirem B19 v těhotenství. Postgrad. Med. 2016, 18 (4), s. 370-374. (Parvovirus B19 infection in pregnancy)*

Fetomaternální hemoragie

Definice

Fetomaternální hemoragie (FMH) je stav, kdy dochází k průniku erytrocytů plodu do krevního oběhu těhotné ženy. K FMH může dojít následkem pozitivního tlakového gradientu mezi oběma krevními oběhy při porušení fyziologické bariéry v placentě. Klinicky nejvýznamnější událostí, při které nejčastěji dochází k FMH, je porod.

Incidence

K FMH pravděpodobně dochází při každém těhotenství. V I. trimestru lze diagnostikovat FMH $\geq 0,01$ ml u 3 % těhotných žen, ve II. trimestru u 12 % a ve III. trimestru u 45 %. Objem proniklých fetálních erytrocytů je však ve většině případů velmi malý (v 75 % případů $< 0,025$ ml, v 96 % $< 0,5$ ml, ve více než 99 % < 15 ml) a nemá pro plod klinický význam. Může však vést k rozvoji erytrocytární aloimunizace těhotné ženy.

Naopak k excesivní FMH dochází relativně vzácně, incidence je cca 3/1000 porodů (> 30 ml plné krve), 0,9/1000 porodů (> 80 ml) a 0,2/1000 porodů (> 150 ml). Nejčastěji ve III. trimestru těhotenství a při porodu, ve většině případů příčina není známa.

Přibližně u 98,5 % porodů dochází k FMH < 5 ml plné krve, u 99,5 % porodů dochází k FMH < 10 ml a u zbývajících 0,5 % porodů dochází k excesivní FMH > 25 ml. U více než 50 % všech případů však není přítomen žádný rizikový faktor.

Metody stanovení

- Rozetový test
- Kleihauer-Betke test
- Průtoková cytometrie

Metody stanovení FMH zobrazuje schéma č. 21.

ROZETOVÝ TEST		
Metodika	Výhody	Nevýhody
<ul style="list-style-type: none"> • přidavek exogenního anti-D, který se naváže na RhD pozitivní fetální erythrocyty a ty jsou pak indetifikovány pomocí "indikátorových" RhD pozitivních erythrocytů • vytvoří se rozety či klustery, které jsou odečítány mikroskopicky 	<ul style="list-style-type: none"> • relativní jednoduchost • nízké náklady 	<ul style="list-style-type: none"> • plod musí být RhD pozitivní a matka RhD negativní • nízká senzitivita (detekce až FMH > 4ml) • nemožnost kvantitativního stanovení
KLEIHAUER-BETKE TEST		
Metodika	Výhody	Nevýhody
<ul style="list-style-type: none"> • využívá skutečnosti, že erythrocyty obsahující fetální hemoglobin jsou rezistentní k vymývání kyselinou • po inkubaci se v mikroskopu jeví fetální erythrocyty jako jasné růžové buňky, mateřské jsou bledé 	<ul style="list-style-type: none"> • bez závislosti na přítomnosti či nepřítomnosti RhD antigenu • vyžaduje jen základní laboratorní vybavení • nízké náklady 	<ul style="list-style-type: none"> • nízká senzitivita metody (citlivost k pH, teplotě a času, subjektivní interpretace vyžadující zkušenost laboranta, který provádí odečet) • nízká specifita metody (stoupající hladina HbF v mateřských erythrocytech během těhotenství, vrozená perzistence fetálního hemoglobinu) • semikvantitativní stanovení (pouhý odhad ve výpočtu výsledku)
PRŮTOKOVÁ CYTOMETRIE		
Metodika	Výhody	Nevýhody
<ul style="list-style-type: none"> • spočívá v kvantifikaci malého počtu buněk přítomných ve velké buněčné populaci • využívá fluorescenčně značených protilátek proti antigenům fetálních a adultních erythrocytů 	<ul style="list-style-type: none"> • vysoká senzitivita i specifita • přesné kvantitativní stanovení 	<ul style="list-style-type: none"> • vysoké pořizovací náklady • dostupnost jen ve větších centrech

Schéma č. 21

Metody stanovení fetomaternální hemoragie (FMH)

Upraveno podle:

Studničková M., Lubušký M., Ordeltová M., Procházka M. Možnosti stanovení fetomaternální hemoragie. Čes. Gynek., 2010, 75 (5), s. 443-446.

Lubušký M., Studničková M. Fetomaternální hemoragie. Postgrad. Med. 2012, 14 (3), s. 282-284.

Klinický význam

- **riziko rozvoje erytrocytární aloimunizace těhotné ženy následkem FMH antigeně inkompatibilních erytrocytů plodu** (viz *Erytrocytární aloimunizace*)
V případě RhD antigenu, který je velice silný, tvorbu protilátek vyvolá již parenterální podání 0,1 ml RhD pozitivních erytrocytů RhD negativním jedincům. Znalost objemu proniklých fetálních erytrocytů navíc umožní přesně určit dávku imunoglobulinu (Ig) G anti-D, který by měl být podán RhD negativní ženě (viz *Prevence RhD aloimunizace*).
- **při excesivní FMH může být plod i novorozenec ohrožen anémií**
Klinický význam anémie však závisí nejen na celkovém objemu FMH, ale je nutné zohlednit i aktuální objem fetoplacentárního řečiště (**schéma č. 1**) a v jakém časovém úseku ke krevní ztrátě došlo. Stejný objem krevní ztráty má pro plod jiné následky ve 20., 30. nebo 40. týdnu těhotenství a je rovněž důležité, zda ke ztrátě podobného objemu krve dojde v průběhu týdnů nebo během několika hodin.

Příznaky a symptomy excesivní FMH zobrazuje **schéma č. 22**.

- **anémie u novorozence**
- **snížená nebo chybějící pohybová aktivita plodu**
- **porod mrtvého plodu**
- **abnormální kardiokografický záznam**
 - » tachykardie
 - » snížená variabilita
 - » prolongované decelerace
 - » sinusoidní oscilace
- **hydrops plodu**
- **růstová restrikce plodu**
- **fibrilace síní u plodu**

Schéma č. 22

Příznaky a symptomy excesivní fetomaternální hemoragie (FMH)

Upraveno podle: Lubušky M., Studničková M. Fetomaternální hemoragie. *Postgrad. Med.* 2012, 14 (3), s. 282-284.

FETOMATERNÁLNÍ HEMORAGIE

Situace, při kterých by mělo být pomýšleno na excesivní FMH a provedeno stanovení FMH zobrazuje schéma č. 23.

- nevyjasněné nitroděložní úmrtí a/nebo porod mrtvého plodu
- přetrvávající snížené vnímání pohybů plodu matkou
- hydrops plodu
- nevysvětlitelné zvýšení maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media při dopplerometrii odpovídající anémii plodu
- anémie novorozence

Schéma č. 23

Situace, při kterých by mělo být pomýšleno na excesivní fetomaternální hemoragii (FMH) a provedeno stanovení FMH

Upraveno podle: Lubušky M., Studničková M. Fetomaternální hemoragie. Postgrad. Med. 2012, 14 (3), s. 282-284.

FETOMATERNÁLNÍ HEMORAGIE

V případě opakované spontánní FMH v průběhu těhotenství, kdy následná anémie plodu vyžaduje opakovaně intrauterinní transfuzi adultních erytrocytů, nastává problém s diagnostikou jak FMH, tak i neinvazivní diagnostikou fetální anémie. Dopplerometrické stanovení maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media (MCA-PSV) umožní spolehlivě predikovat závažnou fetální anémii, před podáním první transfuze. Méně spolehlivě ji lze využít k načasování i druhé transfuze, avšak při plánování dalších transfuzí již nelze MCA-PSV použít (*viz Dopplerometrie při predikci anémie plodu*). Navíc, transfundované adultní erytrocyty, které postupně nahrazují v krevním oběhu plodu fetální erytrocyty, nejsou při průniku do mateřské cirkulace diagnostickým testem (FMH) rozpoznány jako fetální. FMH a následnou fetální anémii, která již vyžaduje podání intrauterinní transfuze nebo ukončení těhotenství, lze tudíž neinvazivně diagnostikovat jen velmi obtížně. Ultrazvuková dopplerometrie však umožní hodnotit přítomnost systolické regurgitace v oblasti trikuspidální chlopně, která předchází rozvoji hydropických změn u plodu.

Management těhotenství s rizikem rozvoje anémie plodu (*viz Management těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence*).

Literatura / použitá literatura / odkazy

Publikace

1. Studničková M., Lubušký M., Ordeltová M., Procházka M. Možnosti stanovení fetomaternální hemoragie. *Čes. Gynek.*, 2010, 75 (5), s. 443-446. (Possibility to identify fetomaternal haemorrhage)
2. Lubušký M., Šimetka O., Studničková M., Procházka M., Feketevíziová L., Ordeltová M., Langová K. Fetomaternální hemoragie při porodu císařským řezem. *Čes. Gynek.*, 2012, 77 (2), s. 156-162. (Fetomaternal haemorrhage in delivery by cesarean section)
3. Lubušký M., Studničková M. Fetomaternální hemoragie. *Postgrad. Med.* 2012, 14 (3), s. 282-284. (Fetomaternal haemorrhage)
4. Studničková M., Lubušký M., Šimetka O., Pětroš M., Procházka M., Ordeltová M., Langová K. Vliv věku rodičky, parity, délky trvání těhotenství a hmotnosti plodu na fetomaternální hemoragii při spontánním porodu. *Čes. Gynek.*, 2012, 77 (3), s. 256-261. (The influence of maternal age, parity, gestational age and birth weight on fetomaternal haemorrhage during spontaneous delivery)
5. Lubusky M., Simetka O., Studnickova M., Prochazka M., Ordeltova M., Vomackova K. Fetomaternal hemorrhage in normal vaginal delivery and in delivery by cesarean section. *Transfusion*, 2012, 52 (9), p. 1977-1982. (IF-3,526)

Publikované abstrakty

1. Lubusky M., Ordeltova M., Prochazka M., Vomackova K. Fetomaternal haemorrhage in deliveries by cesarean section. XIX. FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Cape Town, South Africa, 4.-9. 10. 2009, poster. *ABSTRACT (International Journal of Gynecology & Obstetrics 107S2, S439)*
2. Lubusky M., Simetka O., Studnickova M., Prochazka M., Ordeltova M., Vomackova K. Fetomaternal haemorrhage in deliveries by cesarean section. XII European Congress of Perinatal Medicine, Granada, Spain, 26.-29. 5. 2010, lecture. *ABSTRACT (J. Matern. Fetal Neonatal Med., 2010, 23, Suppl. 1, p. 623, pISSN: 1476-7058, eISSN: 1476-4954)*
3. Lubusky M., Simetka O., Studnickova M., Prochazka M., Ordeltova M., Vomackova K. Fetomaternal haemorrhage in vaginal deliveries. XII European Congress of Perinatal Medicine, Granada, Spain, 26.-29. 5. 2010, poster. *ABSTRACT (J. Matern. Fetal Neonatal Med., 2010, 23, Suppl. 1, p. 594, pISSN: 1476-7058, eISSN: 1476-4954)*
4. Holuskova I., Lubusky M., Studnickova M., Vomackova K., Ordeltova M., Prochazka M. Fetomaternal haemorrhage in deliveries by cesarean section. XXXIst International Congress of the ISBT, Berlin, Germany, 26. 6.-1. 7. 2010, poster. *ABSTRACT (Vox Sang., 2010, 99 (Suppl. 1), P-0843, p. 1-516, pISSN: 0042-9007, eISSN: 1423-0410)*

FETOMATERNÁLNÍ HEMORAGIE

5. Lubusky M., Simetka O., Studnickova M., Prochazka M., Ordeltova M., Vomackova K. Fetomaternal haemorrhage in deliveries by cesarean section. International Federation of Placenta Associations (IFPA) 2010 Meeting. Fetus and Placenta: A perfect harmony, Santiago, Chile, 19.–22. 10. 2010, poster. *ABSTRACT (Placenta, 2010, 31 (9), P1.85, ISSN: 0143-4004)*
6. Lubusky M., Simetka O., Studnickova M., Prochazka M., Ordeltova M., Vomackova K. Fetomaternal haemorrhage in vaginal deliveries. International Federation of Placenta Associations (IFPA) 2010 Meeting. Fetus and Placenta: A perfect harmony, Santiago, Chile, 19.–22. 10. 2010, poster. *ABSTRACT (Placenta, 2010, 31 (9), P3.85, ISSN: 0143-4004)*
7. Lubusky M., Simetka O., Studnickova M., Petros M., Santavy J., Ordeltova M., Vomackova K. Fetomaternal haemorrhage in amniocentesis. 10th World Congress of Perinatal Medicine, Punta del Este, Uruguay, 8.–11. 11. 2011, poster. *ABSTRACT (J. Perinat. Med., 2011, 39 (Suppl. 1), p. 172 P440, ISSN 0936-174X)*
8. Lubusky M., Simetka O., Studnickova M., Prochazka M., Ordeltova M., Vomackova K. Fetomaternal haemorrhage in deliveries by cesarean section. 10th World Congress of Perinatal Medicine, Punta del Este, Uruguay, 8.–11. 11. 2011, poster. *ABSTRACT (J. Perinat. Med., 2011, 39 (Suppl. 1), p. 169 P429, ISSN 0936-174X)*
9. Lubusky M., Simetka O., Studnickova M., Prochazka M., Ordeltova M., Vomackova K. Fetomaternal haemorrhage in vaginal deliveries. 10th World Congress of Perinatal Medicine, Punta del Este, Uruguay, 8.–11. 11. 2011, poster. *ABSTRACT (J. Perinat. Med., 2011, 39 (Suppl. 1), p. 168-169 P428, ISSN 0936-174X)*
10. Studnickova M., Lubusky M., Simetka O., Prochazka M., Ordeltova M., Vomackova K. The influence of maternal age, parity, gestational age and birth weight on fetomaternal haemorrhage during spontaneous delivery. 10th World Congress of Perinatal Medicine, Punta del Este, Uruguay, 8.–11. 11. 2011, poster. *ABSTRACT (J. Perinat. Med., 2011, 39 (Suppl. 1), p. 172-173 P441, ISSN 0936-174X)*
11. Petros M., Simetka O., Lubusky M., Studnickova M., Dhaifalah I., Prochazka M. Fetomaternal hemorrhage after chorionic villus sampling and amniocentesis. 22nd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Copenhagen, Denmark, 9.–12. 9. 2012, poster. *ABSTRACT (Ultrasound Obstet. Gynecol., 2012, 40 (Suppl. 1), p. 204, ISSN 0960-7692)*
12. Lubusky M., Studnickova M., Simetka O., Dhaifalah I., Ordeltova M., Vomackova K., Prochazka M. Fetomaternal hemorrhage in invasive prenatal diagnostic procedures (chorionic villus sampling, amniocentesis). 23rd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Sydney, Australia, 6.–9. 10. 2013, poster. *ABSTRACT (Ultrasound Obstet. Gynecol., 2013, 42 (Suppl. 1), p. 75, ISSN 0960-7692)*

Erytrocytární aloimunizace

Definice

Každý člověk, je-li vystaven cizímu antigenu červené krevní buňky (erytrocytární antigen), který sám nevlastní, si vytváří protilátku. Rozvíjí se „**Erytrocytární aloimunizace**“ (*viz Imunologický princip*).

Ke kontaktu s cizím erytrocytárním antigenem může dojít po podání krevní transfuze nebo následkem fetomaternální hemoragie (FMH) v průběhu těhotenství a/nebo při porodu (*viz Feto-maternální hemoragie*). Vzácně může dojít k maternofetální hemoragii a rozvoji erytrocytární aloimunizace plodu („Syndrom babičky“).

Pokud si žena vytvoří antierytrocytární aloprotilátky, tak mohou v průběhu těhotenství pronikat placentou do krevního oběhu plodu a navázat se na antigenně komplementární fetální erytrocyty, které jsou následně destruovány v retikulo-endoteliálním systému plodu. Rozvíjí se „**Hemolytická nemoc plodu a novorozence**“ (Hemolytic disease of the fetus and newborn, HDFN) (*viz Dispenzární prenatální péče*).

Dojde-li k primárnímu kontaktu imunitního systému těhotné ženy s inkompatibilním erytrocytárním antigenem plodu, rozvíjí se erytrocytární aloimunizace těhotné ženy, ale k rozvoji závažné formy HDFN dochází ve stávajícím těhotenství jen vzácně. Závažnou formou hemolytické nemoci jsou většinou ohroženy antigenně inkompatibilní plody a novorozenci až v následujících těhotenstvích (*viz Imunologický princip*).

Není-li preexistující erytrocytární aloimunizace u těhotné ženy diagnostikována a hemolytické onemocnění plodu nebo novorozence léčeno může vést k závažné perinatální morbiditě i mortalitě (*viz Management těhotenství s rizikem rozvoje HDFN*).

Inkompatibilitu krevních skupin mezi těhotnou ženou a plodem zobrazuje schéma č. 24.

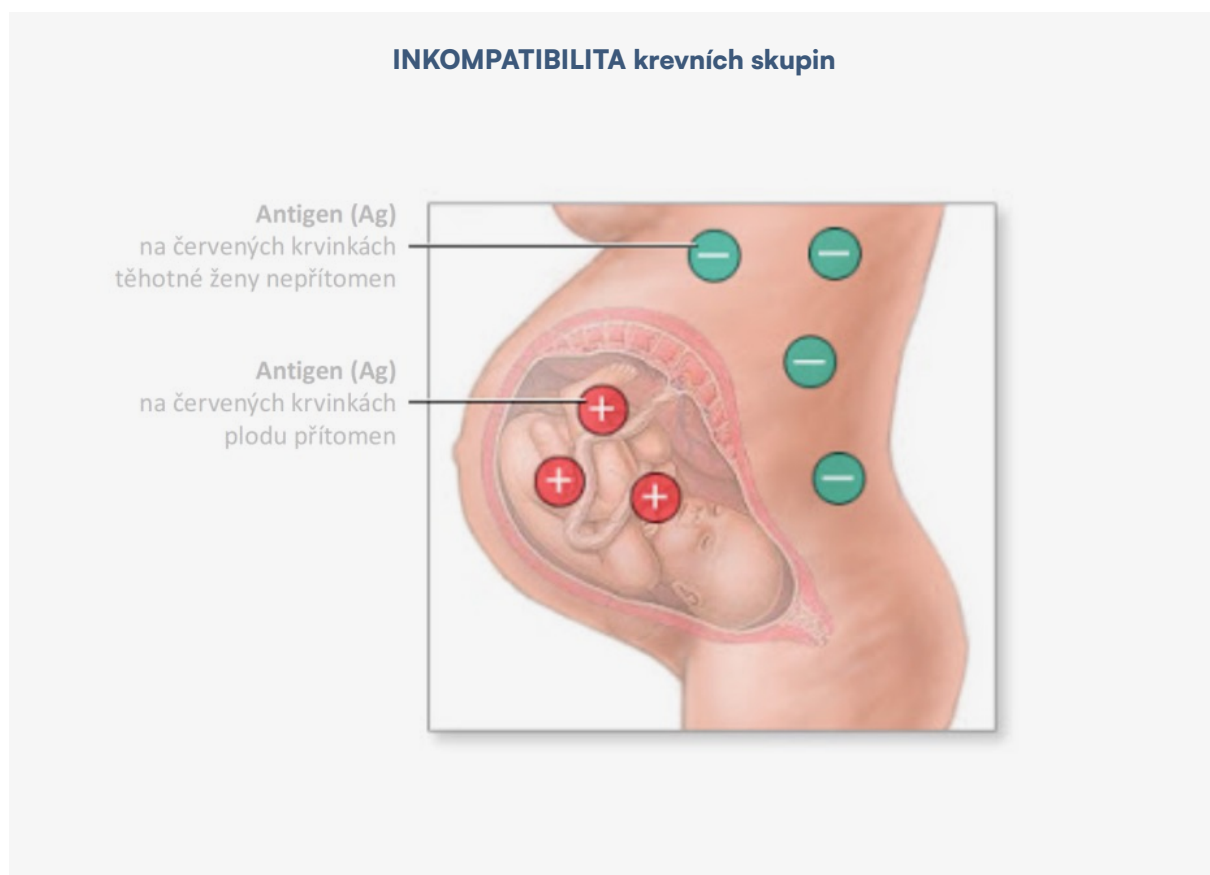


Schéma č. 24

Inkompatibilita krevních skupin mezi těhotnou ženou a plodem

Na červených krvinkách plodu je přítomen krevně skupinový antigen, který není přítomen na červených krvinkách těhotné ženy.

Fetomaternální hemoragii zobrazuje schéma č. 25.

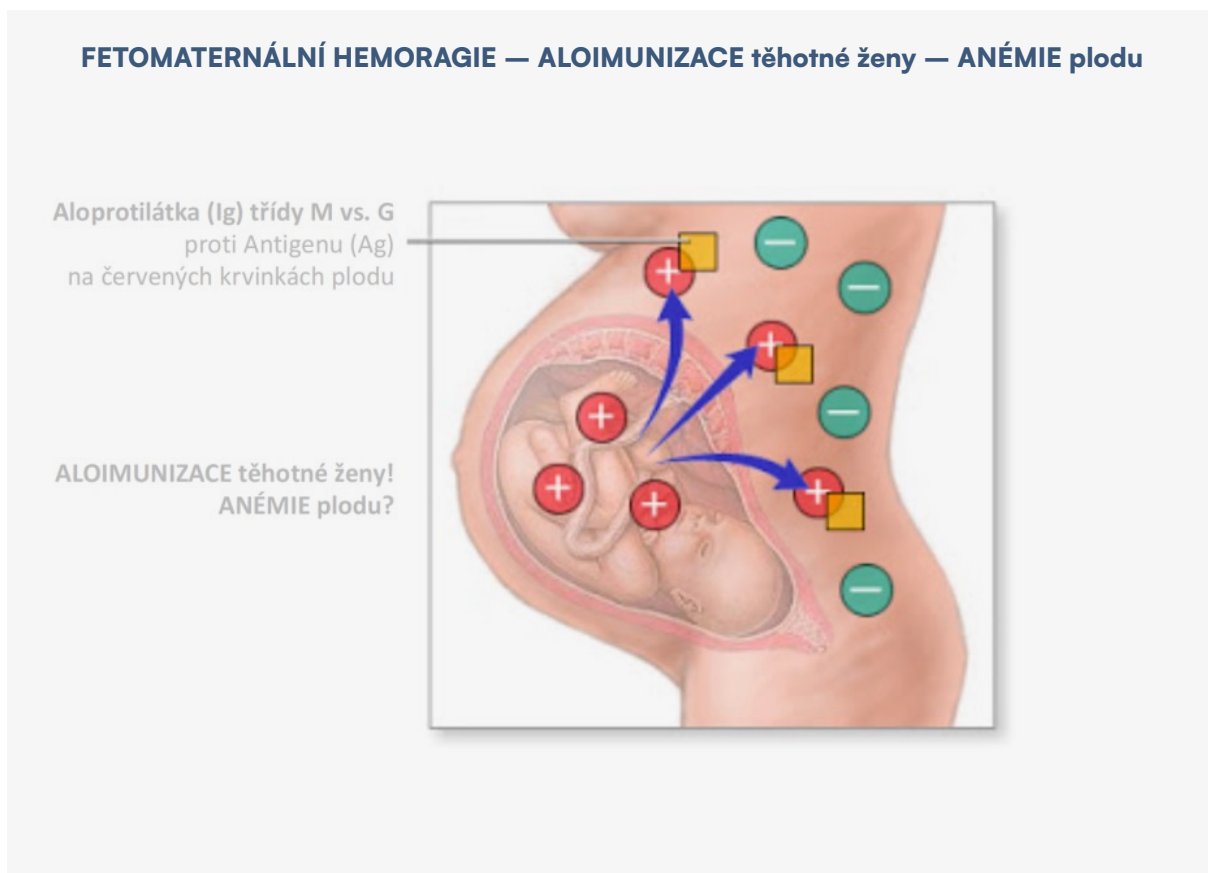


Schéma č. 25

Fetomaternální hemoragie

Fetomaternální hemoragie (FMH) je stav, kdy dochází k průniku erytrocytů plodu do krevního oběhu těhotné ženy. FMH antigeně inkompatibilních erytrocytů plodu může vést k rozvoji **erytrocytární aloimmunizace** těhotné ženy, při excesivní FMH může být plod i novorozenec ohrožen **anémií** (viz *Fetomaternální hemoragie*).

Každý člověk, je-li vystaven cizímu antigenu červené krevní buňky (erytrocytární antigen), který sám nevlastní, si vytváří protilátku. Rozvíjí se „**Erytrocytární aloimmunizace**“ (viz *Erytrocytární aloimmunizace*).

Dojde-li k primárnímu kontaktu imunitního systému těhotné ženy s inkompatibilním erytrocytárním antigenem plodu, rozvíjí se erytrocytární aloimmunizace těhotné ženy, ale k rozvoji závažné formy HDFN dochází ve stávajícím těhotenství jen vzácně. Závažnou formou hemolytické nemoci jsou většinou ohroženy antigeně inkompatibilní plody a novorozenci až v následujících těhotenstvích (viz *Imunologický princip*).

V jednom těhotenství prakticky nemůže dojít k rozvoji erytrocytární aloimmunizace těhotné ženy následkem FMH antigeně inkompatibilních erytrocytů plodu, která by následně vedla k rozvoji závažné formy HDFN.

Preexistující erytrocytární aloimmunizaci u těhotné ženy a hemolytickou nemoc plodu zobrazuje schéma č. 26.

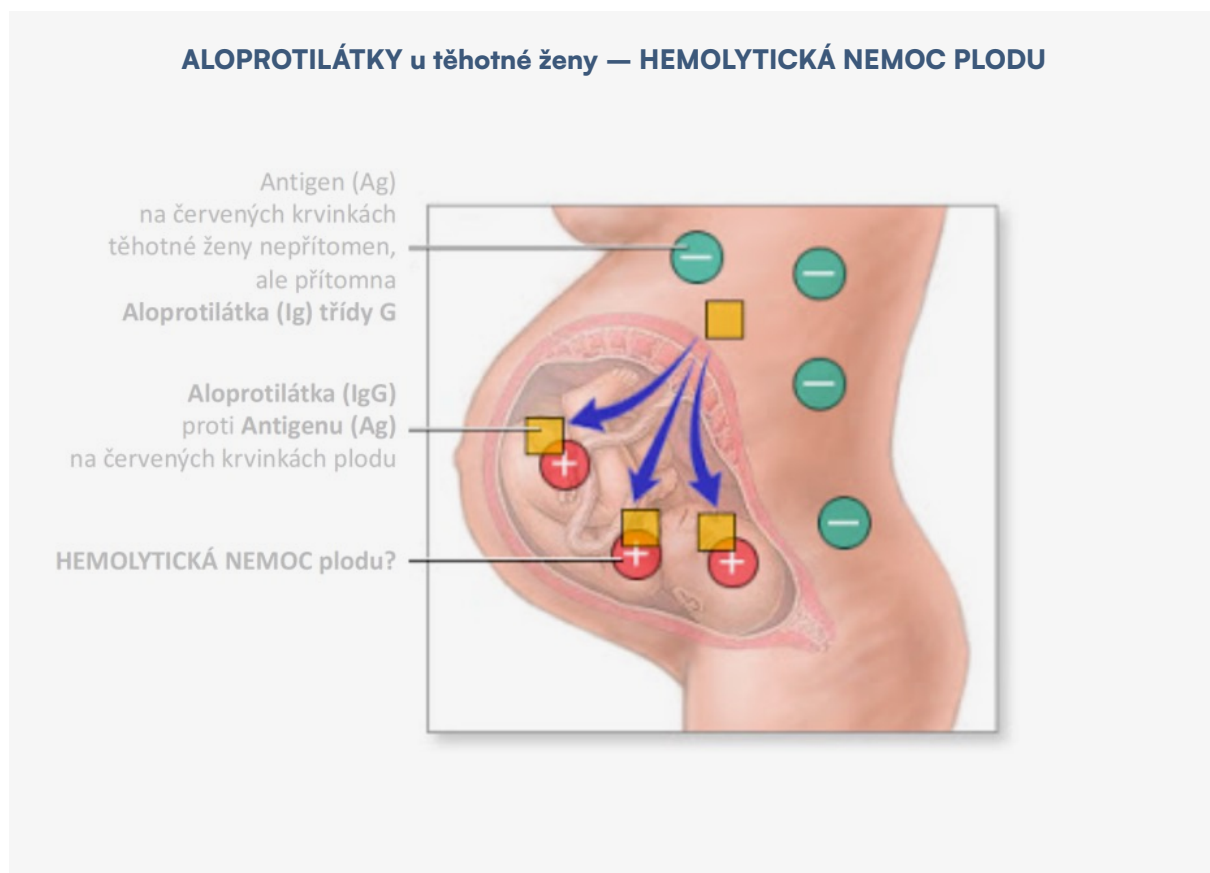


Schéma č. 26

Preexistující erytrocytární aloimmunizace těhotné ženy a hemolytická nemoc plodu

Pokud si žena před těhotenstvím vytvoří antierytrocytární aloprotilátky, tak mohou v průběhu těhotenství proniknout placentou do krevního oběhu plodu a navázat se na antigenně komplementární fetální erytrocyty, které jsou následně destruovány v retikulo-endoteliálním systému plodu. Rozvíjí se „**Hemolytická nemoc plodu a novorozence**“ (Hemolytic disease of the fetus and newborn, HDFN). Není-li preexistující erytrocytární aloimmunizace u těhotné ženy diagnostikována a hemolytické onemocnění plodu nebo novorozence léčeno může vést k závažné perinatální morbiditě i mortalitě (*viz Dispenzární prenatální péče, Management těhotenství s rizikem rozvoje HDFN*).

Imunologický princip

Nejvýznamnější krevně skupinový systém ABO je tvořen dvěma hlavními antigeny "A" a "B", které jsou přítomny na erythrocytech. Mimo to jsou v plazmě přítomny pravidelné (přirozené) antierythrocytární protilátky anti-A a/nebo anti-B (aglutininy) proti antigenům, které nejsou obsaženy ve vlastním fenotypu. Jejich název vychází ze schopnosti aglutinovat (shlukovat) „cizí“ buňky a tím je ničit. Jejich hlavní funkce je chránit erythrocyty před nežádoucí vazbou na cizí buňky, především viry a bakterie. Z imunologického pohledu je důležité, že tyto aglutininy jsou protilátkami třídy IgM. Existují i protilátky třídy IgG a IgA, ale ty se většinou vytváří až po kontaktu s cizím inkompatibilním erythrocytárním antigenem (transfúze krve, fetomaternální hemoragie). IgM protilátky se tedy velkou mírou podílejí na procesu eliminace cizích erythrocytů cestou intravaskulární hemolýzy. Protilátka IgM je velká, je to pentamer a nemůže procházet přes placentu do krevního oběhu plodu, kde by mohla mít fatální následky.

Imunoglobuliny (Ig) třídy G a M zobrazuje schéma č. 27.

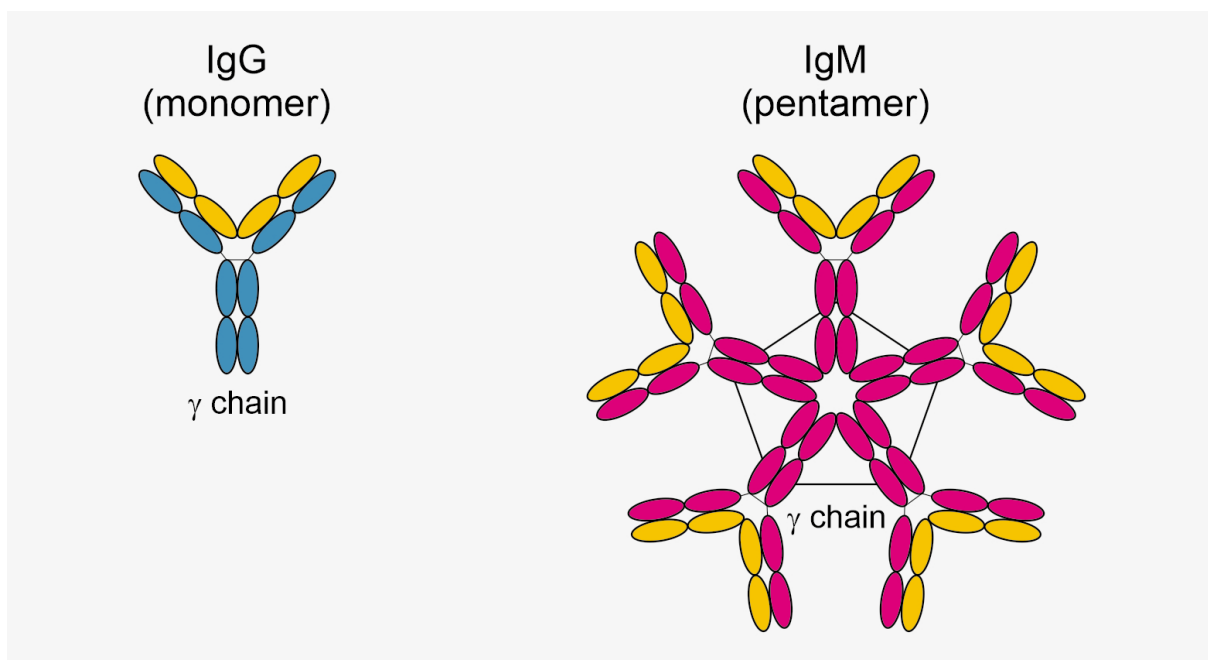


Schéma č. 27

Imunoglobuliny (Ig) třídy G a M

Protilátka IgM je pentamer (velká) a nemůže procházet placentou, naproti tomu protilátka IgG je monomer (malá) a bez problémů může procházet placentou.

Ig (imunoglobulin) — protilátka

Upraveno podle: www.creative-diagnostics.com/blog/index.php/clinical-significance-of-five-immunoglobulin-tests/

ERYTROCYTÁRNÍ ALOIMUNIZACE

V případě jiných krevně skupinových systémů (Rh, Kell atd.) je situace zcela odlišná. Žádné pravidelné (přirozené) antierytrocytární protilátky (aglutininy) se netvoří a nejsou v plazmě přítomny. Mohou vzniknout pouze po předchozím kontaktu s cizími inkompatibilními erytrocytárními antigeny. Pokud se do krevního oběhu těhotné ženy, dostane fetální erytrocyt s inkompatibilním antigenem, je imunitním systémem těhotné ženy vyhodnocen jako „cizí“, který je potřeba zničit.

Reakce imunitního systému na přítomnost inkompatibilních antigenů jiných krevně skupinových systémů, než ABO je stejná, ale pro přehlednost je dále popsána pro antigen "D" systému Rh.

Protože v organismu RhD negativní těhotné ženy žádné pravidelné (přirozené) anti-D aglutininy neexistují, setkávají se s RhD pozitivními fetálními erytrocyty jako první buňky přirozené imunity, které jsou k nim vnímavé – buňky monocyto makrofágového systému a dendritické buňky. Makrofágy mají schopnost přímé destrukce erytrocytů a společně s monocyty a dendritickými buňkami umí prezentovat „cizí antigeny = fetální erytrocyty“ lymfocytům T a B. Společně jsou nazývány Antigen prezentující buňky (antigen presenting cells, APC). Tyto buňky se naváží na fetální erytrocyty a část těchto imunokomplexů je ihned destruována makrofágy a část je APC předložena lymfocytům T a B. Lymfocyty B se následně přeměňují na plazmatické buňky, které začínají produkovat protilátky. Rozvíjí se „**Erytrocytární aloimunizace**“.

Při prvním setkání s antigenem (primární odpověď) se tvoří protilátky třídy IgM, které fungují jako první obranná linie, aby bylo dostatek času na tvorbu protilátek třídy IgG (sekundární odpověď). Vytvořené protilátky, které jsou především podtřídy IgG1 a IgG3, mají několikanásobně vyšší afinitu k antigenu "D" než protilátky IgM a ve velmi krátkém časovém úseku dojde k jejich navázání na fetální erytrocyty.

Předložením antigenu "D" lymfocytům T a B je zajištěno, že dojde k tvorbě paměťových lymfocytů. V následujícím těhotenství, pokud dojde znovu k průniku RhD pozitivních erytrocytů do krevního oběhu RhD aloimunizované RhD negativní těhotné ženy, je na základě paměťových lymfocytů spuštěna mnohem rychlejší a efektivnější tvorba specifických protilátek anti-D, a to především třídy IgG. Protilátek třídy IgM se v každém následujícím těhotenství tvoří menší množství, a proto je téměř veškerá protilátková odpověď ve třídě IgG. Protilátky třídy IgG, na rozdíl od protilátek třídy IgM, jsou monomery (malé), a proto bez problémů procházejí placentou do krevního oběhu plodu. Rozvíjí se „**Hemolytická nemoc plodu a novorozence**“ (hemolytic disease of the fetus and newborn, HDFN)

Zpožděná tvorba specifických protilátek anti-D třídy IgG při prvním kontaktu s antigenem "D" je příčinou, proč v těhotenství, kdy dojde k rozvoji erytrocytární aloimunizace těhotné ženy, dochází současně k rozvoji závažné formy HDFN jen vzácně. Protilátky třídy IgG se nevytvoří včas a v dostatečném množství, aby mohly ohrozit plod. Naopak v dalším těhotenství, jeli plod RhD pozitivní zajistí paměťové lymfocyty v krevním oběhu RhD negativní těhotné ženy produkci dostatečného množství specifických protilátek anti-D třídy IgG, které volně prochází placentou do krevního oběhu plodu a mohou způsobit HDFN.

Žádná protilátka však nemá schopnost přímé destrukce antigenu, slouží především k označení a zviditelnění (opsonizaci) imunokomplexu (erytrocyt s antigenem "D" a navázanou protilátkou

ERYTROCYTÁRNÍ ALOIMUNIZACE

IgG anti-D) pro buňky imunitního systému, které schopnost destrukce mají. Způsoby eliminace protilátkami označených fetálních erytrocytů jsou v krevním oběhu těhotné ženy i plodu/novorozence stejné. Nicméně v krevním oběhu těhotné ženy dochází k destrukci cizích (fetálních) erytrocytů, naproti tomu v krevním oběhu plodu/novorozence dochází k destrukci vlastních (fetálních) erytrocytů.

Množství fetálních erytrocytů, které pronikají do krevního oběhu těhotné ženy je většinou malé, takže jejich eliminace není pro těhotnou ženu nijak nebezpečná. Naopak pro plod/novorozence může představovat destrukce vlastních erytrocytů velké riziko a vždy vede k rozvoji HDFN.

Závažnost HDFN závisí na mnoha faktorech. Mezi nejdůležitější patří koncentrace a typ podtřídy protilátky, její specifita a avidita. Množství protilátky, které přechází přes placentu je individuální a pro dané těhotenství jedinečné.

Existuje mnoho vědeckých studií, které se snažily určit ohrožující titr protilátek („kritický titr“). Stanovit přesnou hodnotu je obtížné. V klinické praxi je však za kritický titr považován jakýkoli titr jednoznačně identifikované preexistující klinicky významné aloprotilátky. Obecně ale platí, že s každým dalším těhotenstvím se zvyšuje produkce protilátky mateřským organismem, a tudíž i množství, které přechází přes placentu. Většina protilátek jsou podtřídy IgG1 a IgG3. Mohou se tvořit izolovaně, ale nejčastěji se jedná o jejich kombinaci. Protilátky IgG1 mají větší afinitu k antigenu "D" a jsou spojeny se závažnějšími formami hemolytického onemocnění plodu. Jejich koncentrace má i prognostický význam na závažnost onemocnění. Naproti tomu protilátky IgG3 zase vykazují mnohem silnější vazbu Fc receptoru protilátky na makrofágy a jsou spojovány se závažnějšími formami HDFN.

Imunologickým principem destrukce erytrocytů s antigenem "D" při kontaktu s protilátkou anti-D je imunopatologická reakce II. typu, dle klasifikace Coombsa a Gella, neboli též cytotoxická. Tento typ reakce je zprostředkován protilátkami třídy IgM nebo IgG, zacílenými na membránové antigeny. Po navázání protilátky na komplementární receptor na povrchu erytrocytu (antigen "D"), dojde k jejich „označení a zviditelnění“ (opsonizaci) pro složky imunitního systému. Vlastní erytrocyty, které jsou složkami imunitního systému tolerovány, se po opsonizaci stávají cizími antigeny a jsou destruovány.

Vzhledem k tomu, že protilátky přestupující přes placentu jsou třídy IgG, uplatňují se v destrukci fetálních erytrocytů tyto mechanismy.

- **Fagocytóza**

Protilátky IgG, které neaktivují komplement, působí pouze opsonizačně a imunokomplex (erytrocyt s antigenem "D" a navázanou protilátkou IgG anti-D) je transportován do sleziny k slezinným makrofágům. K destrukci dochází na základě vazby makrofágů přes Fc receptor a výsledkem je *extravaskulární hemolýza*. Uvolněný hemoglobin je odbouráván klasickou cestou přes bilirubin. Tento způsob destrukce je nejčastější.

- **Opsonizace pomocí komplementu**

Aktivace komplementu proběhne až po složku C3 a pak se imunokomplex transportuje do jater, kde se přes složku C3b váže na makrofágy a výsledkem je rovněž *extravaskulární hemolýza*.

ERYTROCYTÁRNÍ ALOIMUNIZACE

za, tentokrát v játrech. Pokud v játrech nedojde k úplné fagocytóze, mění se tvar erytrocytů na sférocyty a ty jsou odstraňovány opět ve slezině.

- **Cytotoxicita zprostředkovaná komplementem (aktivace komplementu klasickou cestou)**

Velké koncentrace protilátek třídy IgG podtřídy IgG1 a IgG3, nebo ve vzácných případech protilátky třídy IgM mohou aktivovat komplement klasickou cestou a výsledkem je *intravasikulární hemolýza*. Hemoglobin je uvolňován do krevního řečiště a jeho zvýšená koncentrace v krvi způsobuje hemoglobinemii. Následně je odstraňován z organismu ledvinami, což vede k hemoglobinurii.

Antierytrocytární protilátky

Protilátky proti červeným krvinkám lze obecně rozdělit na pravidelné a nepravidelné. **Pravidelné** (přirozené) antierytrocytární protilátky (nejčastěji anti-A, anti-B) jsou přirozeně se vyskytující protilátky proti chybějícím krevně skupinovým antigenům daného jedince a vznikají přirozenou imunizací zevními substancemi podobnými erytrocytárním antigenům (bakteriální antigeny). Většinou se jedná o protilátky třídy IgM. Naproti tomu **nepravidelné** (imunní) antierytrocytární protilátky se u žádného jedince přirozeně nevyskytují a vždy vznikají na základě imunizace erytrocytárními antigeny, nejčastěji následkem krevní transfuze nebo fetomaternální hemoragie. Většinou se jedná o protilátky třídy IgG. **Nepravidelné** antierytrocytární protilátky lze rozdělit podle optimální teploty, při které jsou schopny vázat antigen na **tepelné**, které reagují při tělesné teplotě 37 °C a **chladové**, které reagují nejlépe při pokojové (20 °C až 23 °C) ev. nižší teplotě. Nepravidelné tepelné antierytrocytární protilátky lze dále dělit na **autoprottilátky** (autoimunitní onemocnění) a **aloprottilátky** podle přítomnosti nebo nepřítomnosti komplementárního antigenu na povrchu erytrocytů daného jedince. Jsou-li namířeny proti konkrétnímu erytrocytárnímu antigenu hovoříme o protilátkách **specifických**, vykazují-li širokou reaktivitu s různými nebo podobnými antigeny hovoříme o protilátkách **nespecifických**. Za **klinicky významné** antierytrocytární aloprottilátky považujeme u těhotných žen takové aloprottilátky, které v případě přítomnosti komplementárního antigenu na povrchu erytrocytů u plodu mohou způsobit rozvoj závažné formy HDFN. (viz *Management těhotenství s rizikem rozvoje HDFN – schéma č. 52*)

Klinický význam antierytrocytárních protilátek u těhotných žen

Hemolytickou nemoc plodu a novorozence (hemolytic disease of the fetus and newborn, HDFN) mohou teoreticky způsobovat jakékoli antierytrocytární protilátky třídy IgG. S ohledem na riziko rozvoje HDFN ve vztahu k jednotlivým krevně skupinovým systémům lze antierytrocytární protilátky u těhotných žen rozdělit na klinicky „nejvýznamnější“, „významné“ a „nevýznamné“.

(viz *Management těhotenství s rizikem rozvoje HDFN – schéma č. 53*)

Klinicky významné antierytrocytární aloprottilátky u těhotných žen a jejich vztah k hemolytické nemoci plodu zobrazuje **schéma č. 28**.

Klinický význam specifických antierytrocytárních aloprottilátek proti jednotlivým erytrocytárním antigenům však nekoresponduje s četností jejich výskytu u žen v I. trimestru těhotenství. Krevně skupinové systémy jsou v následujícím přehledu seřazeny sestupně dle četnosti výskytu antierytrocytárních protilátek u žen v I. trimestru těhotenství.

ERYTROCYTÁRNÍ ALOIMUNIZACE

Krevně skupinový systém	Antigen	HDFN *	Navrhovaný management
ABO	A	Mírná	Běžná perinatální péče
	B	Mírná	Běžná perinatální péče
Rh	D	Závažná	Sledování plodu
	C	Střední	Sledování plodu
	c	Závažná	Sledování plodu
	E	Střední	Sledování plodu
	e	Mírná	Běžná perinatální péče
Kell	K	Závažná	Sledování plodu
	k	Závažná	Sledování plodu
MNSs	M	Mírná	Běžná perinatální péče
	N	Mírná	Běžná perinatální péče
	S	Závažná	Sledování plodu
	s	Závažná	Sledování plodu
	U	Závažná	Sledování plodu
Kidd	JK ^a	Mírná	Běžná perinatální péče
	JK ^o	Mírná	Běžná perinatální péče
Duffy	Fy ^a	Závažná	Sledování plodu
	Fy ^o	Mírná	Běžná perinatální péče
P	PP_{1pk} (Tj^o)	Závažná	Sledování plodu
Diego	Di ^a	Závažná	Sledování plodu
	Di ^o	Závažná	Sledování plodu
	Wright ^a	Závažná	Sledování plodu
	Wright ^o	Mírná	Běžná perinatální péče
Lutheran	Lu ^a	Mírná	Běžná perinatální péče
	Lu ^o	Mírná	Běžná perinatální péče
Colton	Co ^a	Závažná	Sledování plodu
	Co ^o	Mírná	Běžná perinatální péče
Cartwright	Yt ^a	Závažná	Sledování plodu
	Yt ^o	Mírná	Běžná perinatální péče
LAN	Lan	Mírná	Běžná perinatální péče
Gerbich	Ge	Mírná	Běžná perinatální péče
JR	Jr^a	Závažná	Sledování plodu

* Riziko rozvoje hemolytické nemoci plodu je-li u těhotné ženy přítomna aloprotilátka proti antigenu a u plodu je současně přítomen antigen.

Schéma č. 28

Klinicky významné antierytrocytární aloprotilátky u těhotných žen a jejich vztah k hemolytické nemoci plodu

HDFN (hemolytic disease of the fetus and newborn) — Hemolytická nemoc plodu a novorozence

Upraveno podle: Barclay S. Red Blood Cell Antigens nad Human Blood Groups. In Hillyer Ch. D. et al. Handbook of Transfusion Medicine, Academic Press 2001, London, UK.

Krevně skupinové systémy

ABO systém (ISBT 001) a H systém (ISBT 018)

ABO systém je jedním z nejdůležitějších krevně skupinových systémů v transfuzní medicíně a zároveň také prvním objeveným antigenním systémem, a to Landsteinerem v roce 1900.

Dědičnost

Geny *H* a *ABO* řídí expresi antigenů "H" a "A", "B" na povrchu erytrocytů. Antigen "H" je prekurzorová substance, která vzniká připojením sacharidu L-fukózy k prekurzorovému oligosacharidovému řetězci. Přítomnost jen prekurzorové substance H na povrchu erytrocytu odpovídá krevní skupině 0, připojením dalšího specifického monosacharidu do oligosacharidového řetězce antigenu "H" vznikají antigeny "A" a "B".

Geny *H* ani *ABO* tudíž nekódují syntézu samotných antigenů, ale kódují syntézu enzymů, které umožní upevnění dalších monosacharidů specifických pro antigen "H", "A" nebo "B".

Gen *H* je lokalizován na 19. chromozomu a může mít alely *H* a *h*, kdy alela *h* je recesivní vůči alele *H*. Alela *H* kóduje syntézu enzymu H-transferázy, která umožní připojení L-fukózy ke galaktóze v prekurzorovém oligosacharidovém řetězci a dává tak vznik prekurzorovému antigenu "H", který je imunodominantním antigenem krevní skupiny 0. Je-li přítomna pouze recesivní alela *h* (genotyp *h/h*), která nekóduje žádnou H-transferázu, nedochází k expresi antigenu "H" na povrchu erytrocytů. V případě totálního deficitu antigenu "H" vzniká velmi vzácný tzv. Bombay nebo O_h fenotyp, při částečném deficitu "H" antigenu tzv. Parabombay fenotyp.

Gen *ABO* je lokalizován na 9. chromozomu a může mít alely A_1 , A_2 , *B*, *O* a sérii vzácných alel A_3 , A_x a A_m (atd). Alela *O* je ztrátová alela, která je recesivní vůči alelám *A* a *B*, jež jsou vůči sobě kodominantní). Alela *A* kóduje syntézu enzymu A-transferázy, která umožní připojení N-acetyl-galaktosaminu k antigenu "H". N-acetyl-galaktosamin je terminálním a imunodominantním monosacharidem pro antigen "A". Alela *B* kóduje syntézu enzymu B-transferázy, která umožní připojení D-galaktózy k antigenu "H". D-galaktóza je terminálním a imunodominantním monosacharidem pro antigen "B". Alela *O* je ztrátová (klinicky nemá) alela, u které nebyl zjištěn žádný proteinový produkt. Ke genu *ABO* patří šest základních genotypů (*A/A*, *A/O*, *B/B*, *B/O*, *A/B* a *O/O*), kterým odpovídají v systému ABO dva základní antigeny ("A" a "B") a čtyři základní krevní skupiny (*A*, *B*, *AB* a *O*). **Přehled jednotlivých krevních skupin, korespondujících genotypů, antigenů na erytrocytech (fenotyp) a přirozených protilátek v séru** zobrazuje schéma č. 29.

ERYTROCYTÁRNÍ ALOIMUNIZACE

krevní skupina	genotyp		fenotyp		přirozené protilátky v séru
	alely	%	antigen	%	
O	<i>O/O</i>	47		47	anti-A, anti-B
A	<i>A/O</i>	35	"A"	42	anti-B
	<i>A/A</i>	7			
B	<i>B/O</i>	8	"B"	8	anti-A
	<i>B/B</i>	0			
AB	<i>A/B</i>	3	"A", "B"	3	

Schéma č. 29

Krevně skupinový systém ABO

Přehled jednotlivých krevních skupin, korespondujících genotypů, antigenů na erythrocytech (fenotyp) a přirozených protilátek v séru.

Přibližně 47 % bělošské populace má krevní skupinu O (není přítomen žádný z antigenů "A" nebo "B") a žena s krevní skupinou O má asi 42% pravděpodobnost, že její partner bude mít krevní skupinu A (17 % homozygot a 83 % heterozygot pro alelu A), 8 % skupinu B (téměř 100 % heterozygot pro alelu B) a 3 % skupinu AB (heterozygot pro alely A a B). Přibližně u 15 % všech těhotenství tudíž nastává situace, že matka s krevní skupinou O bude mít plod s antigenem "A" a/nebo "B" (krevní skupina A, B, nebo AB).

Přibližně 42 % bělošské populace má krevní skupinu A (není přítomen antigen "B") a žena s krevní skupinou A má asi 8% pravděpodobnost, že její partner bude mít krevní skupinu B (téměř 100 % heterozygot pro alelu B) a 3 % skupinu AB (heterozygot pro alely A a B). Přibližně u 2,5 % všech těhotenství tudíž nastává situace, že matka s krevní skupinou A bude mít plod s antigenem "B" (krevní skupina B).

Přibližně 8 % bělošské populace má krevní skupinu B (není přítomen antigen "A") a žena s krevní skupinou B má asi 42% pravděpodobnost, že její partner bude mít krevní skupinu A (17 % homozygot a 83 % heterozygot pro alelu A) a 3 % skupinu AB (heterozygot pro alely A a B). Přibližně u 2 % všech těhotenství tudíž nastává situace, že matka s krevní skupinou B bude mít plod s antigenem "A" (krevní skupina A).

Upraveno podle: Daniels G., Bromilow I. *Essential Guide to Blood Groups* (2nd edition, 2010).

Antigeny "A", "B" / protilátky anti-A, anti-B

Antigeny systému ABO jsou koncové oligosacharidy glykoproteinů (65-75 %) nebo glykolipidů (25-35 %) erytrocytární membrány. Antigeny "A", "B" a "H" jsou prokazatelné již u 3-4 týdenních embryí, nejsou však plně vyvinuty, protože plné exprese dosahují až mezi 8. a 20. rokem života.

Protilátky proti antigenům systému ABO jsou přirozeně se vyskytující (pravidelné) protilátky proti chybějícím antigenům na povrchu erytrocytů, které vznikají přirozenou imunizací jedince zevními substancemi podobnými antigenům "A" a "B" (bakteriální antigeny). **Přehled jednotlivých krevních skupin, korespondujících antigenů na erythrocytech a přirozených protilátek v séru zobrazuje schéma č. 30.**

ERYTROCYTÁRNÍ ALOIMUNIZACE

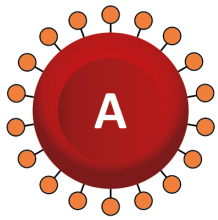
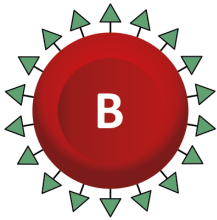
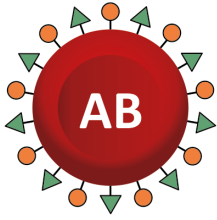
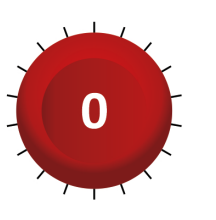






Krevní skupiny	A	B	AB	0
Erytrocyty				
Protilátky v plazmě	 Anti-B	 Anti-A	žádné	 Anti-A Anti-B
Erytrocytární antigeny	 A antigen	 B antigen	 A a B antigeny	žádné

Schéma č. 30

Krevně skupinový systém ABO

Přehled jednotlivých krevních skupin, korespondujících antigenů na erytrocytech a přirozených protilátek v séru.

Upraveno podle: www.wikiskripta.eu/index.php?curid=15113

ERYTROCYTÁRNÍ ALOIMUNIZACE

V případě transfuze inkompatibilních erytrocytů mohou tyto přirozeně se vyskytující (pravidelné) protilátky způsobit závažnou hemolytickou potransfuzní reakci a díky této charakteristice se jedná o nejvýznamnější krevně skupinový systém v transfuzní medicíně. Jedná se však o imunoglobuliny třídy IgM, které nepronikají placentou a nezpůsobují HDFN. V séru plodu přirozeně ještě nejsou přítomny a v séru novorozence jsou detekovatelné nejdříve od 3. měsíce věku.

Imunizací jedince erytrocytárními antigeny může dojít ke vzniku imunních (nepravidelných) protilátek třídy IgG. K imunizaci dochází nejčastěji po podání krevní transfuze nebo následkem fetomaternální hemoragie v souvislosti s těhotenstvím. Protilátky třídy IgG již mohou procházet placentou a je-li na erytrocytech plodu přítomen komplementární antigen, může dojít k rozvoji HDFN. U plodu a novorozence jsou však antigeny "A" a "B" exprimovány jen velmi slabě. K rozvoji hemolytické nemoci plodu proto dochází jen velmi vzácně, hemolýza bývá nižšího stupně a prakticky nikdy nevede k rozvoji klinicky závažné fetální anémie. Hemolytická nemoc novorozence se většinou rozvíjí až za několik dnů po porodu a většinou rovněž nemá závažný průběh. Při screeningu antierytrocytárních protilátek u těhotných žen se proto protilátky anti-A a anti-B nevyšetřují.

Incidence antigenů "A" a "B" v populaci

Zastoupení jednotlivých krevních skupin u bělošské populace zobrazuje **schéma č. 29**: A 42 %, B 8 %, AB 3 % a O 47 %. Přibližně u 47 % bělošské populace (krevní skupina O) není tudíž přítomen žádný z antigenů "A" nebo "B", antigen "A" je přítomen u 45 % populace (krevní skupiny A nebo AB), antigen "B" u 11 % (krevní skupiny B nebo AB) a u 3 % populace je současně přítomny oba antigeny "A" i "B" (krevní skupina AB). "A" pozitivní jedinci se dělí na heterozygoty pro alelu A (35 %) a homozygoty (7 %), rovněž "B" pozitivní jedinci se dělí heterozygoty pro alelu B (8 %) a homozygoty (velmi vzácně). Přehled zastoupení jednotlivých krevních skupin, korespondujících genotypů a antigenů na erythrocytech (fenotyp) zobrazuje **schéma č. 29**.

V olomouckém regionu bylo diagnostikováno u těhotných žen v I. trimestru těhotenství zastoupení jednotlivých krevních skupin A 42,3 %, B 18,3 %, AB 8,3 % a O 31,1 % (n = 16307).

Incidence protilátek anti-A a anti-B u těhotných žen

Přehled zastoupení přirozených (pravidelných) protilátek anti-A a anti-B (třídy IgM) u evropské populace zobrazuje **schéma č. 29**.

Incidence imunních (nepravidelných) protilátek anti-A a anti-B (třídy IgG) u těhotných žen není známa, protože z hlediska rizika rozvoje HDFN se nejedná o klinicky významné protilátky a při těhotenském screeningu se nevyšetřují.

Incidence ABO inkompatibilních těhotenství

Inkompatibilita mezi matkou a plodem v systému ABO je častější než RhD inkompatibilita. V bělošské populaci je ABO inkompatibilita přítomna u 20 % těhotenství (**schéma č. 29**), RhD inkompatibilita u 10 % těhotenství. V případě fetomaternální hemoragie představuje inkompatibilita v systému ABO pro těhotnou ženu přirozený ochranný faktor před vznikem RhD aloimunizace. ABO+RhD inkompatibilní fetální erythrocyty jsou v krevním oběhu těhotné ženy rychle hemolyzovány přirozenými (pravidelnými) protilátkami systému ABO. K senzibilizaci fetálním antigenem "D" tudíž nemusí dojít a těhotná žena si nevytvoří aloprotilátku anti-D. Riziko RhD aloimunizace těhotné ženy při současné ABO inkompatibilitě je asi 1,5 % vs. 16 % bez této inkompatibility.

Rh systém (ISBT 004)

Rh systém je druhý nejvýznamnější krevně skupinový systém v transfuzní medicíně objevený v roce 1939. Jedná se o nejpolymorfnější systém v lidské populaci, identifikováno bylo více než 50 na sobě nezávislých antigenů. K nejvýznamnějším antigenům Rh systému patří antigeny "D", "C", "c", "E" a "e".

Jedinec s exprimovaným "D" antigenem na povrchu erytrocytů je označován jako RhD pozitivní, jedinec s chybějícím "D" antigenem je označován jako RhD negativní. Proti antigenům Rh systému se nevyskytují přirozené protilátky (výjimečně anti-E). K tvorbě protilátek proti antigenům Rh systému dochází vždy až po stimulaci imunitního systému antigenně inkompatibilními erytrocyty po podání krevní transfuze nebo následkem fetomaternální hemoragie v souvislosti s těhotenstvím.

Dědičnost

Antigeny Rh systému jsou kódovány dvěma homologními geny *RHD* a *RHCE*, které jsou lokalizovány na 1. chromosomu a jsou uspořádány na *RH* lokusu těsně za sebou. Gen *RHD* kóduje protein RhD, který na povrchu červené krvinky exprimuje antigen "D". Gen *RHCE* kóduje protein RhCE (RhCcEe), který exprimuje antigeny "C", "c", "E" a "e". Další gen *RHAG*, který je lokalizován na 6. chromosomu, kóduje protein RhAG (Rh-associated glycoprotein), který neexprimuje žádný antigen, ale jeho přítomnost v membráně červené krvinky podmiňuje expresi všech antigenů Rh systému. Gen *RHAG* je ancestrální gen, ze kterého vznikly oba homologní geny *RHD* a *RHCE*. Všechny tři geny mají podobnou genomickou organizaci a kódující sekvence jsou tvořeny 10 exony.

Gen *RHD* má dvě alely *D/d*, kdy alela *D* je dominantní k alele *d*, která je ztrátovou (klinicky němou) alelou, neboť její produkt nebyl nikdy nalezen. Gen *RHCE* má čtyři alely *CE*, *Ce*, *cE*, *ce*, které jsou vůči sobě kodominantní. Geny *RHD* a *RHCE* jsou uspořádány na *RH* lokusu těsně za sebou a uplatňuje se mezi nimi silná genová vazba, kombinace alel obou genů se dědí společně v bloku neoddělitelně od sebe (dosud nebyl pozorován crossing over), proto název genový komplex (Rh genový komplex). Může tak vzniknout až osm Rh genových komplexů (haplotypů): *DCe*, *dce*, *DcE*, *Dce*, *dCe*, *dcE*, *DCE* a *dCE* (řazeno sestupně dle četnosti výskytu u bělošské populace). Genotyp jedince je vždy určen dvojicí Rh genových komplexů (haplotypů), například *DCe/dce*. Některé genotypy a jim příslušné fenotypy se vyskytují častěji než jiné. Nejčastější genotypy jsou *DCe/dce* a *DCE/DCE* (odpovídající fenotypy DCce nebo DCE) jsou přítomny u více než 50 % bělošské populace.

Až do zavedení CDE nomenklatury (Fisher-Race) bylo běžné označování Rh genového komplexu (haplotypu) podle Wienera, které bylo odvozeno z původního Rh symbolu (velké „R“ označuje přítomnost "D" antigenu na povrchu erytrocytu a malé „r“ jeho nepřítomnost). Tato nomenklatura se poněkud liší svou genetickou teorií. Jejím základem není Rh genový komplex složený ze dvou úzce propojených homologních genů, ale předpokládá tři samostatné geny kódující antigeny "D"/"d", "C"/"c" a "E"/"e". CDE nomenklatura (Fisher-Race) se používá častěji a hodí se daleko lépe k pochopení vzájemných spojitostí v Rh systému.

ERYTROCYTÁRNÍ ALOIMUNIZACE

Antigeny Rh systému produkované alelami Rh genového komplexu byly původně rozpoznány pomocí specifických antisér a označeny písmeny „D“, „C“, „c“, „E“, „e“. Nebylo, ale nalezeno žádné specifické antisérum pro antigen „d“ a písmenem „d“ je proto označována evidentní nepřítomnost produktu alely *D*. Specifické protilátky proti příslušným antigenům se označují anti-D, anti-C, anti-c, anti-E a anti-e.

Antigeny „D“, „C“/„c“ a „E“/„e“ byly původně zapisovány v abecedním pořadí CDE ale později, když bylo zjištěno, že kombinace antigenů „D“, „C“/„c“ a „E“/„e“ se dědí vcelku, bylo pořadí zápisu změněno na logičtější DCE.

Základními složkami Rh proteinového komplexu v membráně červené krvinky jsou Rh proteiny RhD a RhCE (RhCcEe) exprimující antigeny Rh systému a Rh asociovaný glykoprotein RhAG, jehož přítomností v erytrocytární membráně je exprese antigenů podmíněna.

Polypeptidové řetězce proteinů RhD a RhCE (RhCcEe) pronikají 12x membránou erytrocytu a své N- a C- konce mají umístěny intracytoplazmaticky. Tento model poskytuje 6 extracelulárních domén s předpokládanou možností vazby protilátek. Polypeptidové řetězce proteinů RhD i RhCE (RhCcEe) jsou tvořeny 417 aminokyselinami a odlišují se od sebe ve 30-35 aminokyselinách, protein RhD exprimuje antigen „D“, protein RhCE (RhCcEe) exprimuje antigeny „C“/„c“ a „E“/„e“.

Antigeny „C“/„c“ a „E“/„e“ vznikají záměnou jediné aminokyseliny ve druhé a čtvrté extracelulární kličce polypeptidového řetězce proteinu RhCE (RhCcEe). Záměny aminokyselin jsou způsobeny jednonukleotidovými polymorfismy (single nucleotide polymorphism, SNP) v genu *RHCE*.

Antigen „D“ se může prezentovat řadou antigenních epitopů na kterékoli z extracelulárních kliček polypeptidového řetězce proteinu RhD a záměna i jediné aminokyseliny vytváří polymorfismus krevní skupiny. U RhD negativních jedinců chybí v membráně erytrocytu celý protein RhD se všemi antigenními epitopy. U bělošské populace je příčinou v naprosté většině případů homozygotní delece celého genu *RHD*. U Afričanů se vyskytují tři genotypové varianty, které neprodukují antigen „D“. Nejčastější variantou (66 %) je inaktivní pseudogen *RHD* (*RHD Ψ*), druhou variantou je hybridní gen *RHD-CE-D* a třetí variantou je delece celého genu *RHD* jako u bělošské populace.

Úplná nepřítomnost proteinu RhD v membráně erytrocytu u RhD negativního fenotypu vysvětluje, proč nebyl nalezen protikladný antigen k antigenu „D“ (např. „d“) a proč antigen „D“ je tak imuno-genní. RhD pozitivní erytrocyty se navíc při kontaktu s imunitním systémem RhD negativního jedince prezentují řadou antigenních epitopů v extracelulárních oblastech proteinu RhD.

Ačkoliv RhD pozitivní/negativní polymorfismus je relativně jednoznačný, existuje množství odchylek v expresi „D“ antigenu, jak kvantitativních (slabý antigen „D“), tak i kvalitativních (variantní antigen „D“).

Slabý antigen "D" ("D^{weak}", "D^w")

Kvantitativní zeslabení exprese, všechny antigenní epitopy antigenu "D" jsou exprimovány slabě. Slabý antigen "D^{weak}" obvykle vzniká záměnou aminokyseliny v intramembranózní nebo intracytoplazmatické části polypeptidového řetězce). Záměny aminokyselin jsou způsobeny jednonukleotidovými polymorfismy v genu *RHD*.

Jedinci se slabým antigenem "D^{weak}" si při kontaktu s erytrocyty s normální expresí antigenu "D" nevytváří protilátky anti-D. U RhD pozitivních žen s antigenem "D^{weak}" proto není nutné provádět prevenci RhD aloimunizace.

Erytrocyty se slabým antigenem "D^{weak}" méně často stimulují tvorbu protilátek anti-D u RhD negativních jedinců, u RhD negativních žen, má-li plod/novorozenec slabý antigen "D^{weak}", by však měla být prováděna prevence RhD aloimunizace. Jsou-li u těhotné ženy přítomny aloprotilátky anti-D je plod/novorozenec se slabým antigenem "D^{weak}" méně často ohrožen rozvojem závažné formy hemolytické nemoci.

Variantní antigen "D" ("D^{variant}", "D^v")

Kvalitativní zeslabení exprese (část antigenu "D" chybí), některé antigenní epitopy nejsou exprimovány. Ke ztrátě epitopů může dojít záměnou aminokyselin v extracelulárních doménách RhD proteinu. Záměny aminokyselin jsou způsobeny jednonukleotidovými polymorfismy v genu *RHD* nebo jako následek exprese hybridních *RHD* genů, ve kterých část genu je nahrazena homologním segmentem z genu *RHCE*. Bylo popsáno více jak 20 variantních antigenů "D^{variant}", ale většina z nich se vyskytuje velmi vzácně. U bělošské populace jsou nejčastější varianty "D^{VI}" a "D^{VII}", u Afričanů "D^{III}".

Jedinci s variantním antigenem "D^{variant}" si při kontaktu s erytrocyty s normální expresí antigenu "D" vytváří protilátky proti epitopům, které na povrchu jejich erytrocytů chybí. U RhD pozitivních žen s antigenem "D^{variant}" by proto měla být prováděna prevence RhD aloimunizace stejně jako u žen RhD negativních, zejména u varianty "D^{VI}", kdy chybí většina antigenních epitopů. Vytvoří-li si žena s antigenem "D^{variant}" aloprotilátky anti-D může dojít u plodu/novorozence s normálním antigenem "D" k rozvoji závažné formy hemolytické nemoci.

Erytrocyty s variantním antigenem "D^{variant}" stimulují tvorbu protilátek anti-D u RhD negativních jedinců, u RhD negativních žen, má-li plod/novorozenece variantní antigen "D^{variant}", by proto měla být prováděna prevence RhD aloimunizace. Jsou-li u těhotné ženy přítomny aloprotilátky anti-D je plod/novorozenec s variantním antigenem "D^{variant}" ohrožen rozvojem závažné formy hemolytické nemoci.

Expresí všech antigenů Rh systému je podmíněna přítomností proteinu RhAG (Rh-associated glycoprotein) v membráně červené krvinky. Glykoprotein RhAG je tvořen 409 aminokyselinami a na rozdíl od Rh proteinů má v první extracelulární kličce polypeptidového řetězce jeden N-vázaný oligosacharidový řetězec. Glykoprotein RhAG je exprimován již během diferenciací erytroidních progenitorů, dříve než Rh proteiny, a je nezbytný pro vystavení Rh antigenů na povrchu buněk. Rh antigeny jsou exprimovány pouze na buňkách erytroidní linie a na povrchu fetálních erytrocytů jsou exprimovány již od 6. gestačního týdne. Absence glykoproteinu RhAG v membráně červených krvinek je velmi vzácná, jedná se o následek inaktivační mutace v *RHAG* genu, která zabraňuje expresi všech Rh antigenů a vede k Rh_{null} fenotypu.

antigen "D" / protilátka anti-D

(viz *Management těhotenství s rizikem rozvoje HDFN – schéma č. 57*)

Antigen "D" byl objeven jako první antigen Rh systému a je zároveň jeho hlavním a nejvýznamnějším antigenem. Antigen "D" je silně imunogenní, protože u RhD negativních jedinců chybí v membráně erytrocytu celý RhD protein se všemi antigenními epitopy. Imunitní systém RhD negativních jedinců velmi dobře rozpozná RhD pozitivní erytrocyty a vytváří aloprotilátky anti-D. Pronikne-li dostatečné množství RhD pozitivních fetálních erytrocytů do krevního oběhu RhD negativní těhotné ženy může dojít k rozvoji erytrocytární aloimunizace. Objem inkompatibilních erytrocytů, který již vyvolá tvorbu aloprotilátek je individuální a závisí jak na imunogenicitě RhD pozitivních fetálních erytrocytů, tak i na reaktivitě imunitního systému těhotné ženy. K rozvoji RhD aloimunizace může vést již parenterální podání 0,1 ml RhD pozitivních erytrocytů RhD negativním jedincům.

RhD aloimunizace je však jediná preventabilní a většině případů lze teoreticky zabránit profylaktickým podáním imunoglobulinu anti-D v potřebné dávce při každé potenciálně senzibilizující události (*viz Prevence RhD aloimunizace*).

Mateřská aloprotilátka anti-D může vést k rozvoji závažné formy hemolytické nemoci u RhD pozitivního plodu i novorozence a před zavedením anti-D imunoprofylaxe byla aloprotilátka anti-D odpovědná za 90 % těžkých případů HDFN.

Incidence antigenu "D" v populaci

Antigen "D" je přítomen u 82-88 % bělošské populace, u 95 % černošské populace a u obyvatel dálného východu dosahuje výskyt antigenu "D" téměř 100 %. RhD pozitivní jedinci se dělí na heterozygoty pro alelu D, kterých se v bělošské populaci vyskytuje přibližně 60 % a na homozygoty pro alelu D, kterých se v bělošské populaci vyskytuje přibližně 40 %.

V olomouckém regionu byl antigen "D" diagnostikován u 81,8 % u těhotných žen v I. trimestru těhotenství (n = 16307).

Incidence protilátky anti-D u těhotných žen

Ľubušký a kol. uvádí incidenci aloprotilátky anti-D 4,0 ‰ (5 ‰).

(viz *Management těhotenství s rizikem rozvoje HDFN – schéma č. 54*)

Incidence RhD inkompatibilních těhotenství

Přibližně 15 % bělošské populace je RhD negativní a RhD negativní žena má tedy asi 85% pravděpodobnost, že její partner bude RhD pozitivní (60 % heterozygot a 40 % homozygot pro alelu D). Přibližně u 10 % všech těhotenství tudíž nastává situace, že RhD negativní žena bude mít RhD pozitivní plod.

antigeny "C", "c" a "E", "e" / protilátky anti-C, anti-c, anti-E, anti-e

(viz *Management těhotenství s rizikem rozvoje HDFN* – schéma č. 56 a schéma č. 62)

Antigeny "C", "c" a "E", "e" jsou mnohem méně imunogenní než antigen "D" ale všechny aloprotilátky proti antigenům Rh systému by měly být považovány za schopné způsobit závažnou formu HDFN. Kromě aloprotilátky anti-D však jedině anti-c způsobuje závažnou formu HDFN pravidelně. Velmi často se jedná o opožděnou hemolýzu a její hemolytický potenciál je velmi podobný aloprotilátce anti-D. Až v polovině případů je příčinou Rhc aloimunizace inkompatibilní krevní transfuze. Aloprotilátky anti-C, anti-E a anti-e mohou rovněž způsobit HDFN, ale většinou se jedná o mírnou formu a závažnou hemolýzu způsobují jen zřídka.

Incidence antigenů "C", "c", "E", "e" v populaci

Antigen "C" je přítomen u 68 % bělošské populace, 17 % černošské populace a u 94 % obyvatel dálného východu. Antigen "c" je přítomen u 80 % bělošské populace, 99 % černošské populace a u 43 % obyvatel dálného východu. Antigen "E" je přítomen u 29 % bělošské populace, 23 % černošské populace a u 36 % obyvatel dálného východu. Antigen "e" je přítomen u 98 % bělošské populace, 99 % černošské populace a u 96 % obyvatel dálného východu.

Incidence protilátek anti-C, anti-c, anti-E, anti-e u těhotných žen

Łubušky a kol. uvádí incidenci aloprotilátky anti-C 1,2 ‰ (1 ‰), anti-c 0,6 ‰ (1 ‰), anti-E 5,7 ‰ (6 ‰) a anti-e 0,1 ‰ (0 ‰).

(viz *Management těhotenství s rizikem rozvoje HDFN* – schéma č. 54)

protilátky anti-G

Aloprotilátky anti-G způsobují hemolýzu erytrocytů, na jejichž membráně se nachází antigeny "D" nebo "C". Mohou být zaměněny s aloprotilátkami anti-D ale obě protilátky mohou být přítomny i současně. Avšak je-li plod RhD negativní + RhC pozitivní může být ohrožen závažnou formou HDFN, pokud jsou u těhotné ženy přítomny aloprotilátky anti-G.

antigen "C^w" / protilátky anti-C^w

Aloprotilátky anti-C^w způsobují obvykle jen mírnou HDFN.

ERYTROCYTÁRNÍ ALOIMUNIZACE

Porovnání nomenklatury a výskyt osmi Rh haplotypů (genových komplexů) u bělošské populace zobrazuje **schéma č. 31**.

Nomenklatura		Výskyt
Fisher-Race	Wiener	%
<i>D<i>Ce</i></i>	R ₁	40,52
<i>d<i>ce</i></i>	r	39,17
<i>D<i>cE</i></i>	R ₂	14,16
<i>D<i>ce</i></i>	R ₀	2,69
<i>d<i>Ce</i></i>	r'	0,94
<i>d<i>cE</i></i>	r''	0,62
<i>D<i>CE</i></i>	R _z	0,23
<i>d<i>CE</i></i>	r _y	0,01
		98,34

Schéma č. 31

Krevně skupinový systém Rh

Porovnání nomenklatury a výskyt osmi Rh haplotypů (Rh genových komplexů) u bělošské populace.

ERYTROCYTÁRNÍ ALOIMUNIZACE

Výskyt Rh antigenů, alel a haplotypů (genových komplexů) u bělošské populace zobrazuje **schéma č. 32**.

fenotyp		genotyp		Rh komplex	
antigen	%	alela	%	haplotyp	%
"e"	98	<i>D (gen přítomen)</i>	85	<i>DcE</i>	42
"D"	85	<i>d (delece genu)</i>	15	<i>dce</i>	39
"c"	80	<i>C (SNP: A)</i>	44	<i>DcE</i>	14
"C"	68	<i>c (SNP: G)</i>	56	<i>Dce</i>	3
"E"	29	<i>E (SNP: C)</i>	16	<i>dCe</i>	1
–	15	<i>e (SNP: G)</i>	84	<i>dcE</i>	1
				<i>DCE</i>	<1
				<i>dCE</i>	<1

Schéma č. 32

Krevně skupinový systém Rh

Výskyt Rh antigenů, alel a haplotypů (genových komplexů) u bělošské populace.

SNP (Single Nucleotide Polymorphism) — jednonukleotidový polymorfismus.

ERYTROCYTÁRNÍ ALOIMUNIZACE

Přehled genotypů, korespondujících antigenů na erythrocytech (fenotyp) a potenciální možnosti tvorby antierytrocytárních aloprotilátek u daného jedince zobrazuje schéma č. 33.

genotyp		fenotyp	aloprotilátka					
alely	%	antigeny	anti-D	-	anti-c	anti-C	anti-e	anti-E
<i>DCe/dce</i>	33	DCce						ANO
<i>DCe/DCe</i>	18	DCE			ANO			ANO
<i>dce/dce</i>	15	_ce	ANO			ANO		ANO
<i>DCe/DcE</i>	14	DCcEe						
<i>DcE/dce</i>	11	DcEe				ANO		
<i>Dce/dce</i>	2	Dce				ANO		ANO
<i>DcE/DcE</i>	2	DcE				ANO	ANO	
<i>DCe/Dce</i>	2	DCce						ANO
<i>dalších 56</i>	<1							

Schéma č. 33

Krevně skupinový systém Rh

Přehled genotypů, korespondujících antigenů na erythrocytech (fenotyp) a potenciální možnosti tvorby antierytrocytárních aloprotilátek u daného jedince.

Schematické znázornění topologie genů *RHD* a *RHCE* zobrazuje schéma č. 34.

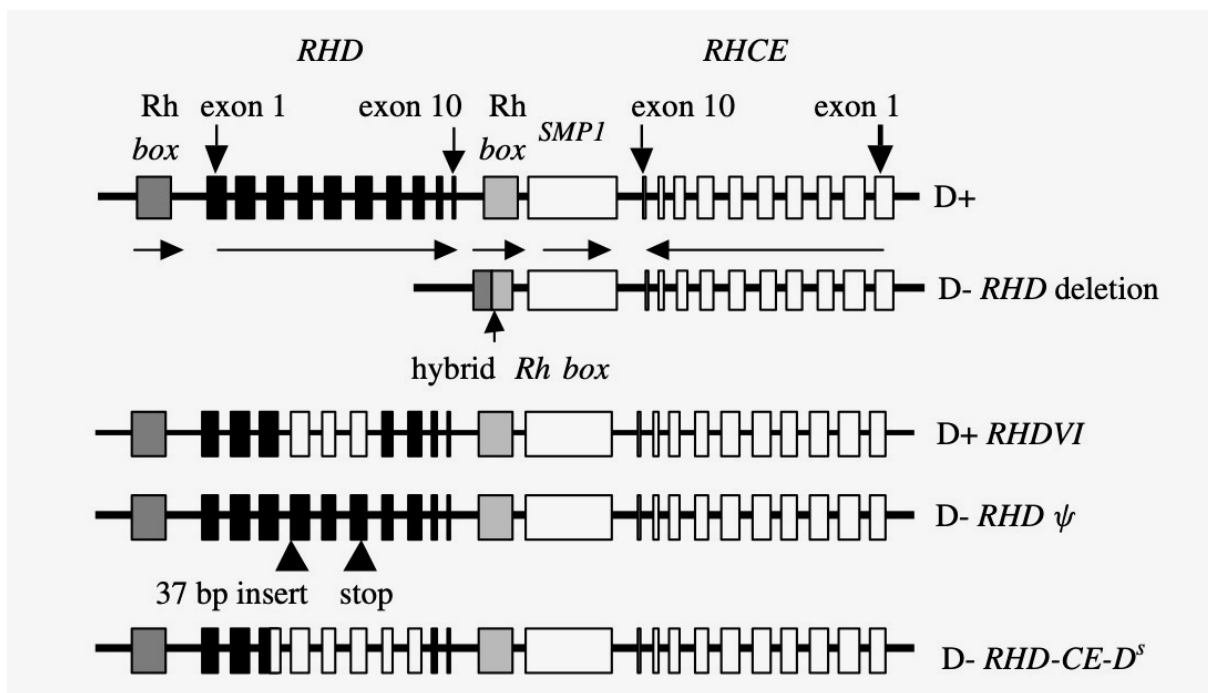


Schéma č. 34

Schematické znázornění topologie genů *RHD* a *RHCE*

1. Homologní geny *RHD* a *RHCE*, jsou lokalizovány na 1. chromosomu (1p34-36) a jsou uspořádány na *RH* lokusu těsně za sebou. Gen *RHD* kóduje protein RhD, který na povrchu červené krvinky exprimuje antigen "D". Gen *RHCE* kóduje protein RhCE (RhCcEe), který exprimuje antigeny "C", "c", "E" a "e". Oba geny jsou uspořádány těsně za sebou opozitně svými 3'konci k sobě, na základě tohoto těsného uspořádání se mezi geny uplatňuje silná genová vazba (kombinace alel obou genů se dědí z generace na generaci společně v bloku), oba geny mají podobnou genomickou organizaci, kódující sekvence jsou tvořeny 10 exony a vykazují 94% sekvenční homologii, která je evolučně podmíněna tandemovou duplikací, mezi geny se nachází gen *SMP1* (Small membrane protein 1), jehož funkce není známa, gen *RHD* je z obou stran ohraničen 9 kb vysoce homologními sekvencemi tzv. Rhesus boxy (Rh boxy).
2. **Delece genu *RHD*** a vznik hybridního Rh boxu.
3. **Inaktivní pseudogen *RHD* (*RHDψ*)**, duplikace 37 bp posledních 19 nukleotidů intronu 3 a prvních 18 nukleotidů exonu 4 způsobují posun čtecího rámce a tvorbu předčasného stop kodónu v exonu 6.
4. **Hybridní gen *RHD* (*RHD-CE-D*)**, obsahuje exony 1, 2 a 5'konec exonu 3 genu *RHD* + 3'konec exonu 3 a exony 4-8 jsou odvozeny z *RHCE* genu + exony 9 a 10 jsou *RHD* genu.

Upraveno podle: Daniels G., Finnin, K., Martin P., Massey E. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal blood group phenotypes: current practice and future prospects. *Prenat. Diagn.* 2009, 29, p. 101–7.

ERYTROCYTÁRNÍ ALOIMUNIZACE

Schematické znázornění jednonukleotidových změn v genu *RHCE*, které vedou k záměně aminokyselin v polypeptidovém řetězci proteinu RhCE (RhCcEe) a determinují expresi antigenů "C"/"c" a "E"/"e" na povrchu erytrocytu zobrazuje schéma č. 35.

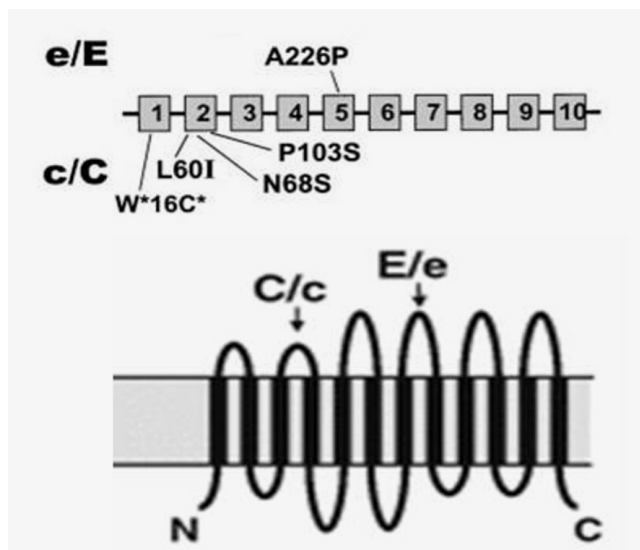


Schéma č. 35

Schematické znázornění jednonukleotidových změn v genu *RHCE*, které vedou k záměně aminokyselin v polypeptidovém řetězci proteinu RhCE (RhCcEe) a determinují expresi antigenů "C"/"c" a "E"/"e" na povrchu erytrocytu

Jednonukleotidový polymorfismus A (Single nucleotide polymorphism, SNP: A) v exonu 2 (rs 676785, G>A) genu *RHCE* (alela c>C) způsobuje změnu v kodonu pro aminokyselinu ve druhé extracelulární klíče polypeptidového řetězce proteinu RhCE (RhCcEe) na pozici 103 (prolin>serin) a determinuje expresi antigenu "c">"C" na povrchu erytrocytu. Alely c (SNP: G) a C (SNP: A) jsou vůči sobě kodominantní, frekvence výskytu u bělošské populace je cca 56 % (alela c) a **44 %** (alela C).

Jednonukleotidový polymorfismus C (Single nucleotide polymorphism, SNP: C) v exonu 5 (rs 609320, G>C) genu *RHCE* (alela e>E) způsobuje změnu v kodonu pro aminokyselinu ve čtvrté extracelulární klíče polypeptidového řetězce proteinu RhCE (RhCcEe) na pozici 226 (alanin>prolin) a determinuje expresi antigenu "e">"E" na povrchu erytrocytu. Alely e (SNP: G) a E (SNP: C) jsou vůči sobě kodominantní, frekvence výskytu u bělošské populace je cca 84 % (alela e) a **16 %** (alela E).

Upraveno podle:

Daniels G., Finin K., Martin P., Massey E. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal blood group phenotypes: current practice and future prospects. *Prenat. Diagn.* 2009, 29, p. 101–7.

Avent ND, Reid ME. The Rh blood group system: a review. *Blood* 2000, 95 (2), p. 375–87.

Model topologie proteinů RhAG, RhCE (RhCcEc) a RhD zobrazuje schéma č. 36.

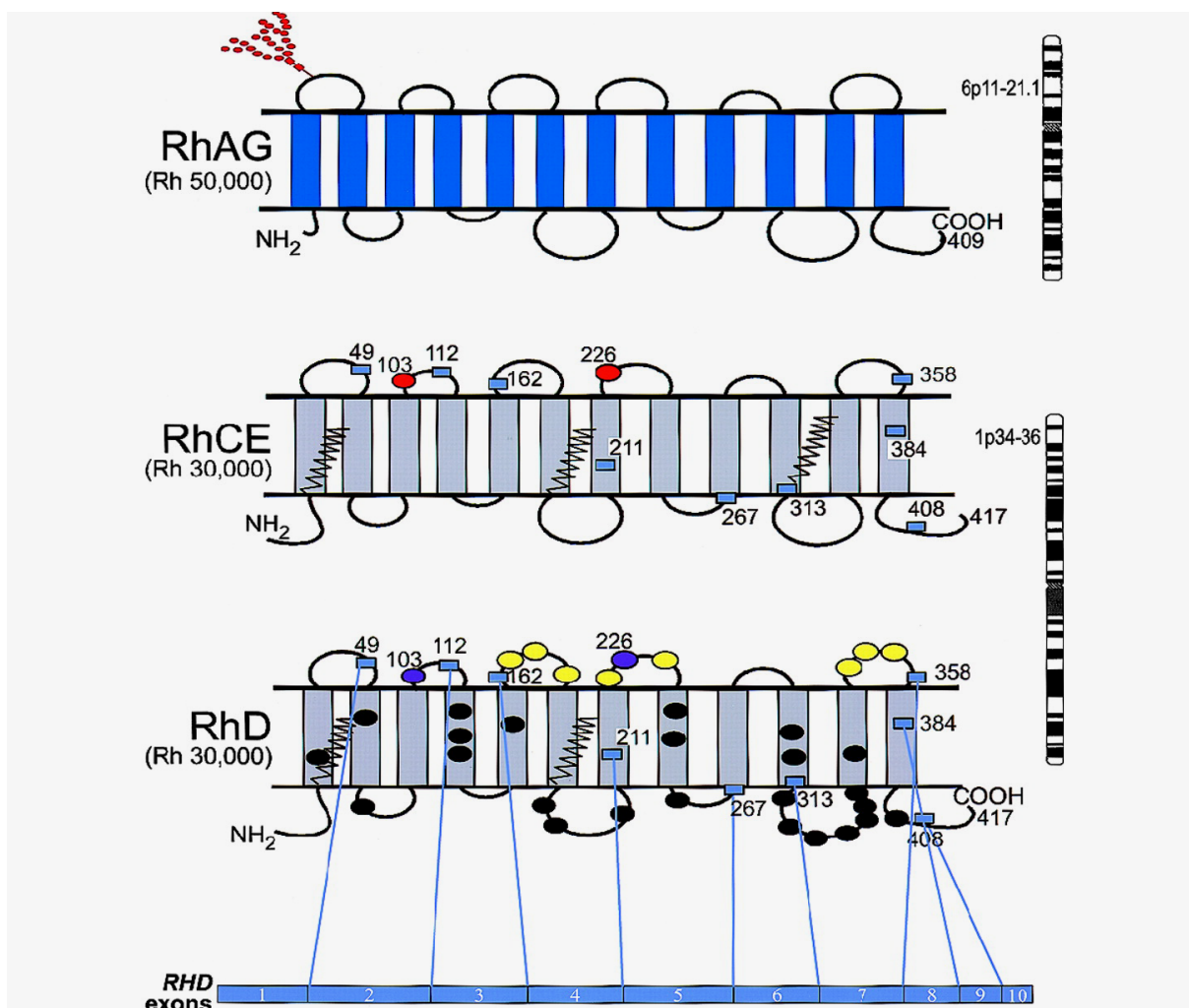


Schéma č. 36

Model topologie proteinů RhAG, RhCE (RhCcEc) a RhD

Glykoprotein **RhAG** (M_r 50 000) je tvořen 409 aminokyselinami a je kódován genem *RHAG*, který je lokalizován na 6. chromosomu (6p11-p21.1). Na rozdíl od Rh proteinů má v první extracelulární kličce polypeptidového řetězce vázaný jeden oligosacharidový řetězec.

Proteiny **RhCE** (RhCcEe) a **RhD** (M_r 30 000) mají podobnou topologii a jsou kódovány geny *RHCE* a *RHD*, které se nachází v těsné blízkosti od sebe na 1. chromosomu (1p34-p36). Domény RhD proteinu kódované jednotlivými exony jsou zobrazeny číslovanými úseky, které představují začátek a konec každého exonu. Polypeptidové řetězce proteinů RhCE (RhCcEe) i RhD jsou tvořeny 417 aminokyselinami a odlišují se od sebe ve 32 aminokyselinách, 8 je lokalizováno v extracelulárních kličkách (žluté kroužky), a 24 se nachází v intramembránových nebo intracytoplazmatických doménách (černé kroužky). Červené kroužky zobrazují aminokyseliny, které jsou rozhodující pro polymorfismus proteinu RhCE (RhCcEe); antigeny "C"/"c" vznikají záměnou aminokyseliny (Serin/Prolin) ve druhé extracelulární kličce polypeptidového řetězce na pozici 103 a antigeny "E"/"e" záměnou aminokyseliny (Prolin/Alanin) ve čtvrté extracelulární kličce polypeptidového řetězce na pozici 226. Fialové kroužky zobrazují aminokyseliny Serin na pozici 103 a Alanin na pozici 226 polypeptidového řetězce proteinu RhD.

Upraveno podle: Avent ND, Reid ME. *The Rh blood group system: a review. Blood* 2000, 95 (2), p. 375–87.

Model topologie proteinů RhCE (RhCcEc), RhD a Kell zobrazuje schéma č. 37.

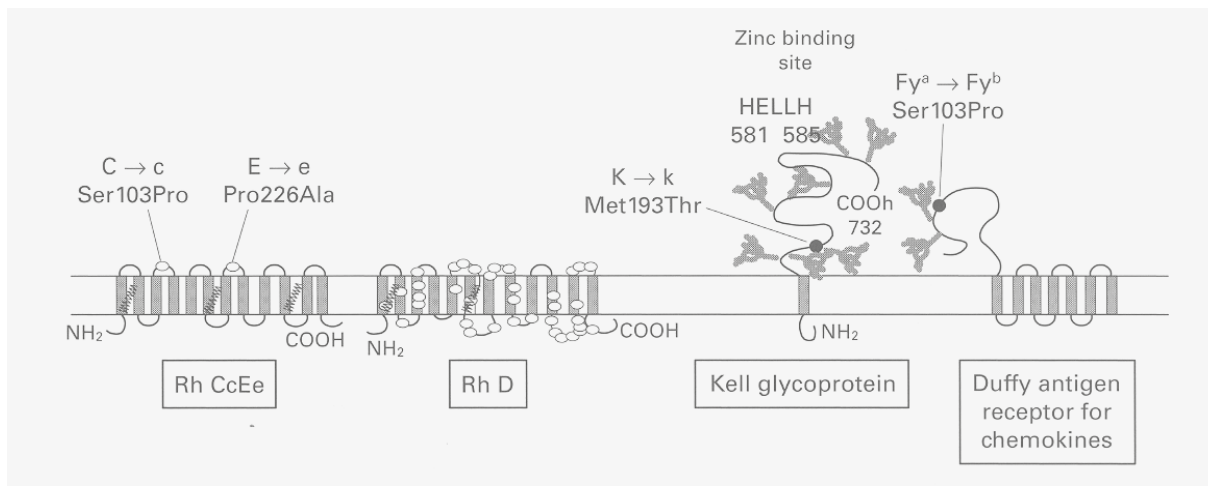


Schéma č. 37

Model topologie proteinů RhCE (RhCcEc), RhD a Kell

Polypeptidové řetězce proteinů **RhCE** (RhCcEe) a **RhD** pronikají 12x membránou erytrocytu a své N- a C- konce mají umístěny intracytoplazmaticky. Exprimují antigeny "C"/"c" a "E"/"e" a antigen "D". Polypeptidové řetězce proteinů RhCE (RhCcEe) i RhD jsou tvořeny 417 aminokyselinami a odlišují se od sebe ve 30-35 aminokyselinách, které jsou zobrazeny kroužky. Antigeny "C"/"c" vznikají záměnou aminokyseliny (Serin/Prolin) ve druhé extracelulární klíče polypeptidového řetězce na pozici 103 a antigeny "E"/"e" záměnou aminokyseliny (Prolin/Alanin) ve čtvrté extracelulární klíče polypeptidového řetězce na pozici 226. U "D" negativních jedinců není RhD protein v membráně vůbec přítomen.

Glykoprotein **Kell** proniká jednou membránou erytrocytu, N- konec má umístěn intracytoplazmaticky a extramembranózně má velkou doménu na které se exprimují všechny antigeny Kell systému. Antigeny "K"/"k" vznikají záměnou aminokyseliny Methioninu za Threonin na pozici 193 v extracelulární části polypeptidového řetězce.

Upraveno podle: Hadley Y A, Soothill P. Alloimmune disorders of pregnancy. 2002.

Kell systém (ISBT 006)

Kell systém byl objeven v roce 1946 hned po objevení antiglobulinového testu. Je tvořen více než 30 antigeny, z nichž každý je označen jménem, písmennou zkratkou a číslem (např. "Kell", "K" a "KEL1"). K nejvýznamnějším antigenům patří komplementární (protikladné) alelické antigeny "Kell" ("K" a "KEL1") a "Cellano" ("k", "KEL2") – **schéma č. 38**.

genotyp		fenotyp	
gen	alela	protein	antigen
KEL	K KEL1	Kell	"K" "KEL1" "Kell"
	k KEL2		"k" "KEL2" "Celano"

Schéma č. 38

Krevně skupinový systém Kell

Je tvořen více než 30 antigeny, z nichž každý je označen jménem, písmennou zkratkou a číslem (např. "Kell", "K" a "KEL1"). K nejvýznamnějším antigenům patří komplementární (protikladné) alelické antigeny "Kell" ("K" a "KEL1") a "Cellano" ("k", "KEL2").

Vzácně může být HDFN asociována rovněž s antigeny: "Penny" ("Kpa", "KEL3"), "Rautenberg" ("Kpb", "KEL4"), "Peltz" ("Ku", "KEL5"), "Sutter" ("Jsa", "KEL6"), "Matthews" ("Jsb", "KEL7"), "Karhula" ("Ula", "KEL10") a "KEL22".

V následujícím textu budou již jednotlivé antigeny označovány vždy jen písmennou zkratkou.

Dědičnost

Antigeny Kell systému jsou kódovány genem *KEL*, který je lokalizován na 7. chromosomu a kódující sekvence je tvořena 19 exony. Gen *KEL* kóduje glykoprotein Kell, který proniká membránou erythrocytu jen jednou, N- konec má umístěn intracytoplazmaticky a extramembránově má velkou doménu na které se exprimují všechny antigeny Kell systému – **schéma č. 37**.

Gen *KEL* má 2 hlavní kodominantní alely *K* (*KEL1*) a *k* (*KEL2*), které jsou výsledkem jednonukleotidového polymorfismu v 6. exonu. Tato jednonukleotidová změna (Thymin→Cytosin) (698T→C) (578C→T) má za následek aminokyselinovou substituci Methioninu (antigen "K") za Threonin (antigen "k") na pozici 193 v extracelulární části polypeptidového řetězce (Met193Thr). Komplementární (protikladné) antigeny "K" a "k" se tudíž liší jedinou aminokyselinou.

Záměna aminokyseliny na pozici 193 polypeptidového řetězce zodpovědná za expresi antigenu "K" narušuje N-glykosylaci a tato změna glykosylace může vysvětlovat vysokou imunogenicitu antigenu "K" ve srovnání s ostatními antigeny Kell systému. Chybění celého Kell glykoproteinu se označuje jako vzácný K_0 fenotyp. Jedinci s K_0 fenotypem mohou produkovat protilátku anti-Ku (anti-KEL5), která může způsobit hemolýzu všech erythrocytů, v jejichž membráně se Kell glykoprotein nachází.

antigen "K" / protilátka anti-K

(viz *Management těhotenství s rizikem rozvoje HDFN – schéma č. 65*)

Nejvíce imunogenním antigenem Kell systému je antigen "K", který je po "D" antigenu druhým nejvíce imunogenním erytrocytárním antigenem. Nejčastější příčinou aloimunizace v Kell systému je inkompatibilní krevní transfuze. Mateřská aloprotilátka anti-K může vést k rozvoji závažné formy hemolytické nemoci u "K" pozitivního plodu i novorozence.

Závažnost HDFN lze jen obtížně předpovědět, protože korelace mezi hladinou aloprotilátky anti-K a stupněm fetální anémie je jen velmi malá. Byl popsán i případ těhotenství s hydropsem plodu v 17. týdnu gravidity, kdy titr anti-K byl v 16. týdnu pouze 1:2.

HDFN způsobená aloprotilátkou anti-K se liší od HDFN způsobené aloprotilátkou anti-D, protože kromě hemolýzy inkompatibilních erytrocytů může aloprotilátka anti-K způsobovat ještě útlum krvetvorby jejich prekursorů v kostní dřeni. Glykoprotein Kell může působit jako endopeptidáza a zřejmě hraje významnou roli v růstu a diferenciaci erytrocytů.

HDFN způsobená aloprotilátkou anti-K je spojena s nižší hladinou bilirubinu v plodové vodě a významná hyperbilirubinémie nebývá přítomna ani postnatálně. Glykoprotein Kell se na membráně erytrocytů objevuje mnohem dříve než Rh proteiny. Tyto buňky ještě neobsahují hemoglobin, naproti tomu antigen "D" se objevuje až na hemoglobinizovaných erytroblastech.

Nižší je rovněž hladina retikulocytů a erytroblastů. Tyto údaje nasvědčují tomu, že u stejně závažné HDFN způsobené aloprotilátkou anti-K ve srovnání s HDFN způsobenou aloprotilátkou anti-D je menší podíl hemolýzy.

Incidence antigenu "K" v populaci

Antigen "K" je přítomen u 10 % bělošské populace a u 2 % černošské populace, naopak v Arábii a na Sinajském poloostrově je incidence antigenu "K" až 25 %. "K" pozitivní jedinci jsou většinou heterozygoti pro alelu K (v bělošské populaci cca 98 %, u černošů prakticky 100 %).

Incidence protilátky anti-K u těhotných žen

Ľubušký a kol. uvádí incidenci aloprotilátky anti-K 1,2 ‰ (1 ‰).

(viz *Management těhotenství s rizikem rozvoje HDFN – schéma č. 54*)

Incidence "K" inkompatibilních těhotenství

Přibližně 90 % bělošské populace je "K" negativní a "K" negativní žena má tedy asi 10% pravděpodobnost, že její partner bude "K" pozitivní (většinou heterozygot pro alelu K). Přibližně u 5 % všech těhotenství tudíž nastává situace, že "K" negativní žena bude mít "K" pozitivní plod.

antigen "k" / protilátka anti-k

(viz *Management těhotenství s rizikem rozvoje HDFN* – schéma č. 65)

Jedná se o vysokofrekvenční antigen, naopak incidence aloprotilátky anti-k u těhotných žen je velmi nízká. Z hlediska rizika rozvoje závažné formy HDFN je aloprotilátka anti-k řazena mezi významné aloprotilátky, avšak vzhledem k velmi nízkému výskytu u těhotných žen lze klinický význam pro riziko rozvoje HDFN jen velmi obtížně posoudit.

Laboratorní vyšetření antierytrocytárních protilátek u těhotných žen a plodu/ novorozence

Těhotná žena

SCREENING nepravidelných antierytrocytárních protilátek

Screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek umožňuje detekovat klinicky významné specifické aloprotilátky, které mohou ohrozit plod i novorozence rozvojem závažné formy hemolytické nemoci.

Screening nepravidelných tepelných antierytrocytárních protilátek musí vždy obsahovat **nepřímý antiglobulinový test (NAT)** – viz schéma č. 39. Antiglobulinové techniky jsou charakterizovány vysokou senzitivitou při detekci klinicky významných protilátek třídy IgG (např. anti-D, anti-K).

Jako doplňkové testy lze s výhodou použít **testy enzymové**, které zesilují reakce protilátek zejména u systémů Rh, Kell a Kidd.

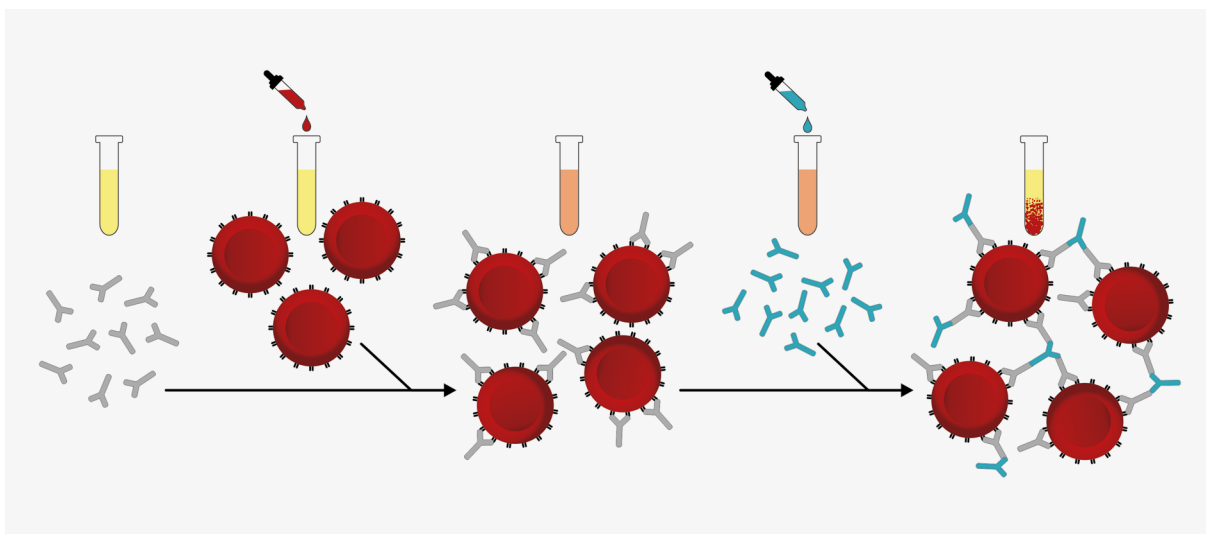


Schéma č. 39

Nepřímý antiglobulinový test (NAT)

K séru/plazmě těhotné ženy obsahující antierytrocytární aloprotilátku jsou přidány diagnostické erytrocyty. Dojde k navázání antierytrocytární aloprotilátky těhotné ženy na diagnostické erytrocyty a k vytvoření imunokomplexu (erytrocyt s antigenem a navázanou protilátkou). Po přidání AGH dojde k přemostění mezer mezi erytrocyty s navázanými protilátkami a k viditelné aglutinaci (=pozitivní reakce).

AGH (antiglobulinum humanum) - protilátka proti lidskému imunoglobulinu

Upraveno podle: https://cs.m.wikipedia.org/wiki/Soubor:Coombs_test_schematic.png

IDENTIFIKACE nepravidelných tepelných antierytrocytárních protilátek

Identifikace nepravidelných tepelných antierytrocytárních protilátek se provádí v případě, že je screeningové vyšetření pozitivní. Cílem je přesná identifikace protilátky event. směsi protilátek.

KVANTIFIKACE (titrace) specifických klinicky významných aloprotilátek

Stanovení titru identifikovaných klinicky významných aloprotilátek slouží k identifikaci těhotenství, která jsou při dosažení kritického titru ohrožena rozvojem závažné formy HDFN. V klinické praxi je však za kritický titer považován jakýkoli titer jednoznačně identifikované preexistující klinicky významné aloprotilátky.

Plod/Novorozenec

Přímý antiglobulinový test (PAT) slouží k detekci antierytrocytárních aloprotilátek navázaných na erythrocyty plodu/novorozence – **schéma č. 40**.

V případě positivity PAT je nutné následně doplnit **eluční test**, který umožní identifikaci protilátky.

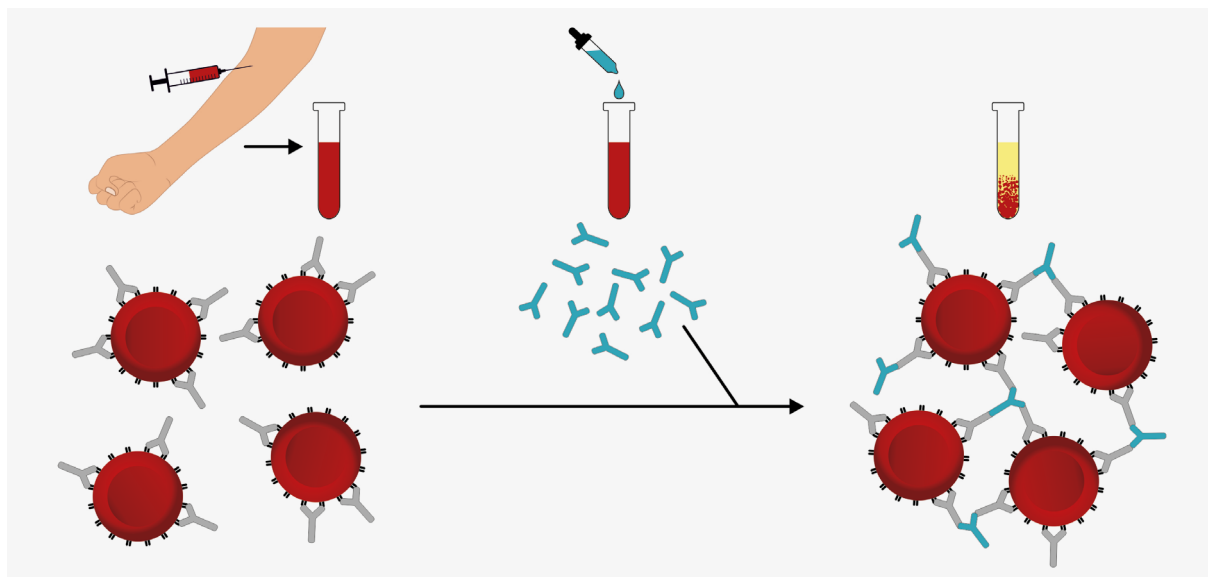


Schéma č. 40

Přímý antiglobulinový test (PAT)

K erythrocytům plodu/novorozence s navázanými mateřskými antierytrocytárnimi aloprotilátkami je po opakovaném promytí přidáno AGH. Po přidání AGH dojde k přemostění mezer mezi erythrocyty s navázanými protilátkami a k viditelné aglutinaci (=pozitivní reakce).

AGH (antiglobulinum humanum) - protilátka proti lidskému imunoglobulinu

Upraveno podle: https://cs.m.wikipedia.org/wiki/Soubor:Coombs_test_schematic.png

Literatura / použitá literatura / odkazy

Publikace

1. Lubušký M. Kell aloimunizace matky může vést k rozvoji anémie plodu. *Gynekologie po promoci*, 2009, 9 (1), s. 24-31. (Kell alloimmunization can cause fetal anemia, too)
2. Pětroš M., Lubušký M., Šimětka O., Procházka M. Aloimunizace těhotných žen non-RhD erytrocytárními antigeny: přehledový článek. *Čes. Gynek.*, 2010, 75 (4), s. 325-333. (Pregnant women alloimmunization of non-RhD erythrocyte antigens: review article)
3. Lubušký M., Procházka M. Erytrocytární aloimunizace těhotných žen, hemolytická nemoc plodu a novorozence. *Postgrad. Med.* 2012, 14 (3), s. 284-288. (Red cell alloimmunization in pregnant women, Haemolytic disease of fetus and newborn)
4. Holusková I., Lubušký M., Studničková M., Procházka. Incidence erytrocytární aloimunizace u těhotných žen v olomouckém regionu. *Čes. Gynek.*, 2013, 78 (1), s. 56-61. (The incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women in olomouc region)
5. Holusková I., Lubušký M., Studničková M., Procházka. Erytrocytární aloimunizace u těhotných žen, klinický význam a laboratorní diagnostika. *Čes. Gynek.*, 2013, 78 (1), s. 89-99. (Erythrocyte alloimmunization in pregnant women, clinical importance and laboratory diagnostics)
6. Studničková M., Holusková I., Durdová V., Kratochvílová T., Stražilová P., Marková I., Lubušký M. Spontánní antepartální RhD aloimunizace. *Čes. Gynek.*, 2015, 80 (6), s. 401-404. (Spontaneous antepartal RhD alloimmunization)
7. Roubalová L., Lubušký M. Imunologický princip rozvoje erytrocytární aloimunizace těhotné ženy, hemolytické nemoci plodu a prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen. *Čes. Gynek.*, 2020, 85 (6), s. 408-416. (Immunological principle of development of red blood cell alloimmunization in pregnancy, hemolytic disease of the fetus and prevention of RhD alloimmunization in RhD negative women)

Publikované abstrakty

1. Lubusky M., Holuskova I., Prochazka M., Vomackova K. The incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women. XIX. FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Cape Town, South Africa, 4.-9. 10. 2009, poster. *ABSTRACT (International Journal of Gynecology & Obstetrics 107S2, S439)*
2. Lubusky M., Holuskova I., Prochazka M., Studnickova, Vomackova K. The incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women. XII European Congress of Perinatal Medicine, Granada, Spain, 26.-29. 5. 2010, poster. *ABSTRACT (J. Matern. Fetal Neonatal Med., 2010, 23, Suppl. 1, p. 593, pISSN: 1476-7058, eISSN: 1476-4954)*

ERYTHROCYTÁRNÍ ALOIMUNIZACE

3. Holuskova I., Lubusky M., Galuszkova D., Slavikova M., Studnickova M., Vomackova K. The incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women. XXXIst International Congress of the ISBT, Berlin, Germany, 26. 6.–1. 7. 2010, poster. *ABSTRACT (Vox Sang., 2010, 99 (Suppl. 1), P-0841, p. 1-516, pISSN: 0042-9007, eISSN: 1423-0410)*
4. Lubusky M., Holuskova I., Prochazka M., Studnickova, Vomackova K. The incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women. International Federation of Placenta Associations (IFPA) 2010 Meeting. Fetus and Placenta: A perfect harmony, Santiago, Chile, 19.–22. 10. 2010, poster. *ABSTRACT (Placenta, 2010, 31 (9), P1.84, ISSN: 0143-4004)*
5. Lubusky M., Holuskova I., Prochazka M., Studnickova M., Vomackova K. The incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women. 10th World Congress of Perinatal Medicine, Punta del Este, Uruguay, 8.–11. 11. 2011, poster. *ABSTRACT (J. Perinat. Med., 2011, 39 (Suppl. 1), p. 168 P427, ISSN 0936-174X)*
6. Holuskova I., Lubusky M., Studnickova M., Galuszkova D, Vomackova K. Spontaneous antepartal RhD alloimmunization, 32nd International Congress of the ISBT, Cancun, Mexico, 7.–12. 6. 2012, poster. *ABSTRACT (Vox Sanguinis, 2012, 103 (Suppl. 1), P-530, p. 233, pISSN: 0042-9007, eISSN: 1423-0410)*
7. Holuskova I., Lubusky M., Studnickova M., Galuszkova D, Vomackova K. The incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women, 32nd International Congress of the ISBT, Cancun, Mexico, 7.–12. 6. 2012, poster. *ABSTRACT (Vox Sanguinis, 2012, 103 (Suppl. 1), P-524, p. 231, pISSN: 0042-9007, eISSN: 1423-0410)*
8. Holuskova I., Lubusky M., Studnickova M., Galuszkova D. The incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women. 23rd Regional Congress of the ISBT, Amsterdam, The Netherlands, June 2-5, poster. *ABSTRACT (Vox Sanguinis, 2013, 105 (Suppl. 1), P-543, p. 65-299, pISSN: 0042-9007, eISSN: 1423-0410)*

Dispenzární prenatální péče

U všech těhotných žen v prvním trimestru by měla být do 14. týdne stanovena krevní skupina RhD a proveden screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek (*Doporučený postup ČGPS ČLS JEP č. 1/2021 Sb.*).

Význam vyšetření protilátek a krevní skupiny v těhotenství zobrazuje schéma č. 41.

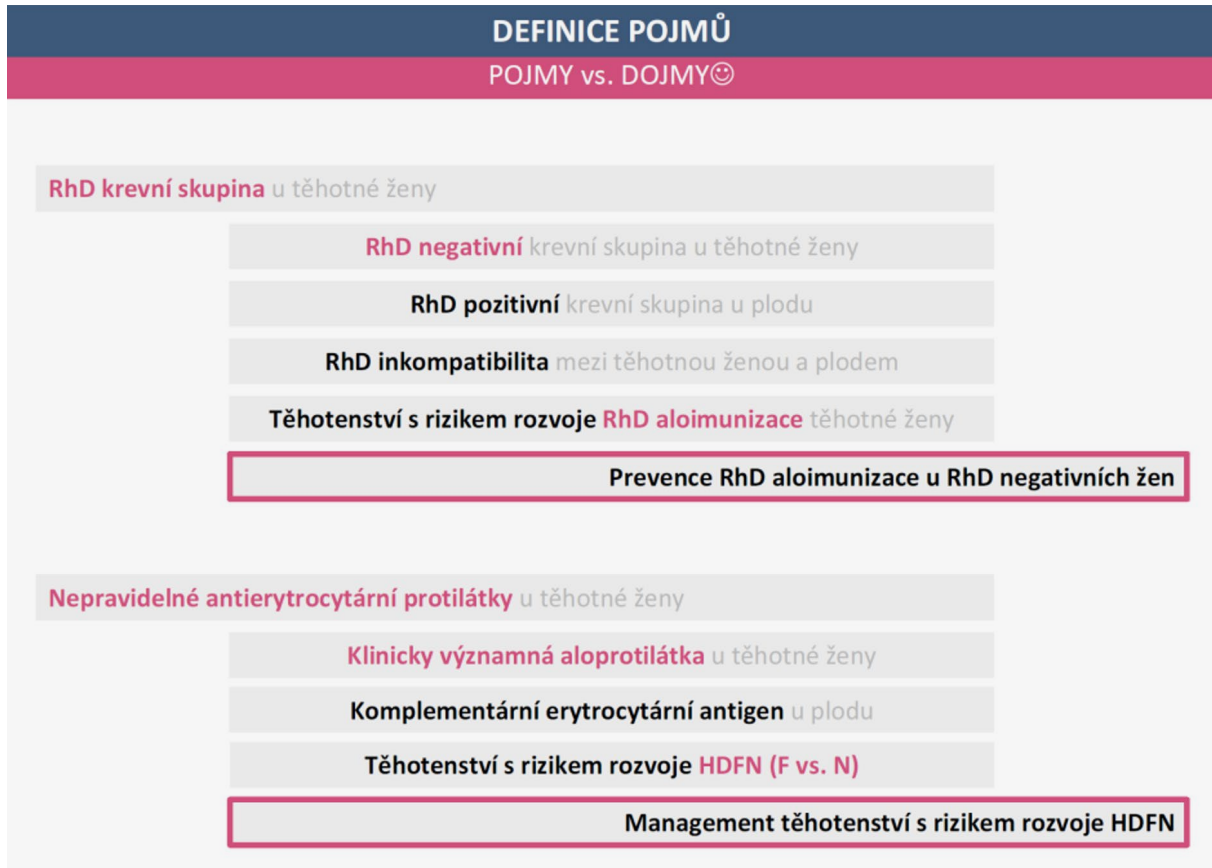


Schéma č. 41

Význam vyšetření protilátek a krevní skupiny v těhotenství

U všech těhotných žen v prvním trimestru by měla být do 14. týdne stanovena **krevní skupina RhD** a proveden **screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek** (*Doporučený postup ČGPS ČLS JEP č. 1/2021 Sb.*).

Je-li u těhotné ženy diagnostikována **RhD negativní** krevní skupina, jedná se o **těhotenství s rizikem rozvoje RhD aloimunizace těhotné ženy** a v indikovaných případech by měla být provedena prevence RhD aloimunizace (*Doporučený postup ČGPS ČLS JEP, Čes. Gynek., 2013, 78 (2), s. 132-133.*).

Je-li u těhotné ženy diagnostikována preexistující **klinicky významná antierytrocytární aloprotilátka**, jedná se o **těhotenství s rizikem rozvoje HDFN** a dispenzární prenatální péče by měla být doplněna o management těhotenství s rizikem rozvoje HDFN (*Doporučený postup ČGPS ČLS JEP, Čes. Gynek., 2017, 82 (1), s. 82-84.*)

HDFN (hemolytic disease of the fetus and newborn) — Hemolytická nemoc plodu a novorozence

Upraveno podle: Lubušský M. Význam vyšetření protilátek a krevní skupiny v těhotenství. Čes. Gynek., 2015, 80 (3), s. 236-238.

Význam stanovení *RHD* genotypu plodu u RhD negativních těhotných žen zobrazuje schéma č. 42.

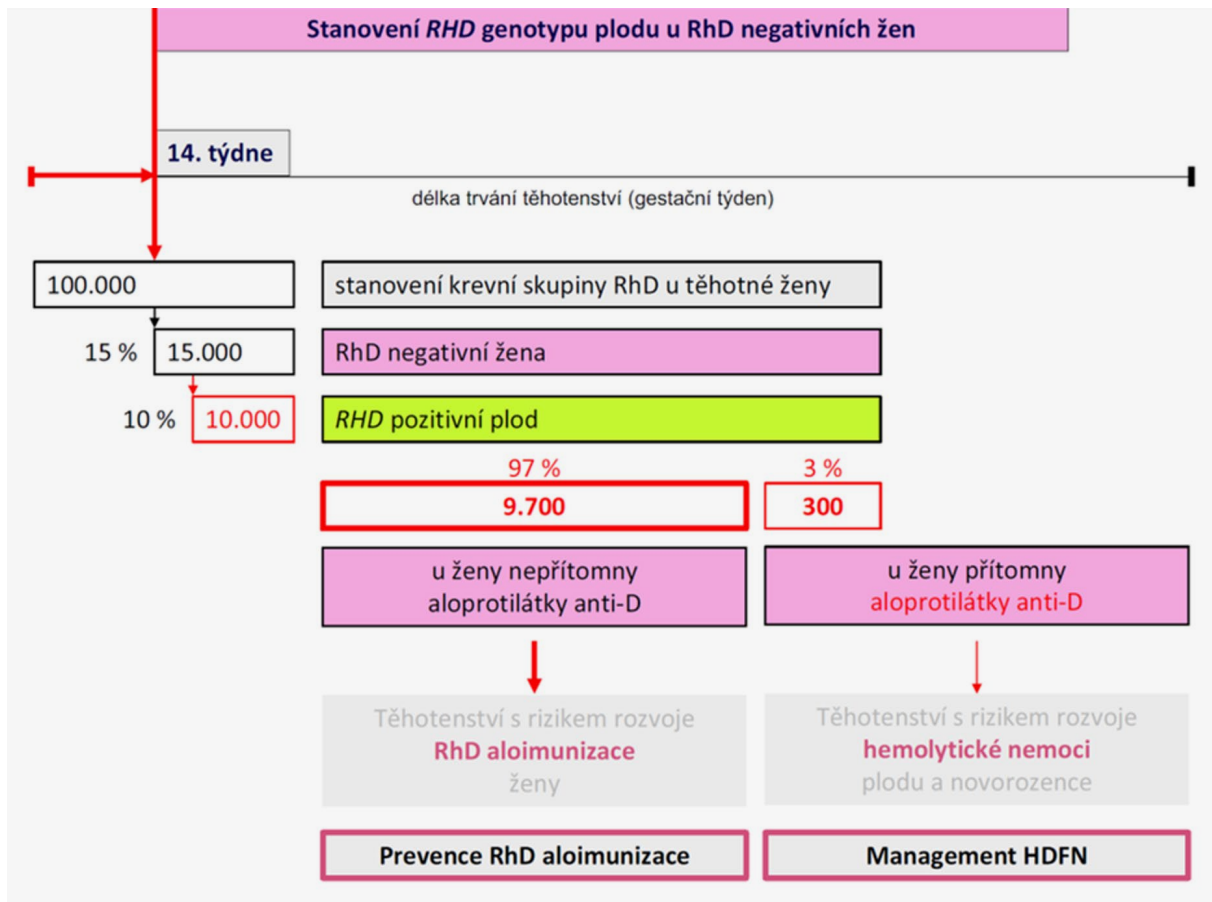


Schéma č. 42

Význam stanovení *RHD* genotypu plodu u RhD negativních těhotných žen

V České republice by měla být u všech těhotných žen do 14. týdne stanovena **krevní skupina RhD** a proveden **screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek** (cca 100.000 ročně) (*Doporučený postup ČGOPS ČLS JEP č. 1/2021 Sb.*).

Je-li u těhotné ženy diagnostikována **RhD negativní** krevní skupina (cca 15.000 ročně), je ohrožena rozvojem **RhD aloimunizace** pouze v případě, že plod je *RHD* pozitivní (cca 10.000 ročně), naopak je-li plod *RHD* negativní není podání imunoglobulinu (Ig) G anti-D indikováno (*Doporučený postup ČGOPS ČLS JEP, Čes. Gynek., 2013, 78 (2), s. 132-133.*).

Je-li u těhotné ženy diagnostikována preexistující **aloprotilátka anti-D** (cca 500 ročně), je rozvojem **hemolytické nemoci** ohrožen pouze *RHD* pozitivní plod/novorozenec (cca 300 ročně), naopak je-li *RHD* negativní není nutné, aby byl sledován s ohledem na riziko rozvoje HDFN. (*Doporučený postup ČGOPS ČLS JEP, Čes. Gynek., 2017, 82 (1), s. 82-84.*)

HDFN (hemolytic disease of the fetus and newborn) — Hemolytická nemoc plodu a novorozence

Význam vyšetření protilátek a krevní skupiny u těhotenství

Následující text byl vypracován na podnět kolegů, lékařů zabývajících se péčí o těhotné ženy a klade si za cíl vysvětlit co možná nejsrozumitelnějším způsobem pro lékaře i laiky význam vyšetřování protilátek a krevní skupiny v těhotenství. Je koncipován jako výkladový text k doporučeným postupům České gynekologické a porodnické společnosti a mohl by být rovněž pomůckou při konzultaci pacientky. Text byl cíleně oponován jak lékaři, členy výboru Sekce perinatologie a fetomaternální medicíny ČGPS, tak i laiky bez medicínského vzdělání.

PROTILÁTKY proti červeným krvinkám zjištěné u ženy na začátku těhotenství mohou být nebezpečné pro plod i novorozence. Nejvýznamnější z nich jsou protilátky anti-D, které si vytváří pouze ženy s KREVNÍ SKUPINOU „mínus“. Vytvoření protilátek lze však zabránit očkováním v předchozích těhotenstvích.

Vyšetření PROTILÁTEK proti červeným krvinkám

POZITIVNÍ SCREENING

nepravidelných antierytrocytárních protilátek u žen v I. trimestru těhotenství
= těhotenství s rizikem rozvoje Hemolytické nemoci plodu a novorozence
Management těhotenství s rizikem rozvoje Hemolytické nemoci plodu a novorozence

Dle doporučení odborné společnosti je v České republice všem ženám na začátku těhotenství prováděno vyšetření, jehož cílem je zjistit, zda u nich nejsou přítomny nepravidelné protilátky proti červeným krvinkám („screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek“). V současnosti jsou takové protilátky zjištěny ročně u více než 5.000 těhotných žen („POZITIVNÍ SCREENING“) a těm je třeba uspokojivě zodpovědět následující otázky.

Jakou mám protilátku?

Jedná se o protilátku **proti antigenu na povrchu červených krvinek**, který sama těhotná žena nevlastní, ale mohl by být přítomen u plodu.

Proč ji mám?

Žena si může protilátku vytvořit na základě situace, kdy do jejího krevního oběhu proniknou „cizí“ krvinky s antigenem, který sama nevlastní. Prakticky připadají do úvahy dvě takové situace: **transfuze červených krvinek** od dárce nebo **průnik červených krvinek plodu přes placentu v předchozích těhotenstvích**.

Je nebezpečná pro mě nebo pro miminko?

Pro těhotnou ženu není tato protilátka nijak nebezpečná. Vytvořila si ji pouze za účelem zničit „cizí“ červené krvinky, které se v minulosti dostaly do jejího krevního oběhu a pokud bychom ji nezjistili v souvislosti se současným těhotenstvím, tak by o ní pravděpodobně ani nevěděla.

V těhotenství však může mateřská protilátka volně pronikat placentou do krevního oběhu plodu a v případě, že by plod zdědil po otci antigen, proti kterému je protilátka namířena, může u něj způsobit rozpad červených krvinek („Hemolytická nemoc plodu“).

Jak moc je nebezpečná a co nám hrozí?

Samotné vyšetření mateřských protilátek bohužel nedokáže spolehlivě předpovědět, zda u plodu dojde k rozpadu červených krvinek či nikoliv a ani o jak závažný rozpad se bude jednat.

Nicméně, **důležité je určení typu mateřské protilátky**, protože u některých typů, které označujeme jako „klinicky významné“ (asi 30 %), je pravděpodobnost větší. Současně však musí být na povrchu červených krvinek plodu přítomen antigen, proti kterému je mateřská protilátka namířena.

Naopak opakované vyšetřování množství („titru“) mateřské protilátky není při sledování ohroženého plodu nijak přínosné, protože neodpovídá stupni rozpadu červených krvinek. Konečné rozhodnutí o zničení nebo nezničení protilátkou označené krvinky je totiž výhradně na straně imunitního systému plodu.

Je-li u těhotné ženy zjištěna „klinicky významná“ protilátka proti antigenu, který je na povrchu červených krvinek plodu přítomen, je pravděpodobnost menší než 5 %, že plod bude potřebovat podání transfuze v děloze. Z celkového počtu žen, u kterých je na začátku těhotenství zjištěna nepravidelná protilátka proti červeným krvinkám („POZITIVNÍ SCREENING“), potřebuje tudíž jen asi 1 % plodů podání transfuze již v děloze (ročně asi 50 plodů). Zbývající plody se podaří na začátku těhotenství z rizika hemolytické nemoci vyloučit (asi 70 %) nebo postačuje sledování pomocí ultrazvuku a těhotenství by mělo být plánovaně ukončeno nejpozději v termínu porodu.

Co je to Hemolytická nemoc plodu a novorozence?

„Hemolytická nemoc“ obecně je způsobena rozpadem červených krvinek. Následkem je ne-

dostatek červených krvinek (anémie, chudokrevnost) a zvýšená hladina žlučového barviva uvolněného z rozpadlých červených krvinek (hyperbilirubinémie, žloutenka).

Plod v děloze je ohrožen především anémií (chudokrevností), protože nadbytečný bilirubin snadno prochází přes placentu do krevního oběhu těhotné ženy a ta ho bez problémů vyloučí („**Hemolytická nemoc plodu**“). Závažnou anémii plodu lze diagnostikovat neinvazivně pomocí ultrazvukové dopplerometrie nebo invazivně vyšetřením krve plodu získané odběrem z pupečnickové žíly („kordocentéza“). Je-li anémie závažná, je nutné podat plodu doplňující transfuzi červených krvinek v děloze. Po 35. týdnu těhotenství se již podání doplňující transfuze v děloze nedoporučuje a těhotenství by mělo být ukončeno.

U novorozence přetrvávají mateřské protilátky různě dlouho po porodu, je tudíž dále ohrožen jednak anémií (chudokrevností), ale především hyperbilirubinémií (žloutenkou), protože s vyloučením nadbytečného žlučového barviva (bilirubinu) mu již nemůže pomoci matka („**Hemolytická nemoc novorozence**“). Dosáhne-li hladina volného bilirubinu v krevním oběhu novorozence kritických hodnot, může se začít ukládat v mozkových strukturách a způsobit závažné postižení (tzv. „jádrový ikterus“ neboli „kernikterus“). Anémii i hyperbilirubinémií lze u novorozence již snadno diagnostikovat vyšetřením krve. V případě závažné anémie je nutné podat novorozenci doplňující transfuzi. Vyloučení bilirubinu lze novorozenci usnadnit pomocí ultrafialového záření určité vlnové délky, které poškodí molekuly bilirubinu v kůži a usnadní tím jeho vyloučení („Fototerapie“). V závažnějších případech je nutné odstranit nadbytečný bilirubin z krevního oběhu novorozence výměnnou transfuzí.

Co budeme dělat?

Dispenzární prenatální péče o těhotnou ženu vždy probíhá u registrujícího gynekologa po celou dobu trvání těhotenství až do porodu.

Je-li u ženy při vyšetření na začátku těhotenství zjištěna přítomnost nepravidelné protilátky proti červeným krvinkám („**POZITIVNÍ SCREENING**“), měl by být následně určen typ protilátky.

Jedná-li se o „klinicky významnou“ protilátku, která by mohla způsobit rozpad červených krvinek plodu, měl by být vyšetřen rovněž plod, zda má na povrchu červených krvinek antigen, proti kterému je protilátka namířena. V opačném případě totiž nepředstavuje mateřská protilátka pro červené krvinky plodu žádné nebezpečí. Vyšetření plodu se však provádí pouze v případě, je-li možné vyšetření provést z krve těhotné ženy. Provedení odběru choriových klků ani plodové vody není indikováno.

Je-li u těhotné ženy přítomna „klinicky významná“ protilátka a u plodu nelze vyloučit přítomnost antigenu, proti kterému je protilátka namířena, měl by být sledován pomocí ultrazvukové dopplerometrie, zda u něj nedochází k úbytku červených krvinek, který by vyžadoval podání doplňující krevní transfuze. Těhotenství by mělo být plánovaně ukončeno nejpozději v termínu porodu v Perinatologickém centru.

Vyšetření KREVNÍ SKUPINY „mínus“

POZITIVNÍ SCREENING

RhD negativní krevní skupiny u žen v I. trimestru těhotenství
= těhotenství s rizikem rozvoje RhD aloimunizace těhotné ženy
Provedení prevence RhD aloimunizace

Dle doporučení odborné společnosti je v České republice všem ženám začátku těhotenství prováděno vyšetření, jehož cílem je zjistit, zda mají krevní skupinu „mínus“ („screening RhD negativní krevní skupiny u těhotných žen“). V současnosti je krevní skupina „mínus“ zjištěna ročně u více než 15.000 těhotných žen („POZITIVNÍ SCREENING“) a těm je třeba uspokojivě zodpovědět následující otázky.

Co znamená, že mám krevní skupinu „mínus“?

Rozhodně to **ne**znamená, že jste nějak méněcenná. Naopak, svým způsobem to znamená, že jste „výjimečná“, protože krevní skupinu „mínus“ má v evropské populaci jen asi 15 % jedinců. **Hovorově se někdy používá označení „pozitivní nebo negativní Rh faktor“, ale jediné správné označení je „RhD pozitivní nebo RhD negativní“,** protože v současnosti je známo **na povrchu červených krvinek** více než 50 antigenů „krevně skupinového systému Rh“ a o tom, zda má jedinec krevní skupinu „mínus“ nebo „plus“ rozhoduje přítomnost nebo nepřítomnost pouze jediného z těchto antigenů, a to **antigenu "D"**.

Je moje krevní skupina „mínus“ nebezpečná pro mě nebo pro miminko?

Určitě ne, **žádná krevní skupina těhotné ženy není nijak nebezpečná ani pro miminko ani pro maminku.** S trochou nadsázky a humoru lze dokonce říci, že není nebezpečná ani pro tatínka.

Tak proč se u těhotných žen krevní skupina „mínus“ vyšetřuje?

Vlastně se jedná o snahu ochránit těhotné ženy s krevní skupinou „mínus“ aby si díky současnému těhotenství nevytvořily protilátky, které by v příštím těhotenství mohly ohrozit plod nebo novorozence.

Pokud by totiž do krevního oběhu těhotné ženy s krevní skupinou „mínus“ pronikly během těhotenství nebo při porodu krvinky plodu s krevní skupinou „plus“, mohla by si proti anti-

genu "D", který sama na povrchu červených krvinek nemá, vytvořit protilátky anti-D.

Vytvoření vlastních protilátek anti-D lze však zabránit včasným podáním injekce s protilátkou „anti-D“. **Pro všechny těhotné ženy s krevní skupinou „mínus“ je proto důležité, aby jim byla podána injekce s protilátkou „anti-D“ ve 28. týdnu těhotenství a znovu po porodu dítěte s krevní skupinou „plus“.**

Injekce s protilátkou „anti-D“ se podává jen v těchto případech?

Ne, injekce s protilátkou „anti-D“ by měla být ženám s krevní skupinou „mínus“ podána i **po umělém/spontánním potratu, odběru choriových klků nebo plodové vody** atd.

Proč je podání injekce s protilátkou „anti-D“ důležité?

Podání injekce s protilátkou „anti-D“ vlastně představuje určitou formu „očkování“. Není-li ve výše zmíněných situacích ženě injekce podána, může si žena vytvořit **vlastní protilátky „anti-D“**. Takto vzniklé protilátky ale **v dalších těhotenstvích** volně pronikají placentou a mohou způsobit rozpad červených krvinek u ještě nenarozeného dítěte nebo novorozence, pokud bude mít krevní skupinu „plus“. Mohou nastat zbytečné komplikace a v nejzávažnějších případech může dojít i k úmrtí plodu nebo novorozence.

Pojišťovny podání injekce běžně proplácí nebo jsou problémy?

Injekce s protilátkou „anti-D“ je plně hrazena zdravotní pojišťovnou. Odborná společnost proto vydala pro lékaře metodický pokyn, jak postupovat. Důležité však je zlepšit informovanost i samotných pacientek. Ženy s krevní skupinou „mínus“ si potom mohou lépe pohlídat, aby jim v indikovaných případech byla injekce skutečně podána a předejít tak možným komplikacím v dalších těhotenstvích.

Poděkování Ing. Kateřině Ujfaluši za organizaci korektury srozumitelnosti textu pro laiky bez medicínského vzdělání a cenné připomínky.

Literatura / použitá literatura / odkazy

Doproučené postupy

1. ČGPS ČLS JEP. Doporučení k provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen. Doporučený postup. Čes. Gynek., 2013, 78 (2), s. 132-133.
2. Lubušský M. Význam vyšetření protilátek a krevní skupiny v těhotenství. Čes. Gynek., 2015, 80 (3), s. 236-238.
3. ČGPS ČLS JEP. Management těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence. Doporučený postup. Čes. Gynek., 2017, 82 (1), s. 82-84.
4. ČGPS ČLS JEP. Zásady dispenzární péče v těhotenství. Doporučený postup. Sbíрка doporučených postupů č. 1/2021.

**Prevenção RhD
a imunização**

U všech těhotných žen v prvním trimestru by měla být do 14. týdne stanovena **krevní skupina RhD** a proveden **screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek** (*Doporučený postup ČGPS ČLS JEP č. 1/2021 Sb.*).

Je-li u těhotné ženy diagnostikována **RhD negativní** krevní skupina, jedná se o **těhotenství s rizikem rozvoje RhD aloimunizace těhotné ženy** a v indikovaných případech by měla být provedena prevence RhD aloimunizace (*Doporučený postup ČGPS ČLS JEP, Čes. Gynek., 2013, 78 (2), s. 132-133.*).

Doporučený postup České gynekologické a porodnické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně zobrazuje **schéma č. 43**.

Následující text je již aktualizován v souladu s nejnovějšími poznatky lékařské vědy ☺.

Doporučení k provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen

Ľubušký M.^{1,2}, Procházka M.¹, Šimetka O.³, Holusková I.⁴

¹Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FN Olomouc

²Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny LF UP a FN Olomouc

³Porodnicko-gynekologická klinika FN Ostrava

⁴Transfúzní oddělení FN Olomouc

Události, při kterých by měl být podán imunoglobulin (Ig) G anti-D RhD negativním ženám, nejsou-li u nich již přítomny aloprotilátky anti-D

Indikace v 1. trimestru

postačující dávka IgG anti-D 50 µg*

umělé ukončení těhotenství

samovolný potrat s instrumentální revizí dutiny děložní

operace mimoděložního těhotenství

biopsie choria z genetické indikace

evakuace molární gravidity

Indikace ve 2. a 3. trimestru

postačující dávka IgG anti-D 100 µg*

amniocentéza

kordocentéza

jiné invazivní výkony prenatalní diagnostiky a fetální terapie

samovolný nebo indukovaný abort

intrauterinní úmrtí plodu

pokus o zevní obrat konce pánevního

břišní poranění

porodnické krvácení

Antepartální profylaxe ve 28. týdnu

postačující dávka IgG anti-D 250 µg*

Porod RhD pozitivního plodu**

postačující dávka IgG anti-D 100 µg*

Minimální dávka*: před 20. týdnem těhotenství 50 µg (250 IU)
po 20. týdnu těhotenství *** 100 µg (500 IU)

Načasování: co nejdříve ale nejpozději do 72 hodin po události.

Při opomenutí provedení prevence RhD aloimunizace do 72 hodin po potenciálně senzibilizující události má ještě smysl podat IgG anti-D do 13 dní, v mimořádných případech je doporučeno podání s odstupem maximálně 28 dní po porodu.

* podání větší dávky IgG anti-D není chybou

** i v případech kdy RhD fenotyp plodu není znám

*** současně je vhodné stanovit objem fetomaternální hemoragie (FMH) k upřesnění dávky

Stanovení objemu FMH

Je-li stanoven objem fetálních erytrocytů (red blood cells, RBCs) proniklých do oběhu matky, je indikováno podání IgG anti-D intramuskulárně v dávce 10 µg na 0,5 ml fetálních RBCs nebo 1 ml plně fetální krve. IgG anti-D v dávce 10 µg podané nitrosvalově by mělo pokrýt 0,5 ml fetálních RhD pozitivních RBCs nebo 1 ml plně fetální krve. FMH je objem fetálních RBCs, objem fetální krve je dvojnásobný (předpokládaný fetální hematokrit je 50%).

Revize doporučeného postupu ČGPS ČLS JEP ze dne 3. 6. 2010, publikovaného v Čes. Gynek. 2010, 75, č. 4, s. 323-324. Schváleno výborem ČGPS ČLS JEP dne 25. 1. 2013, publikováno v Čes. Gynek. 2013, 78, č. 2, s. 132-133. www.lubusky.com

Schéma č. 43

Prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen

Doporučený postup České gynekologické a porodnické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně.

Upraveno podle: Lubušký M., Procházka M., Šimětka O., Holusková I. Doporučení k provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen — Doporučený postup ČGPS ČLS JEP. Čes. Gynek., 2013, 78 (2), s. 132-133.

Doporučení k provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen

Doporučení k provádění prevence RhD aloimunizace je zpracováno v souladu s poznatky Evidence Based Medicine a výsledky řešených grantových projektů Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví České republiky (IGA ČR).

U všech těhotných žen v prvním trimestru by měla být do 14. týdne stanovena krevní skupina RhD * a proveden screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek.

Události, při kterých by měl být podán imunoglobulin (Ig) G anti-D RhD negativním ženám, nejsou-li u nich již přítomny protilátky anti-D:

- **indikace v I. trimestru** (postačující dávka IgG anti-D **50 µg ****)
 - chirurgické ukončení těhotenství (spontánní/umělý potrat)
 - umělé ukončení těhotenství
 - samovolný potrat s instrumentální revizí dutiny děložní
 - operace ektopického těhotenství
 - evakuace molárního těhotenství
 - odběr choriových klků
- **indikace ve II. a III. trimestru** (postačující dávka IgG anti-D **100 µg ****)
 - odběr plodové vody
 - odběr krve plodu
 - jiné invazivní výkony prenatalní diagnostiky a fetální terapie
 - ukončení těhotenství (spontánní/umělý potrat)
 - nitroděložní úmrtí plodu
 - pokus o zevní obrat konce pánevního
 - břišní poranění
 - porodnické krvácení
- **antepartální profylaxe ve 28. týdnu** (postačující dávka IgG anti-D **250 µg ****)
- **porod RhD pozitivního plodu ***** (postačující dávka IgG anti-D **100 µg ****)

Minimální dávka: **

- před 20. týdnem těhotenství 50 µg (250 IU)
- po 20. týdnu těhotenství **** 100 µg (500 IU)

Načasování:

co nejdříve, ale nejpozději **do 72 hodin** po události.

PREVENCE RHD ALOIMUNIZACE

Při opomenutí provedení prevence RhD aloimunizace do 72 hodin po potenciálně senzibilizující události má ještě smysl podat IgG anti-D do 13 dní, v mimořádných případech je doporučeno podání s odstupem maximálně 28 dní po porodu.

- * u RhD negativních žen, je současně vhodné stanovit *RHD* genotyp plodu
- ** podání větší dávky IgG anti-D není chybou
- *** i v případech kdy RhD fenotyp / *RHD* genotyp není znám
- **** současně je vhodné stanovit objem fetomaternální hemoragie (FMH) k upřesnění dávky

Stanovení objemu FMH

Je-li stanoven objem fetálních erytrocytů (red blood cells, RBCs) proniklých do oběhu matky, je indikováno podání IgG anti-D intramuskulárně v dávce 10 µg na 0,5 ml fetálních RBCs nebo 1 ml plné fetální krve. IgG anti-D v dávce 10 µg podané nitrosvalově by mělo pokrýt 0,5 ml fetálních RhD pozitivních RBCs nebo 1 ml plné fetální krve. FMH je objem fetálních RBCs, objem fetální krve je dvojnásobný (předpokládaný fetální hematokrit je 50 %).

Stanovení *RHD* genotypu plodu u RhD negativních žen

*Je-li stanoven *RHD* genotyp plodu, není nutné podat IgG anti-D RhD negativní ženě, není-li u plodu přítomna alela *RHD* (RhD negativní plod).*

Poznámky

Potenciálně senzibilizující události

- **nejčastější** zobrazuje **schéma č. 44**
- **nejrizikovější** zobrazuje **schéma č. 45**

RhD aloimunizace u RhD negativních žen	
počet vybraných potenciálně senzibilizujících událostí v České republice ročně	
seřazeno sestupně	
	n
antepartální profylaxe ve 28. týdnu	15.000
porod RhD pozitivního dítěte	10.000
umělý potrat	3.000
spontánní potrat	1.500
odběr choriových klků	750
odběr plodové vody	750
	31.000

Schéma č. 44

RhD aloimunizace u RhD negativních žen

Nejčastější potenciálně senzibilizující události.

Upraveno podle: ÚZIS (2017). Rodička a novorozenec 2014-2015; ÚZIS (2018). Vrozené vady 2015; ÚZIS (2018). Potraty 2016.

RhD aloimunizace u RhD negativních žen	
riziko rozvoje při dané události	
seřazeno sestupně	
	%
porod RhD pozitivního dítěte	12 - 16
odběr choriových klků	14
umělý potrat	4 - 5
odběr plodové vody	2 - 5
spontánní potrat	1,5 - 5
antepartální profylaxe ve 28. týdnu	1 - 2

Schéma č. 45**RhD aloimunizace u RhD negativních žen**

Nejrizikovější potenciálně senzibilizující události.

Upraveno podle: ÚZIS (2017). Rodička a novorozenec 2014-2015; ÚZIS (2018). Vrozené vady 2015; ÚZIS (2018). Potraty 2016.

Fetomaternální hemoragie (FMH) (*viz Fetomaternální hemoragie*)

- Imunoglobulin (Ig) G anti-D v dávce 10 µg podaný nitrosvalově by měl pokrýt 0,5 ml fetálních RhD pozitivních erytrocytů (red blood cells, RBCs) nebo 1ml plné fetální krve. FMH je objem fetálních RBCs; objem fetální krve je dvojnásobný (předpokládaný fetální hematokrit je 50 %).
- Při odběru choriových klků nebo amniocentéze nedochází k excesivní FMH <2,5 ml (5 ml fetální krve) a při prevenci RhD aloimunizace je tudíž **postačující dávka IgG anti-D 50 µg**. Průnik jehly placentární tkáni nepředstavuje rizikový faktor pro výskyt vysokých hodnot FMH.
- Při porodu dochází v naprosté většině případů k FMH menší než 5 ml (10 ml fetální krve) a při prevenci RhD aloimunizace je tudíž **postačující dávka IgG anti-D 100 µg**. Naopak jen ojediněle dochází k větší FMH a porod císařským řezem, klešťový porod, vakuumextrakce, spontánní porod dvojčat, manuální lýza placenty, ani kyretáž dutiny děložní nepředstavují rizikový faktor.
- Při normálním vaginálním porodu dochází v naprosté většině případů k FMH menší než 5 ml (10 ml fetální krve) a při prevenci RhD aloimunizace je tudíž **postačující dávka IgG anti-D 100 µg**. Naopak jen ojediněle dochází k větší FMH a věk rodičky, parita, krevní skupina, délka trvání těhotenství ani hmotnost plodu nepředstavuje rizikový faktor.

RhD krevní skupina plodu/novorozence (*viz Erytrocytární aloimunizace, Dispenzární prenatální péče*)

- RHD genotyp plodu
- RhD fenotyp plodu/novorozence

PREVENCE RHD ALOIMUNIZACE

Pokud by se neprováděla u RhD negativních žen při potenciálně senzibilizujících událostech prevence RhD aloimunizace došlo by v podmínkách České republiky ročně k RhD aloimunizaci asi u 2000 žen (schéma č. 46).

RhD aloimunizace u RhD negativních žen	
incidence při nepodávání IgG anti-D při dané události v České republice ročně	
seřazeno sestupně	
	n
porod RhD pozitivního dítěte	1.200 - 1.600
antepartální profylaxe ve 28. týdnu	100 - 200
umělý potrat	80 - 100
odběr choriových klků	70
odběr plodové vody	10 - 25
spontánní potrat	15 - 20
	1.475 - 2.015

Schéma č. 46

RhD aloimunizace u RhD negativních žen

Pokud by se neprováděla u RhD negativních žen při potenciálně senzibilizujících událostech prevence RhD aloimunizace došlo by v podmínkách České republiky ročně k RhD aloimunizaci asi u 2000 žen.

Upraveno podle: ÚZIS (2017). *Rodička a novorozenec 2014-2015*; ÚZIS (2018). *Vrozené vady 2015*; ÚZIS (2018). *Potraty 2016*.

Fetomaternální hemoragii (FMH) a Imunoglobulin (Ig) G anti-D zobrazuje schéma č. 47.

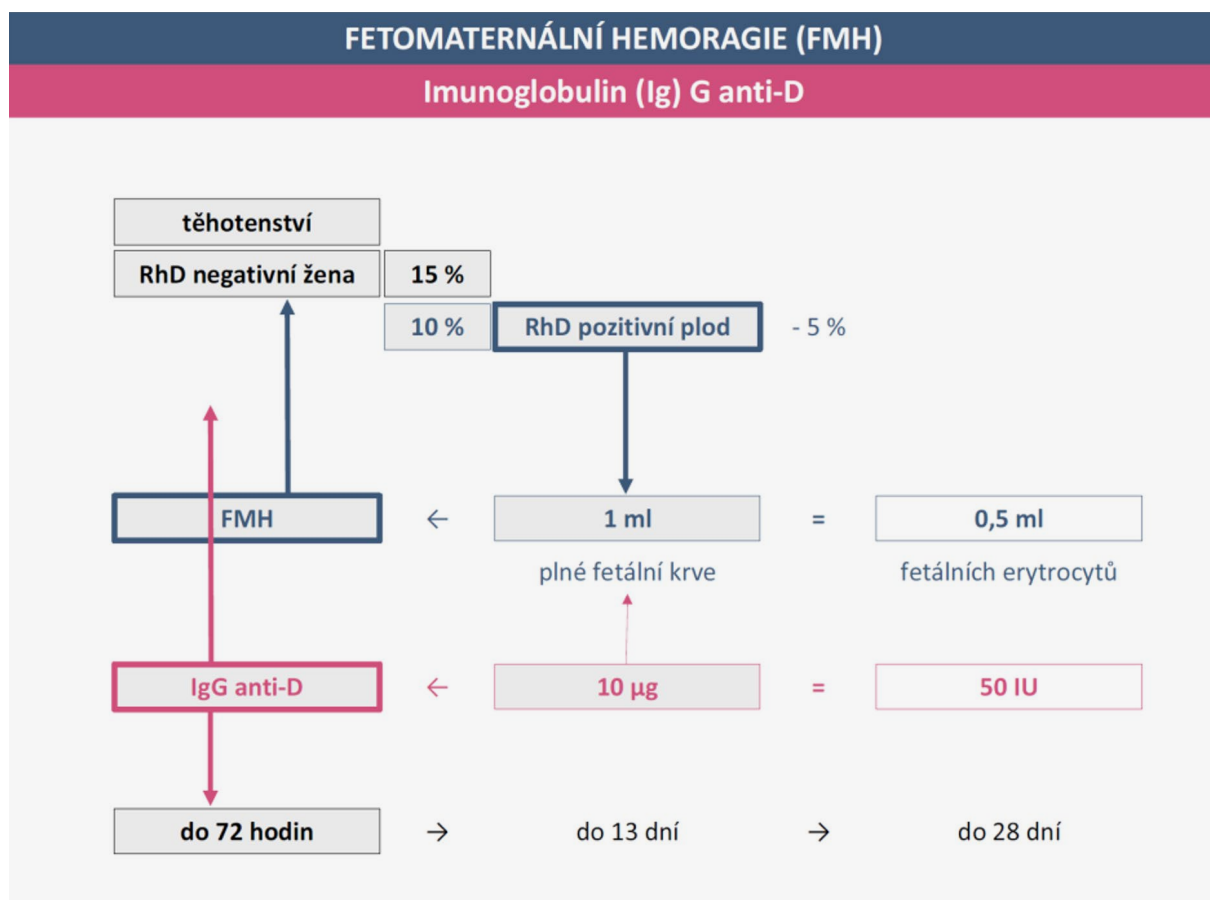


Schéma č. 47

Fetomaternální hemoragie (FMH) a Imunoglobulin (Ig) G anti-D

Je-li stanoven objem fetálních erytrocytů (red blood cells, RBCs) proniklých do oběhu matky, je indikováno podání IgG anti-D intramuskulárně v dávce 10 µg na 0,5 ml fetálních RBCs nebo 1 ml plně fetální krve. IgG anti-D v dávce 10 µg podané nitrosvalově by mělo pokrýt 0,5 ml fetálních RhD pozitivních RBCs nebo 1 ml plně fetální krve. FMH je objem fetálních RBCs, objem fetální krve je dvojnásobný (předpokládaný fetální hematokrit je 50 %).

Dávka IgG anti-D se uvádí v mikrogramech nebo v mezinárodních jednotkách (1 µg = 5 IU).

IgG anti-D by měl být podán co nejdříve, ale nejpozději do 72 hodin po události.

Při opomenutí provedení prevence RhD aloimunizace do 72 hodin po potenciálně senzibilizující události má ještě smysl podat IgG anti-D do 13 dní, v mimořádných případech je doporučeno podání s odstupem maximálně 28 dní po porodu.

IU (International Unit) — mezinárodní jednotka

Antepartální profylaxi RhD aloimunizace zobrazuje schéma č. 48.

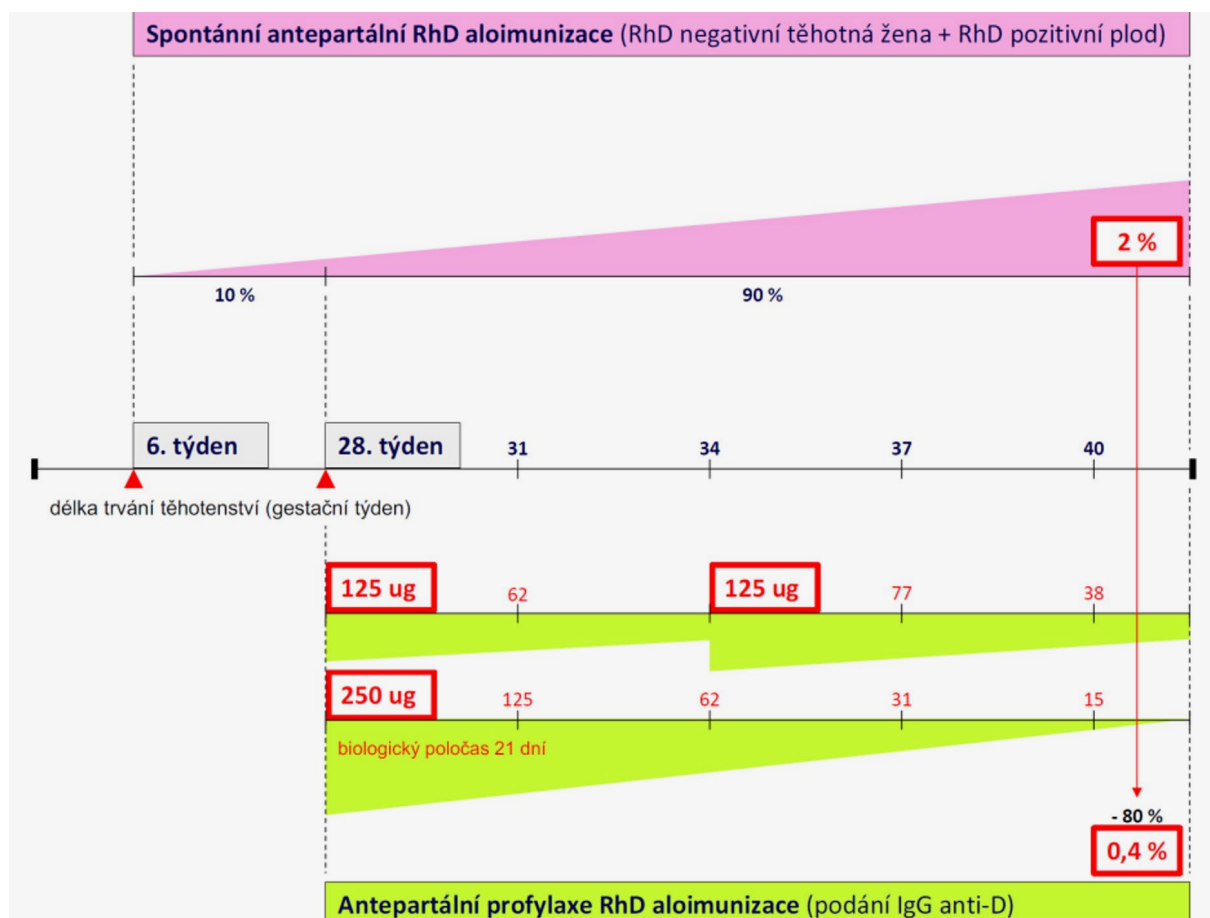


Schéma č. 48

Antepartální profylaxe RhD aloimunizace

Erytrocytární aloimunizaci těhotné ženy antigenem "D" lze prokázat již od 6. gestačního týdne.

RhD inkompatibilita mezi těhotnou ženou a plodem je v bělošské populaci přítomna u 10 % těhotenství.

Riziko rozvoje spontánní antepartální RhD aloimunizace je 1-2 % (při 100.000 porodech ročně 100-200 případů) a v 90 % případů k ní dochází až po 28. týdnu těhotenství.

RhD negativním ženám by měl být ve 28. týdnu podán imunoglobulin (Ig) G anti-D v minimální dávce 250 µg jednorázově.

Tento postup může vést ke snížení incidence spontánní antepartální RhD aloimunizace o 80 % (z 2 % na 0,4 %).

IgG anti-D lze podat rovněž ve dvou rozdělených dávkách 125 µg v 28. a 34. týdnu, tento postup by mohl být z medicínského hlediska teoreticky výhodnější, ale organizačně je složitější a ekonomicky nákladnější. S ohledem na farmakokinetiku léčivého přípravku, lze při dvoustupňovém podání teoreticky předpokládat stabilnější a prolongovanější účinnou hladinu v předporodním období i při porodu.

Biologický poločas podaného IgG anti-D je přibližně 21 dní a účinná hladina by tudíž měla být teoreticky přítomna i v termínu porodu. Po porodu RhD pozitivního dítěte by však měl být vždy znovu podán IgG anti-D v minimální dávce 100 µg jednorázově.

Riziko rozvoje spontánní antepartální RhD aloimunizace před 28. týdnem je naopak velmi malé, jen 10 % ze všech případů (při 100.000 porodech ročně 10-20 případů).

PREVENCE RHD ALOIMUNIZACE

Kontrolním vyšetřením antierytrocytárních protilátek u všech RhD negativních žen ve 28. týdnu těhotenství bychom tedy mohli diagnostikovat ročně 10-20 případů spontánní antepartální RhD aloimunizace.

V souvislosti se vzniklou aloimunizací těhotné ženy ale plod není ve stávajícím těhotenství ohrožen závažnou formou hemolytické nemoci, v těchto případech by však nebylo nutné podat IgG anti-D. Bohužel lze takto diagnostikovat i dříve v těhotenství podaný IgG anti-D a u těhotné ženy může být chybně vysloveno podezření na erytrocytární aloimunizaci s rizikem rozvoje HDFN.

Lze tedy konstatovat, že kontrolní vyšetření antierytrocytárních protilátek je z medicinského i organizačního hlediska kontraproduktivní, protože přináší více škody než užítku, navíc je ekonomicky velmi nákladné, a proto by se nemělo provádět.

Incidence aloprotilátek anti-D u žen v I. trimestru těhotenství následkem selhání prevence RhD aloimunizace v minulých těhotenstvích zobrazuje schéma č. 49.

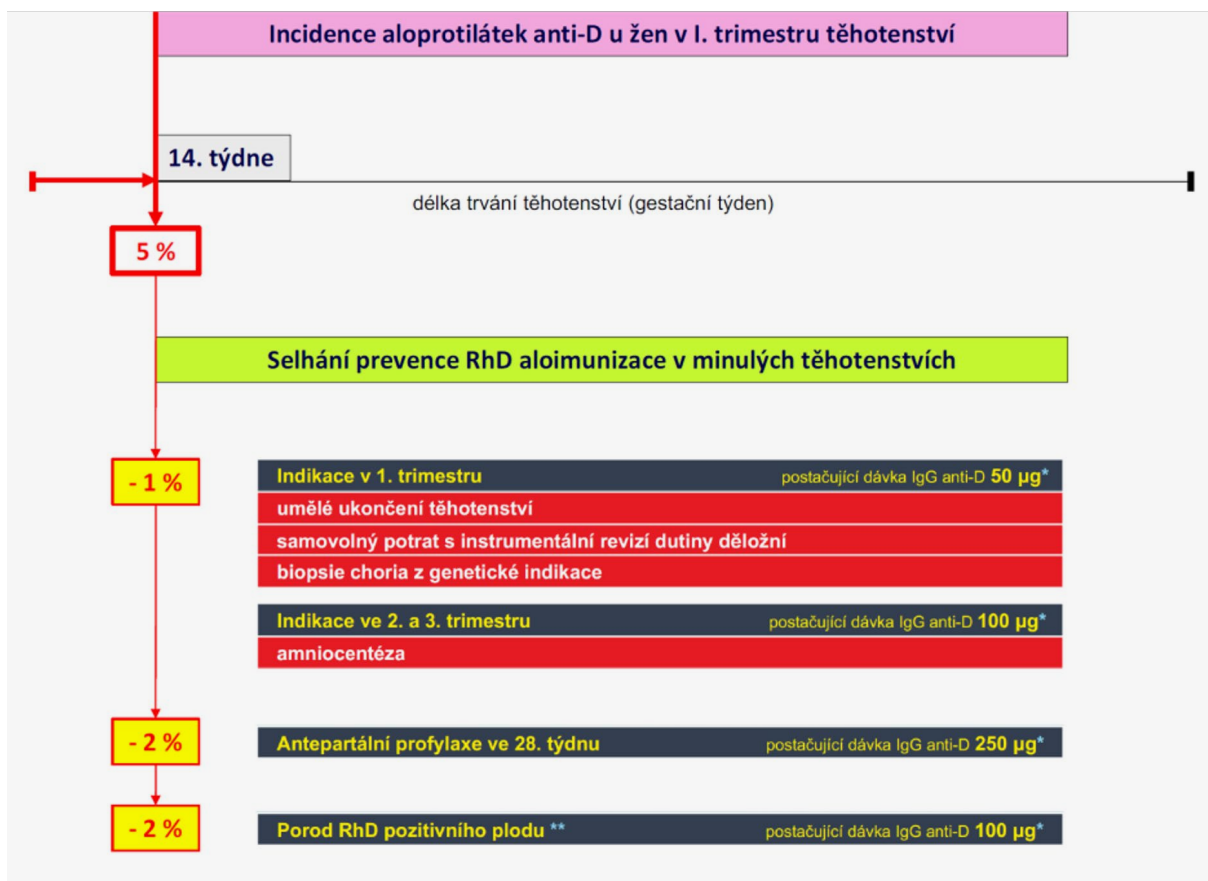


Schéma č. 49

Incidence aloprotilátek anti-D u žen v I. trimestru těhotenství následkem selhání prevence RhD aloimunizace v minulých těhotenstvích

Ke kontaktu RhD negativní ženy s antigenem "D" a rozvoji erytrocytární aloimunizace může dojít pouze následkem fetomaternální hemoragie v minulých těhotenstvích, protože podání RhD inkompatibilní krevní je prakticky vyloučené. Vzácně může dojít k maternofetální hemoragii a rozvoji erytrocytární aloimunizace plodu („Syndrom babičky“).

Navíc se jedná o jedinou erytrocytární aloimunizaci, která je teoreticky plně preventabilní adekvátním prováděním prevence RhD aloimunizace podáním imunoglobulinu (Ig) G anti-D v potřebné dávce při všech potenciálně senzibilizujících událostech. Prakticky vždy se tudíž jedná o selhání prevence RhD aloimunizace v minulých těhotenstvích.

Incidence preexistující RhD aloimunizace u RhD negativních těhotných žen je v České republice stále cca 5 %. Pravděpodobně potenciálně senzibilizující události, při kterých může docházet k selhání prevence RhD aloimunizace zobrazuje schéma.

PREVENCE RhD ALOIMUNIZACE

Prevenici RhD aloimunizace u RhD negativních žen při nejčastějších potenciálně senzibilizujících událostech v České republice zobrazuje schéma č. 50a-b.

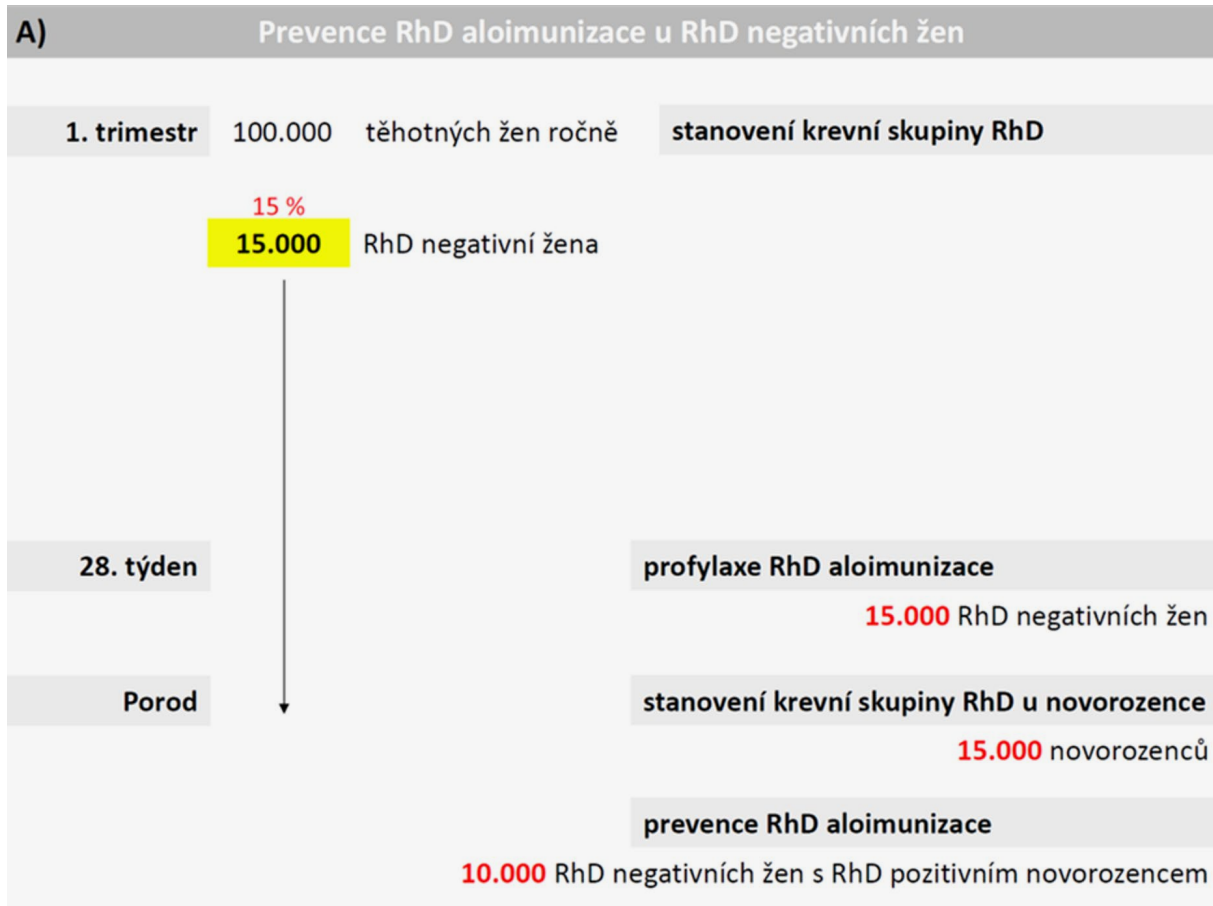


Schéma č. 50a

Prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen při nejčastějších potenciálně senzibilizujících událostech v České republice

Předpokládaný počet indikací ročně k podání imunoglobulinu (Ig) G anti-D těhotné ženě a ke stanovení krevní skupiny RhD u novorozence, není-li na začátku těhotenství u všech RhD negativních žen stanoven *RHD* genotyp plodu

PREVENCE RHD ALOIMUNIZACE

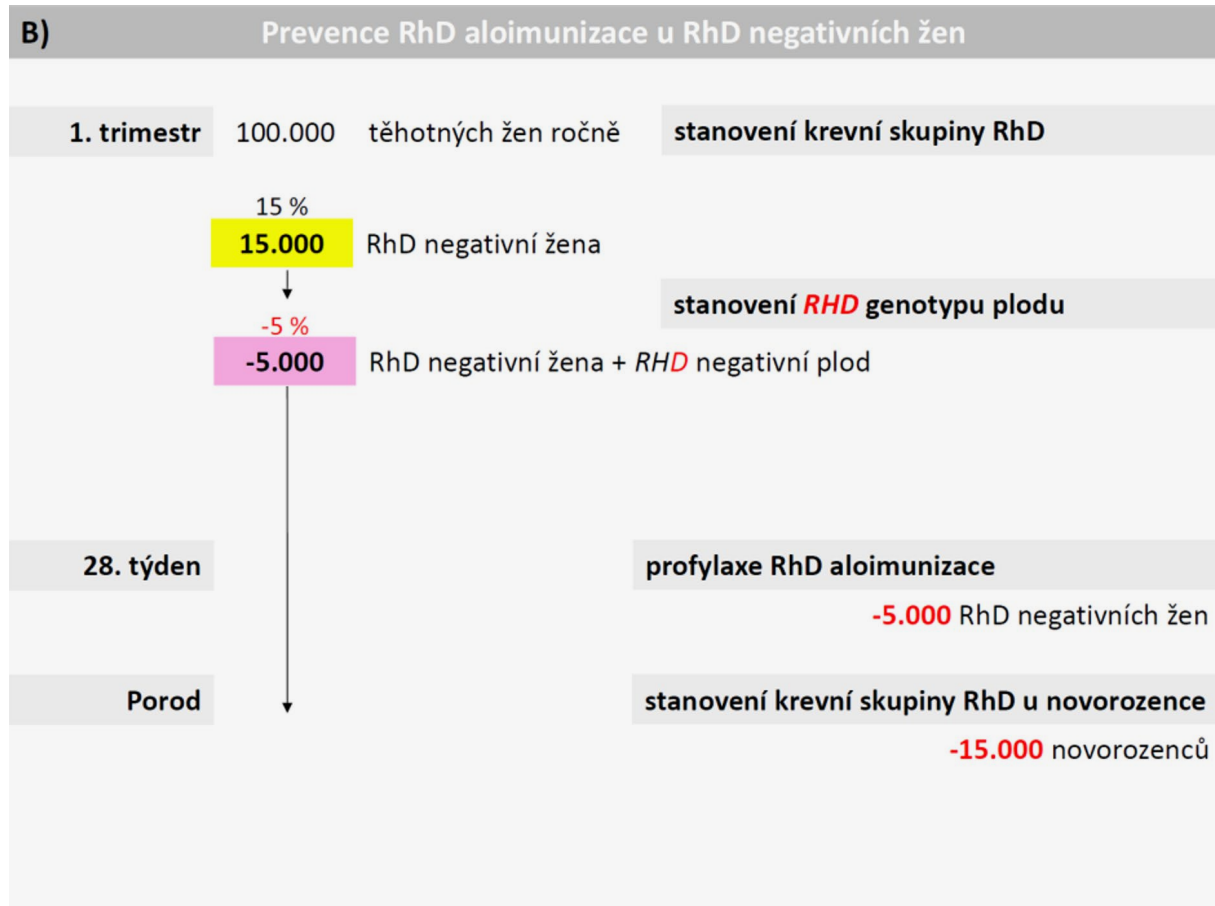


Schéma č. 50b

Prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen při nejčastějších potenciálně senzibilizujících událostech v České republice

Předpokládaný počet indikací ročně, kdy není nutné podat IgG anti-D těhotné ženě a kdy není nutné stanovit krevní skupinu RhD u novorozence, je-li na začátku těhotenství u všech RhD negativních žen stanoven *RHD* genotyp plodu

Imunologický princip

Prevence RhD aloimunizace RhD negativních žen je založena na podávání polyklonálního imunoglobulinu (Ig) G anti-D při všech potenciálně senzibilizujících událostech (*viz Doporučení k provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen*).

Antigen "D" je vysoce imunogenní, což znamená, že v organizmu RhD negativních jedinců velmi rychle vyvolává významnou protilátkovou odpověď. Podstata prevence spočívá v zamezení vytvoření protilátek anti-D (vlastní/autologní antierytrocytární aloprotilátky = rozvoj „erytrocytární aloimunizace“), resp. v rychlém odstranění antigenu "D" podáním vysokých dávek IgG anti-D (cizí/heterologní antierytrocytární protilátka).

Podané cizí/heterologní protilátky by měly rychle eliminovat RhD pozitivní fetální erytrocyty z krve RhD negativní těhotné ženy a tím zabránit tvorbě vlastních/autologních aloprotilátek anti-D s následnou tvorbou paměťových lymfocytů. Na rozdíl od vlastních/autologních aloprotilátek anti-D, podaná cizí/heterologní protilátka anti-D nevede k tvorbě paměťových lymfocytů, a tudíž nemůže u RhD negativní ženy v následujícím těhotenství způsobit rozvoj HDFN.

Tento předpoklad byl založen na dvou různých jevech.

1. Výskyt HDFN je prokazatelně nižší v případech ABO inkompatibility mezi těhotnou ženou a plodem. Přítomné pravidelné (přirozené) antierytrocytární protilátky (aglutininy) anti-A/B zničí inkompatibilní erytrocyty dříve, než může dojít k vyvolání protilátkové odpovědi proti antigenu "D" (*viz Krevně skupinový systém ABO*).
2. Všechny protilátky mají schopnost inhibovat činnost imunitního systému a bránit mu v tvorbě nových protilátek, a především v tvorbě paměťových lymfocytů. Tento jev byl prokázán na celé řadě zvířecích modelů a nazývá se protilátkami zprostředkovaná imunitní suprese (antibody mediated immune suppression, AMIS).

Podávání IgG anti-D při prevenci rozvoje RhD aloimunizace je vysoce účinné. V současné době se k prevenci používá polyklonální IgG anti-D, respektive směs protilátek podtřídy IgG1 a IgG3. Léčivé přípravky IgG anti-D se připravují z plazmy lidských dárců (převážně mužů) imunizovaných antigenem "D", tudíž jsou dostupné v omezeném množství. Navíc, podání těchto přípravků je spojeno s rizikem přenosu infekčních chorob. Na základě uvedených předpokladů mechanismu účinku IgG anti-D byla vytvořena celá řada rekombinantních monoklonálních nebo polyklonálních IgG anti-D. Bohužel se ukázalo, že nevyvolávají adekvátní imunitní odpověď. V mnoha případech nedošlo k očekávané supresi, ale naopak dokonce k zesílení imunitní odpovědi a rychlejší tvorbě protilátek. Původní předpoklad, že podstata prevence spočívá pouze v rychlém odstranění inkompatibilního antigenu přebytkem protilátek, není tedy zcela správný. Přesný mechanismus účinku ale stále není znám.

Literatura / použitá literatura / odkazy

Publikace

1. Lubušký M., Procházka M., Krejčová L., Větr M., Šantavý J., Kudela M. *Prevence Rh (D) aloimunizace u Rh (D) negativních žen v těhotenství a po porodu Rh (D) pozitivního dítěte.* Čes. Gynek., 2006, 71 (3), s. 173-179. (Prevention of Rh (D) alloimmunization in Rh (D) negative women in pregnancy and after birth of Rh (D) positive infant)
2. Lubušký M. *Prevence Rh (D) aloimunizace u Rh (D) negativních žen.* Prakt. Gyn., 2008, 12 (2), s. 100-103. (Prevention of Rh (D) alloimmunization in Rh (D) negative women)
3. Lubušký M. *Prevence RhD aloimunizace. Evidence Based Medicine a přehled doporučených postupů.* Postgraduální medicína, 2010, 12 (2), s. 194-198. (Prevention of RhD alloimmunization. Evidence based medicine and a review of guidelines)
4. Lubusky M. *Prevention of RhD alloimmunization in RhD negative women.* Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub., 2010, 154 (1), p. 3-8. (IF-0,716)
5. Lubušký M., Procházka M., Šimetka O., Holusková I. *Doporučení k provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen – Doporučený postup ČGPS ČLS JEP.* Čes. Gynek., 2010, 75 (4), s. 323-324. (Guideline for prevention of RhD alloimmunization in RhD negative women)
6. Lubušký M., Procházka M., Šimetka O., Holusková I. *Doporučení k provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen.* Postgrad. Med. 2012, 14 (3), s. 288-289. (Guideline for prevention of RhD alloimmunization in RhD negative women)
7. Lubušký M., Procházka M., Šimetka O., Holusková I. *Doporučení k provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen – Doporučený postup ČGPS ČLS JEP.* Čes. Gynek., 2013, 78 (2), s. 132-133. (Guideline for prevention of RhD alloimmunization in RhD negative women)
8. Roubalová L., Lubušký M. *Imunologický princip rozvoje erytrocytární aloimunizace těhotné ženy, hemolytické nemoci plodu a prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen.* Čes. Gynek., 2020, 85 (6), s. 408-416. (Immunological principle of development of red blood cell alloimmunization in pregnancy, hemolytic disease of the fetus and prevention of RhD alloimmunization in RhD negative women)

Publikované abstrakty

1. Lubusky M., Prochazka M., Simetka O., Holuskova I. *Guideline for prevention of RhD alloimmunization in RhD negative women.* XII European Congress of Perinatal Medicine, Granada, Spain, 26.-29.5.2010, poster. ABSTRACT (J. Matern. Fetal Neonatal Med., 2010, 23, Suppl. 1, p. 593, pI-SSN: 1476-7058, eISSN: 1476-4954)

Management těhotenství s rizikem rozvoje HDFN

V České republice (ČR) je u všech těhotných žen v I. trimestru prováděn screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek. Pozitivní výsledek screeningu je u cca **5 %** žen (v ČR ročně **5.000** žen), jen u cca **1,5 %** (**1.500** žen) se jedná o klinicky významnou aloprotilátku. Plod je však ohrožen rozvojem hemolytické nemoci pouze v případě, že má na povrchu svých erytrocytů přítomen komplementární antigen, jedná se o cca **0,5 %** plodů (**500** ročně). Přítomnost komplementárního antigenu lze vyšetřit neinvazivně stanovením genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy. Závažná forma hemolytické nemoci plodu vyžadující podání intrauterinní transfuze do 35. týdne se však rozvine jen u cca 5-10 % z nich (**25-50** plodů ročně). Rozvoj anémie u plodu lze diagnostikovat neinvazivně pomocí ultrazvukové dopplerometrie, stanovením maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media (Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity, MCA-PSV). Kordocentéza by měla být provedena pouze v indikovaných případech.

Management těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence

U všech těhotných žen v prvním trimestru by měl být do 14. týdne proveden **screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek** (*Doporučený postup ČGPPS ČLS JEP č. 1/2021 Sb.*)

Je-li výsledek screeningu **jiný než negativní**, je nezbytné zajistit **adekvátní konzultaci těhotné ženy se stanovením dalšího postupu na pracovišti s odborností gynekologie a porodnictví**.

V případě pozitivního screeningu by měla být provedena identifikace protilátky, a pokud se jedná o specifickou klinicky významnou aloprotilátku, tak by následně měla být provedena i její kvantifikace. Z tohoto důvodu je vhodné provádět screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek v imunohematologické laboratoři, která je schopna rovněž provést i následné došetření protilátkového nálezu včetně identifikace a kvantifikace. **Zpráva z laboratoře by měla obsahovat informaci o klinické významnosti diagnostikované aloprotilátky z hlediska rizika rozvoje Hemolytické nemoci plodu a novorozence (Hemolytic disease of the fetus and newborn, HDFN).** Po dosažení „kritického titru“ by měla být HDFN sledována již jinou než imunohematologickou metodou, protože titr aloprotilátky nekoreluje se stupněm anémie plodu. Je tudíž nezbytná mezioborová spolupráce gynekologa a imunohematologa.

V klinické praxi je však za kritický titr považován jakýkoli titr jednoznačně identifikované preexistující klinicky významné aloprotilátky.

Je-li u těhotné ženy diagnostikována preexistující **klinicky významná antierytrocytární aloprotilátka**, jedná se o **těhotenství s rizikem rozvoje HDFN** a dispenzární prenatalní péče by měla být doplněna o management těhotenství s rizikem rozvoje HDFN (*Doporučený postup ČGPPS ČLS JEP, Čes. Gynek., 2017, 82 (1), s. 82-84.*)

I když je u těhotné ženy diagnostikována klinicky významná aloprotilátka, je plod ohrožen rozvojem hemolytické nemoci pouze v případě, že má na povrchu svých erytrocytů přítomen komplementární antigen. Je proto vhodné doplnit **vyšetření přítomnosti komplementárního erytrocytárního antigenu stanovením genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy.** V České republice je v současnosti možno takto vyšetřit genotypy **RHD, RHCE a KEL**. Je tudíž nezbytná mezioborová spolupráce gynekologa a laboratoře lékařské genetiky.

Pokud nelze vyloučit riziko rozvoje HDFN, měla by být těhotná žena s ohledem na riziko rozvoje anémie plodu sledována na specializovaném pracovišti, které se zabývá touto problematikou. Dispenzární prenatalní péče by měla probíhat u registrujícího gynekologa.

Sledování rozvoje anémie u plodu se provádí pomocí ultrazvukové dopplerometrie, stanovením maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media (Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity, MCA-PSV).

Kordocentéza a následné vyšetření stupně anémie plodu by měla být provedena pouze v indikovaných případech. Těhotenství by mělo být ukončeno nejpozději do konce 38. týdne. S ohledem na riziko rozvoje hemolytické nemoci novorozence je nezbytná mezioborová spolupráce gynekologa a neonatologa.

Porod by měl být plánován v Perinatologickém centru intenzivní péče. Ihned po porodu by u novorozence měl být vyšetřen: krevní obraz, bilirubin, krevní skupina – fenotyp (přítomnost antigenů na povrchu erytrocytů novorozence dle typu aloprotilátky diagnostikované v těhotenství u matky), přímý antiglobulinový (Coombsův) test (přítomnost mateřských aloprotilátek navázaných na antigeně komplementární erytrocyty novorozence). **Odběr krve u novorozence by měl být proveden přímo z pupečníku z umbilikální žíly bezprostředně po porodu.**

Shrnutí

Je-li výsledek screeningu nepravidelných antierytrocytárních protilátek u těhotných žen v I. trimestru jiný než negativní, je nezbytné zajistit adekvátní konzultaci těhotné ženy se stanovením dalšího postupu na pracovišti s odborností gynekologie a porodnictví. Nelze se řídit jen doporučením imunohematologa, protože nemá odbornou způsobilost ani nezodpovídá za prenatální péči o těhotenství s rizikem rozvoje závažné formy HDFN. Sledování rozvoje anémie plodu se provádí pomocí ultrazvukové dopplerometrie, stanovením MCA-PSV. Kordocentéza a následné vyšetření stupně anémie plodu by měla být provedena pouze v indikovaných případech. Pro optimální management rizikových těhotenství je velmi důležitá spolupráce gynekologa, imunohematologa, genetika, neonatologa a dětského kardiologa.

MANAGEMENT TĚHOTENSTVÍ S RIZIKEM ROZVOJE HDFN

Algoritmus pro management těhotenství s rizikem rozvoje HDFN zobrazuje schéma č. 51.

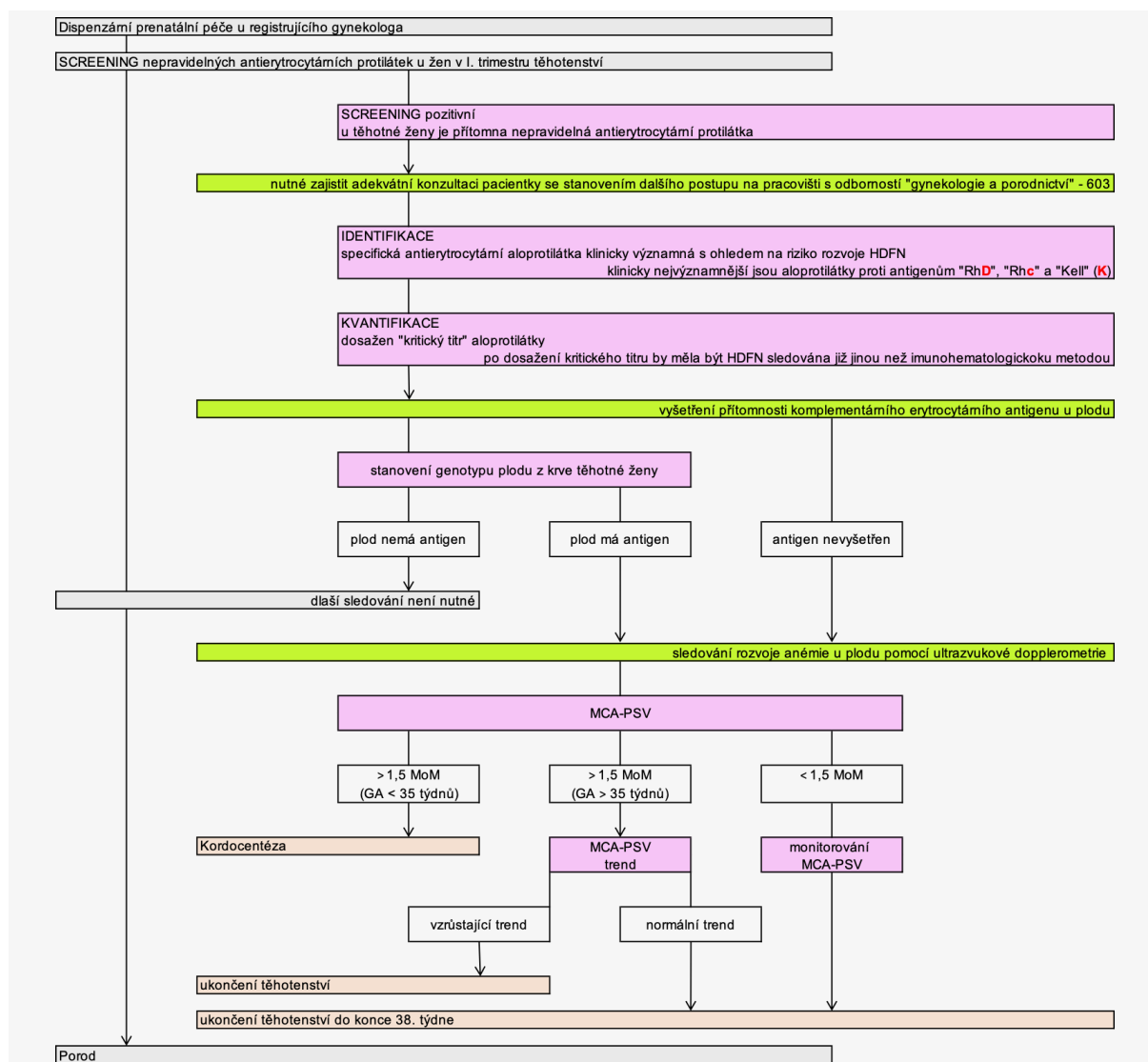


Schéma č. 51

Algoritmus pro management těhotenství s rizikem rozvoje HDFN

V případě preexistující erytrocytární aloimunizace u těhotné ženy antigeny "RhD" nebo "Rhc" může dojít k rozvoji závažné fetální anémie při titru aloprotilátek ≥ 16 („kritický titer“), při aloimunizaci antigenem "Kell" (K) se může rozvinout závažná fetální anémie již při nízkém titru aloprotilátek (např. 2), naopak při aloimunizaci antigenem "RhE" nemusí ani významné zvýšení titru protilátek vést k rozvoji anémie plodu.

V klinické praxi je však za kritický titer považován jakýkoli titer jednoznačně identifikované preexistující klinicky významné aloprotilátky.

GA (gestational age) — gestační stáří; HDFN (hemolytic disease of the fetus and newborn) — Hemolytická nemoc plodu a novorozence; MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) — maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media; MoM (multiple of median) — násobky mediánu

Upraveno podle: Ľubušký M., Holusková I., Procházková M., Hálek J., Klášková E. Management těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence. *Postgrad. Med.* 2016, 18 (4), s. 352-357.

Screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek u žen v I. trimestru těhotenství v olomouckém regionu v letech 2000 až 2011 zobrazuje schéma č. 52.

antierytrocytární protilátky		incidence	
		n	%
pravidelné			
nepravidelné			
	chladové		
	tepelné	2184	4,81
	autoprotilátky		
	aloprotilátky		
	nespecifické		
	specifické	1022	2,25
	klinicky nevýznamné		
	klinicky významné		
	transfúzní kompatibilita		
screening	identifikace		
	HDFN	683	1,50
	kvantifikace		

Schéma č. 52

Screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek u žen v I. trimestru těhotenství v olomouckém regionu v letech 2000 až 2011

Celkem bylo vyšetřeno 45.435 těhotných žen v I. trimestru, pravidelné antierytrocytární protilátky (anti-A, anti-B) nebyly při screeningu vyšetřovány, u 4,81 % žen byl screening nepravidelných tepelných antierytrocytárních protilátek pozitivní a bylo následně nutné provést identifikaci protilátky. U 2,25 % žen byla protilátka identifikována a u 1,5 % žen se jednalo z hlediska možného rozvoje HDFN o specifickou klinicky významnou aloprotilátku, kterou bylo tudíž nutné i kvantifikovat. Uvedený výpočet incidence jednotlivých typů protilátek nezohledňuje možnost současného výskytu více typů specifických aloprotilátek u jedné těhotné ženy.

HDFN (hemolytic disease of the fetus and newborn) — Hemolytická nemoc plodu a novorozence

Upraveno podle: Holusková I., Lubušský M., Studničková M., Procházka. Incidence erytrocytární aloimunizace u těhotných žen v olomouckém regionu. Čes. Gynek., 2013, 78 (1), s. 56-61.

Rozdělení antierytrocytárních protilátek u těhotných žen z hlediska klinického významu pro riziko rozvoje HDFN zobrazuje schéma č. 53.

klinicky NEJVÝZNAMNĚJŠÍ antierytrocytární protilátky
aloprotilátky proti antigenům D, c, K
klinicky VÝZNAMNÉ antierytrocytární protilátky
aloprotilátky proti antigenům C, E, e, Ce, cE, Fy^a, Jk^a, A, B, C^w, ce, G, k, S, s
velmi zřídka proti antigenům C^x, E^w, M, U, Fy^b, Kp^{a,b}, Js^{a,b}, PP, P^k, Jk^b, Tj^a, Yt^a, LW, Di, Ge, En^a, Jr^a, Wr^a a další
klinicky NEVÝZNAMNÉ antierytrocytární protilátky
aloprotilátky proti antigenům P, Le^{a,b}, H, I, HI, N, Lu
nespecifické protilátky
chládové protilátky
protilátky reagující pouze v enzymovém prostředí

Schéma č. 53

Rozdělení antierytrocytárních protilátek u těhotných žen z hlediska klinického významu pro riziko rozvoje HDFN

HDFN (hemolytic disease of the fetus and newborn) — Hemolytická nemoc plodu a novorozence

Upraveno podle: Holusková I., Lubušský M., Studničková M., Procházka. Erytrocytární aloimunizace u těhotných žen, klinický význam a laboratorní diagnostika. Čes. Gynek., 2013, 78 (1), s. 89-99.

Incidence klinicky významných antierytrocytárních protilátek proti antigenům krevně skupinových systémů Rh a Kell u žen v I. trimestru těhotenství zobrazuje schéma č. 53.

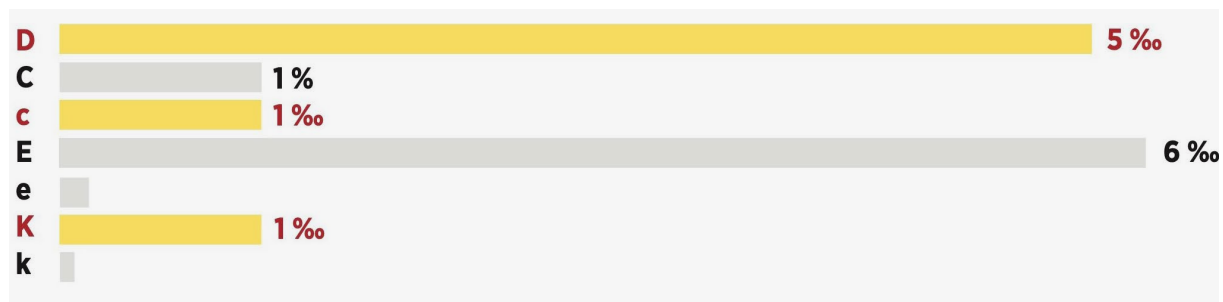


Schéma č. 54

Incidence klinicky významných antierytrocytárních protilátek proti antigenům krevně skupinových systémů Rh a Kell u žen v I. trimestru těhotenství

Upraveno podle: Holusková I., Lubušský M., Studničková M., Procházka. Incidence erytrocytární aloimunizace u těhotných žen v olomouckém regionu. Čes. Gynek., 2013, 78 (1), s. 56-61.

Screening těhotenství s rizikem rozvoje Hemolytické nemoci plodu a novorozence zobrazuje schéma č. 55.

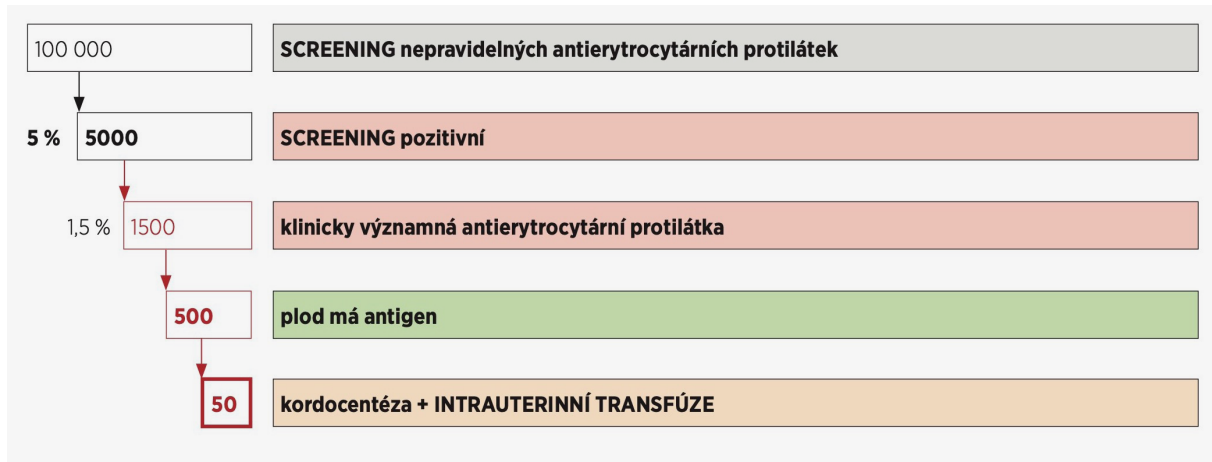


Schéma č. 55

Screening těhotenství s rizikem rozvoje Hemolytické nemoci plodu a novorozence

V České republice (ČR) je u všech těhotných žen v I. trimestru prováděn screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek. Pozitivní výsledek screeningu je u cca **5 %** žen (v ČR ročně **5.000** žen), jen u cca **1,5 %** (**1.500** žen) se jedná o klinicky významnou aloprotilátku. Plod je však ohrožen rozvojem hemolytické nemoci pouze v případě, že má na povrchu svých erytrocytů přítomen komplementární antigen, jedná se o cca **0,5 %** plodů (**500** ročně). Přítomnost komplementárního antigenu lze vyšetřit neinvazivně stanovením genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy. Závažná forma hemolytické nemoci plodu vyžadující podání intrauterinní transfuze do 35. týdne se však rozvine jen u cca 5-10 % z nich (**25-50** plodů ročně). Rozvoj anémie u plodu lze diagnostikovat neinvazivně pomocí ultrazvukové dopplerometrie, stanovením maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media (Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity, MCA-PSV). Kordocentéza by měla být provedena pouze v indikovaných případech.

Upraveno podle: Lubušký M., Holusková I., Procházka M., Hálek J., Klásková E. Management těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence. Postgrad. Med. 2016, 18 (4), s. 352-357.

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHD*, *RHCE* a *KEL* genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN zobrazuje schéma č. 56.

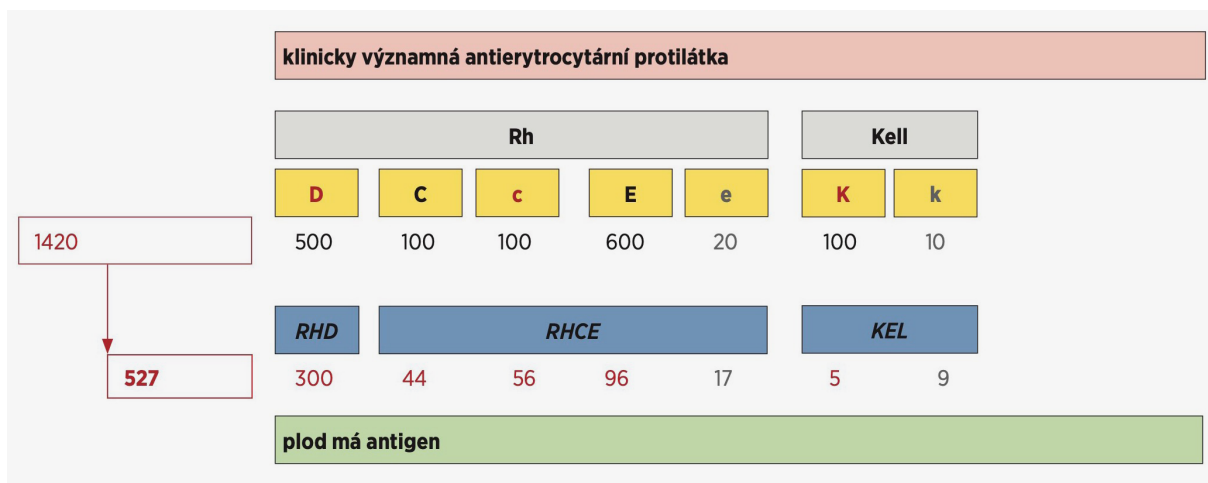


Schéma č. 56

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHD*, *RHCE* a *KEL* genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN

Klinicky významná aloprotilátka anti-D je diagnostikována u cca **0,5 %** žen (v ČR ročně **500** žen). Plod je však ohrožen rozvojem hemolytické nemoci pouze v případech, že má na povrchu svých erytrocytů přítomen komplementární antigen, jedná se o cca 60 % plodů (**300** plodů ročně). Přítomnost komplementárního antigenu lze vyšetřit neinvazivně stanovením *RHD* genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy.

Klinicky významná aloprotilátka anti-C je diagnostikována u cca **0,1 %** žen (v ČR ročně **100** žen) a cca 44 % plodů (**44** plody ročně) mají přítomen komplementární antigen. Rovněž klinicky významná aloprotilátka anti-c je diagnostikována u cca **0,1 %** žen (v ČR ročně **100** žen) a cca 56 % plodů (**56** plodů ročně) má přítomen komplementární antigen. Přítomnost komplementárního antigenu lze vyšetřit neinvazivně stanovením *RHCE* genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy.

Klinicky významná aloprotilátka anti-E je diagnostikována nejčastěji, u cca **0,6 %** žen (v ČR ročně **600** žen), může však vznikat i přirozeně bez erytrocytárního antigenního podnětu, takto vzniklá protilátka není aloprotilátkou a je otázkou, zda vůbec může způsobit rozvoj hemolytické nemoci. Navíc, jen cca 16 % plodů (**96** plodů ročně) má přítomen komplementární antigen. Přítomnost komplementárního antigenu lze vyšetřit neinvazivně stanovením *RHCE* genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy. Naproti tomu klinicky významná aloprotilátka anti-e je diagnostikována jen u cca 0,02 % žen (v ČR ročně 20 žen) a komplementární antigen je přítomen u většiny plodů, u cca 84 % plodů (17 plodů ročně). Vyšetření přítomnosti komplementárního antigenu neinvazivně stanovením *RHCE* genotypu plodu tudíž nemá klinický význam.

Klinicky významná aloprotilátka anti-K (Kell, KEL1) je diagnostikována u cca **0,1 %** žen (v ČR ročně **100** žen) a cca 5 % plodů (**5** plodů ročně) má přítomen komplementární antigen. Přítomnost komplementárního antigenu lze vyšetřit neinvazivně stanovením *KEL* genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy. Naproti tomu klinicky významná aloprotilátka anti-k (Cellano, KEL2) je diagnostikována jen u cca 0,01 % žen (v ČR ročně 10 žen) a komplementární antigen je přítomen u většiny plodů, u cca 95 % plodů (9 plodů ročně). Vyšetření přítomnosti komplementárního antigenu neinvazivně stanovením *KEL* genotypu plodu tudíž nemá klinický význam.

HDFN (hemolytic disease of the fetus and newborn) - Hemolytická nemoc plodu a novorozence.

Upraveno podle: Ľubušký M., Holusková I., Procházka M., Hálek J., Klásková E. Management těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence. Postgrad. Med. 2016, 18 (4), s. 352-357.

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHD* genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN zobrazuje schéma č. 57.

Rh systém (ISBT 004)
systém Rh je tvořen více než 50 antigeny
k nejvýznamnějším antigenům Rh systému patří:

”D“
”c“, ”C“, ”e“, ”E“

fenotyp		genotyp		aloprotilátka	
antigen	%	alely	%	anti-D	-
”D“	85	D/D	34		
		D/d	51		
-	15	d/d	15	ANO	

Aloprotilátku anti-D si může vytvořit pouze RhD negativní žena po kontaktu s RhD pozitivními erytrocyty (fetomaternální hemoragie) plod může být mateřskou aloprotilátkou ohrožen hemolytickou nemocí, pokud je RhD pozitivní (incidence **RhD pozitivních plodů** u RhD negativních žen je **8,93 %**).

na povrchu erytrocytů je antigen **”D“** přítomen (RhD pozitivní) nebo nepřítomen (RhD negativní)
alela **D** je dominantní (40 % homozygotů, 60 % heterozygotů) k alele **d**, která je ztrátovou (klinicky němou) alelou, neboť její produkt nebyl nikdy nalezen

management těhotenství s diagnostikovanou aloimunizací těhotné ženy erytrocytárním antigenem ”D“
(přítomny aloprotilátky **anti-D**)

incidence aloprotilátky anti-D u těhotných žen **0,5 %** cca **500** těhotných žen ročně v České republice
pravděpodobnost přítomnosti antigenu ”D“ u plodu **59,5 %** **40,5 %** cca **203** plodů není ohroženo hemolytickou nemocí

Schéma č. 57

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHD* genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN

V České republice je u všech těhotných žen v I. trimestru prováděn screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek. Klinicky významná aloprotilátka anti-D je diagnostikována u cca **0,5 %** žen (v ČR ročně **500** žen). Plod je však ohrožen rozvojem hemolytické nemoci pouze v případech, že má na povrchu svých erytrocytů přítomen komplementární antigen, jedná se o cca 60 % plodů (300 plodů ročně), naopak 40 % plodů (**200** plodů ročně) komplementární antigen přítomen nemá a tudíž nejsou ohroženy rozvojem HDFN. Přítomnost komplementárního antigenu lze vyšetřit neinvazivně stanovením *RHD* genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy.

HDFN (Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn) - Hemolytická nemoc plodu a novorozence

Upraveno podle: Kratochvílová T., Holusková I., Durdová V., Stražilová P., Lubušský M. Klinický význam neinvazivního stanovení RHD a RHCE genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence. Postgrad. Med. 2016, 18 (4), s. 362-369.

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHD* genotypu plodu u RhD aloimunizovaných těhotných žen zobrazuje schéma č. 58.

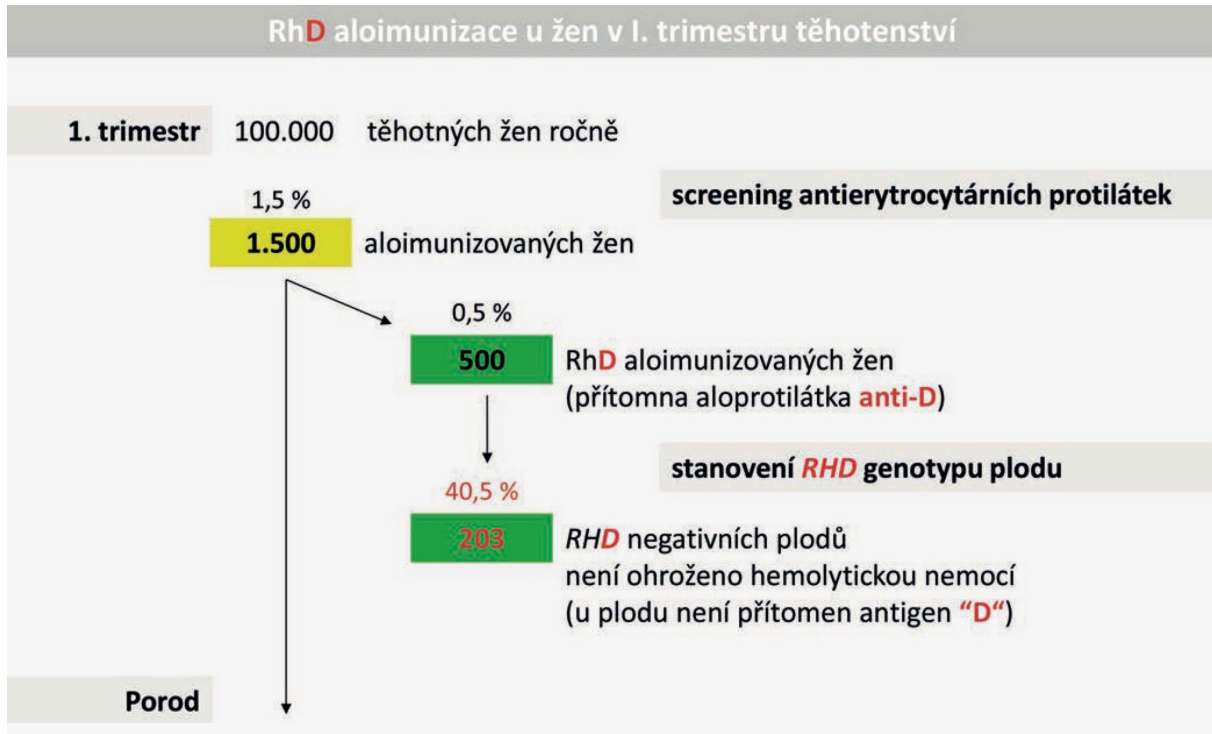


Schéma č. 58

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHD* genotypu plodu u RhD aloimunizovaných těhotných žen

Klinický význam neinvazivního stanovení RHCE genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN zobrazuje schéma č. 59.

Rh systém (ISBT 004)
systém Rh je tvořen více než 50 antigeny
k nejvýznamnějším antigenům Rh systému patří:

”D”
”c”, ”C”, ”e”, ”E”

fenotyp		genotyp		aloprotilátka	
antigen	%	alely	%	anti-c	anti-C
”c”	80	c/c	32		ANO
”c” + ”C”		c/C	48		
”C”	20	C/C	20	ANO	

na povrchu erytrocytů jsou přítomny antigeny ”c” nebo ”C”
alely c a C jsou kodominantní

Aloprotilátku anti-c si může vytvořit pouze Rhc negativní žena po kontaktu s Rhc pozitivními erytrocyty (krevní transfúze, fetomater-nální hemoragie), plod může být mateřskou aloprotilátkou ohrožen hemolytickou nemocí, pokud je Rhc pozitivní (incidence **Rhc pozitiv-ních plodů** u Rhc negativních žen je **11,2 %**).

Aloprotilátku anti-C si může vytvořit pouze Rhc negativní žena po kontaktu s Rhc pozitivními erytrocyty (krevní transfúze, fetomater-nální hemoragie), plod může být mateřskou aloprotilátkou ohrožen hemolytickou nemocí, pokud je Rhc pozitivní (incidence **Rhc pozitiv-ních plodů** u Rhc negativních žen je **14,1 %**).

management těhotenství s diagnostikovanou aloimunizací těhotné ženy erytrocytárním antigenem ”c”
(přítomny aloprotilátky anti-c)
incidence aloprotilátky anti-c u těhotných žen **0,1 %** cca **100** těhotných žen ročně v České republice
pravděpodobnost přítomnosti antigenu ”c” u plodu **56 %** **44 %** cca **44** plodů není ohroženo hemolytickou nemocí

management těhotenství s diagnostikovanou aloimunizací těhotné ženy erytrocytárním antigenem ”C”
(přítomny aloprotilátky anti-C)
incidence aloprotilátky anti-C u těhotných žen **0,1 %** cca **100** těhotných žen ročně v České republice
pravděpodobnost přítomnosti antigenu ”C” u plodu **44 %** **56 %** cca **56** plodů není ohroženo hemolytickou nemocí

Schéma č. 59

Klinický význam neinvazivního stanovení RHCE genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN

V České republice je u všech těhotných žen v I. trimestru prováděn screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek. Klinicky významná aloprotilátka anti-C je diagnostikována u cca **0,1 %** žen (v ČR ročně **100** žen), cca **56 %** plodů (**56** plodů ročně) však nemá přítomen komplementární antigen a tudíž nejsou ohroženy rozvojem HDFN. Rovněž klinicky významná aloprotilátka anti-c je diagnostikována u cca **0,1 %** žen (v ČR ročně **100** žen) a cca **44 %** plodů (**44** plodů ročně) nemá přítomen komplementární antigen. Přítomnost komplementárního antigenu lze vyšetřit neinvazivně stanovením RHCE genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy.

HDFN (Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn) - Hemolytická nemoc plodu a novorozence

Upraveno podle: Kratochvilová T., Holusková I., Durdová V., Stražilová P., Lubušský M. Klinický význam neinvazivního stanovení RHD a RHCE genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence. Postgrad. Med. 2016, 18 (4), s. 362-369.

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHCE* genotypu plodu u *Rhc* aloimunizovaných těhotných žen zobrazuje schéma č. 60.

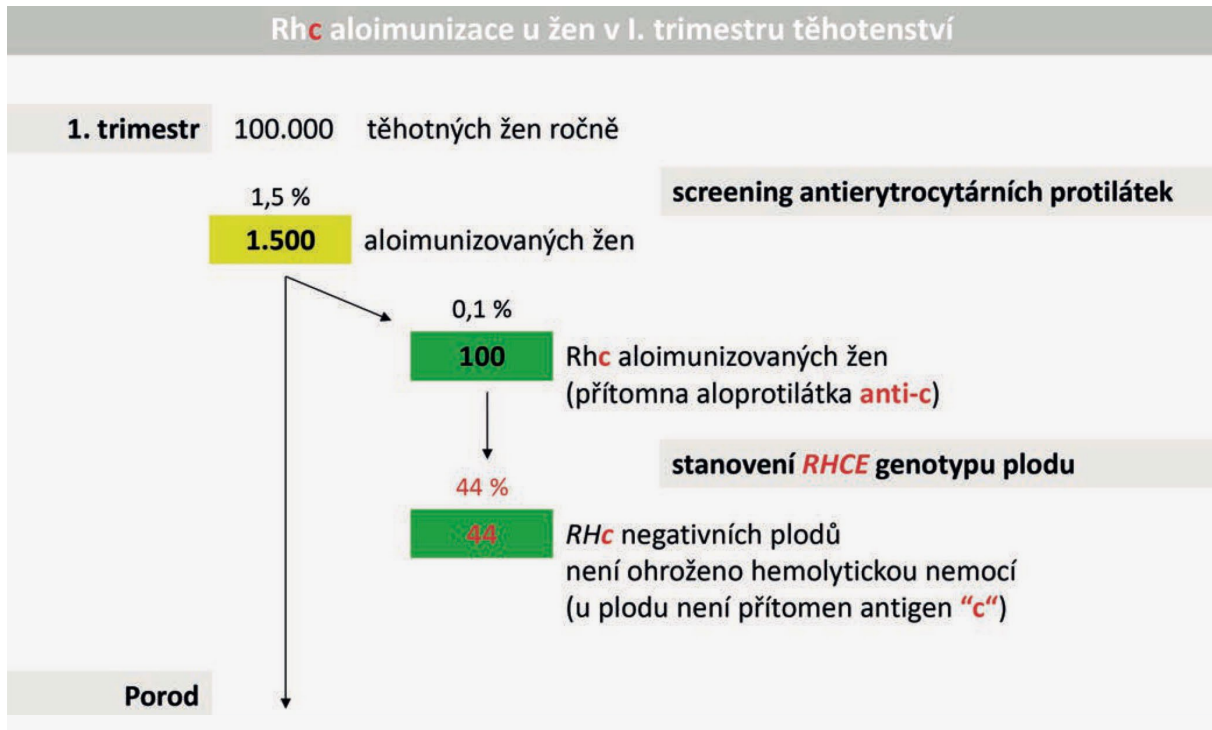


Schéma č. 60

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHCE* genotypu plodu u *Rhc* aloimunizovaných těhotných žen

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHCE* genotypu plodu u RhC aloimunizovaných těhotných žen zobrazuje schéma č. 61.

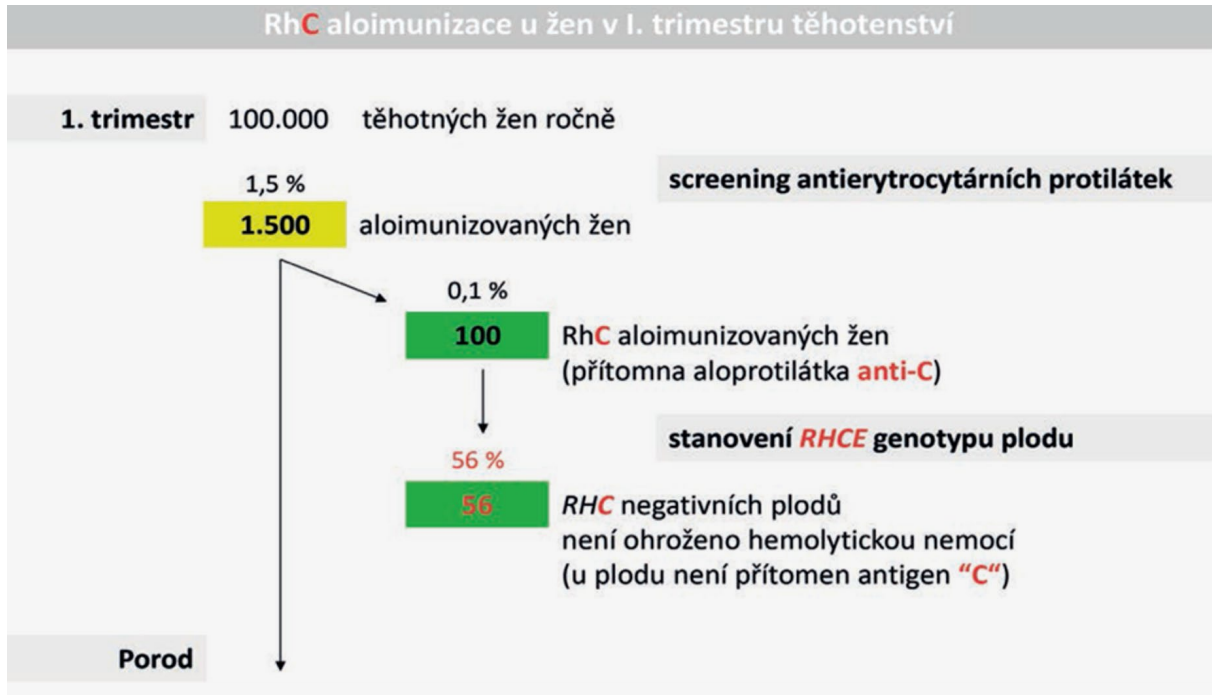


Schéma č. 61

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHCE* genotypu plodu u RhC aloimunizovaných těhotných žen

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHCE* genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN zobrazuje schéma č. 62.

Rh systém (ISBT 004)
systém Rh je tvořen více než 50 antigeny
k nejvýznamnějším antigenům Rh systému patří:

”D“
”C“, ”C“, ”e“, ”E“

fenotyp		genotyp		aloprotilátka	
antigen	%	alely	%	anti-e	anti-E
”e“	70	e/e	70		ANO
”e“+”E“	30	e/E	28		
”E“		E/E	2	ANO	

na povrchu erytrocytů jsou přítomny antigeny ”e“ a/nebo ”E“
alely e a E jsou kodominantní

Aloprotilátku anti-e si může vytvořit pouze Rhe negativní žena po kontaktu s Rhe pozitivními erytrocyty (krevní transfúze, fetomater-nální hemoragie), plod může být mateřskou aloprotilátkou ohrožen hemolytickou nemocí, pokud je Rhe pozitivní (incidence **Rhe pozitiv-ních plodů** u Rhe negativních žen je **1,7 %**).

Aloprotilátku anti-E si může vytvořit pouze RhE negativní žena po kontaktu s RhE pozitivními erytrocyty (krevní transfúze, fetomater-nální hemoragie), plod může být mateřskou aloprotilátkou ohrožen hemolytickou nemocí, pokud je RhE pozitivní (incidence **Rhe pozi-tivních plodů** u RhE negativních žen je **11,2 %**).

management těhotenství s diagnostikovanou aloimunizací těhotné ženy erytrocytárním antigenem ”e“
(přítomny aloprotilátky anti-e)
incidence aloprotilátky anti-e u těhotných žen **0,0 %** cca **20** těhotných žen ročně v České republice
pravděpodobnost přítomnosti antigenu ”e“ u plodu **84 %** **16 %** cca **3** plody nejsou ohroženy hemolytickou nemocí

management těhotenství s diagnostikovanou aloimunizací těhotné ženy erytrocytárním antigenem ”E“
(přítomny aloprotilátky anti-E)
incidence aloprotilátky anti-E u těhotných žen **0,6 %** cca **600** těhotných žen ročně v České republice
pravděpodobnost přítomnosti antigenu ”E“ u plodu **16 %** **84 %** cca **504** plodů není ohroženo hemolytickou nemocí

Schéma č. 62

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHCE* genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN

V České republice je u všech těhotných žen v I. trimestru prováděn screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek. Klinicky významná aloprotilátka anti-E je diagnostikována nejčastěji, u cca **0,6 %** žen (v ČR ročně **600** žen), může však vznikat i přirozeně bez erytrocytárního antigenního podnětu, takto vzniklá protilátka není aloprotilátkou a je otázkou zda vůbec může způsobit rozvoj HDFN. Navíc, cca 84 % plodů (**504** plody ročně) nemají přítomen komplementární antigen a tudíž nejsou ohroženy rozvojem HDFN. Přítomnost komplementárního antigenu lze vyšetřit neinvazivně stanovením *RHCE* genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy.

Naproti tomu klinicky významná aloprotilátka anti-e je diagnostikována jen u cca 0,02 % žen (v ČR ročně 20 žen) a komplementární antigen je přítomen u většiny plodů, u cca 84 % plodů (17 plodů ročně). Vyšetření přítomnosti komplementárního antigenu neinvazivně stanovením *RHCE* genotypu plodu tudíž nemá klinický význam v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN.

HDFN (hemolytic disease of the fetus and newborn) - Hemolytická nemoc plodu a novorozence

Upraveno podle: Kratochvílová T., Holusková I., Durdová V., Stražilová P., Lubušský M. Klinický význam neinvazivního stanovení RHD a RHCE genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence. Postgrad. Med. 2016, 18 (4), s. 362-369.

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHCE* genotypu plodu u RhE aloimunizovaných těhotných žen zobrazuje schéma č. 63.

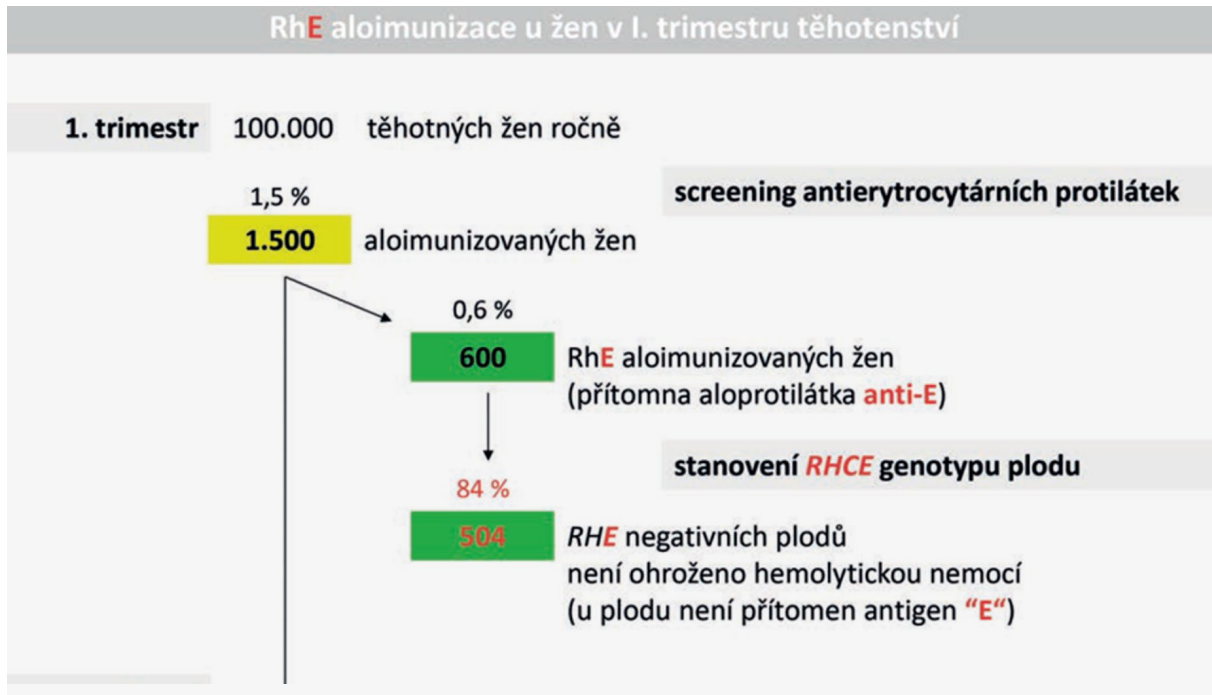


Schéma č. 63

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHCE* genotypu plodu u RhE aloimunizovaných těhotných žen

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHCE* genotypu plodu u Rhe aloimunizovaných těhotných žen zobrazuje schéma č. 64.

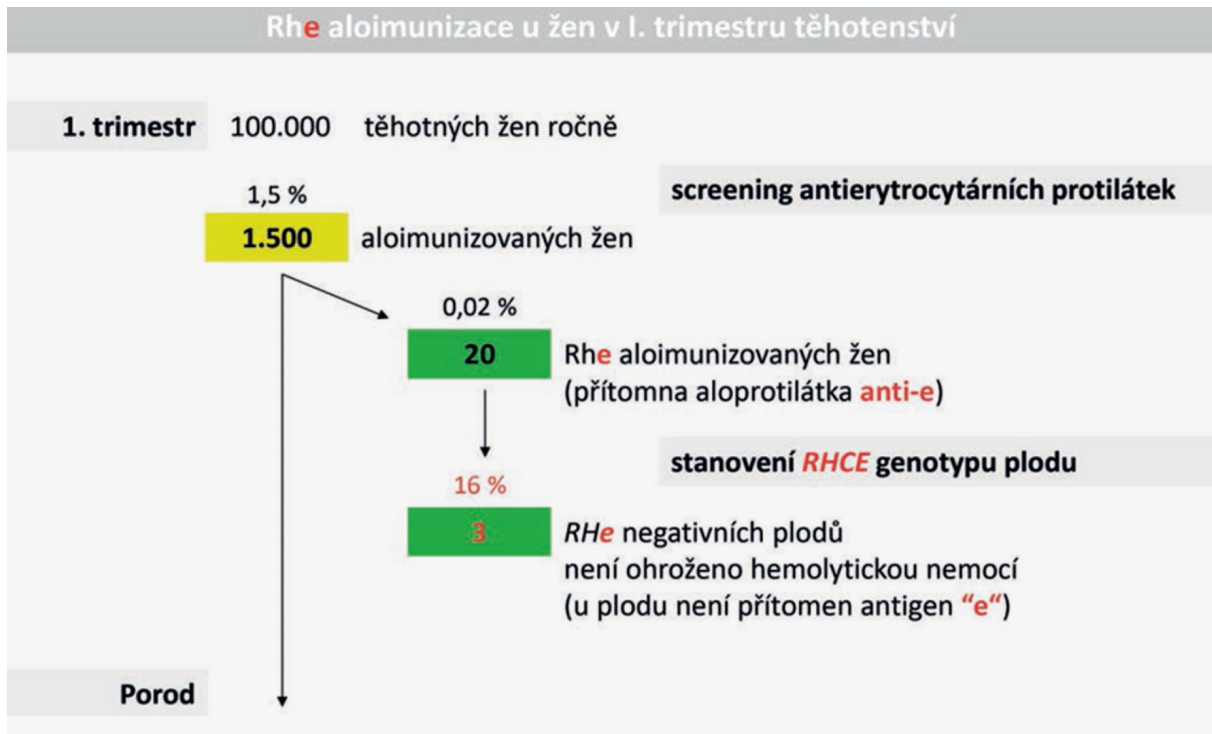


Schéma č. 64

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHCE* genotypu plodu u Rhe aloimunizovaných těhotných žen

Klinický význam neinvazivního stanovení *KEL* genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN zobrazuje schéma č. 65.

KELL systém (ISBT 006)
systém KELL je tvořen 27 antigeny
každý z nich je označen jménem, písmennou zkratkou a číslem
"Kell", "K", "KEL1"
"Cellano", "k", "KEL2"

fenotyp		genotyp		aloprotilátka	
antigen	%	alely	%	anti-K	anti-k
"K"	10	K/K	0,2		ANO
"K" + "k"		K/k	9,8		
"k"	90	k/k	90,0	ANO	

na povrchu erytrocytů jsou přítomny antigeny "K" a/nebo "k"
alely *K* a *k* jsou konkomitanti

Aloprotilátku anti-K si může vytvořit pouze Kell (K) negativní žena po kontaktu s Kell (K) pozitivními erytrocyty (krevní transfúze, fetomaternální hemoragie); plod může být mateřskou aloprotilátkou ohrožen hemolytickou nemocí, pokud je Kell (K) pozitivní (incidence **Kell (K) pozitivních plodů** u Kell (K) negativních žen jen **4,59 %**).

Aloprotilátku anti-k si může vytvořit pouze Cellano (k) negativní žena po kontaktu s Cellano (k) pozitivními erytrocyty (krevní transfúze, fetomaternální hemoragie); plod může být mateřskou aloprotilátkou ohrožen hemolytickou nemocí, pokud je Cellano (k) pozitivní (incidence **Cellano (k) pozitivních plodů** u Cellano (k) negativních žen jen **0,19 %**).

management těhotenství s diagnostikovanou aloimunizací těhotné ženy erytrocytárním antigenem "K"
(přítomny aloprotilátky anti-K)
incidence aloprotilátky anti-K u těhotných žen **0,1 %** cca **100** těhotných žen ročně v České republice
pravděpodobnost přítomnosti antigenu "K" u plodu **5,1 %** **94,9 %** cca **95** plodů není ohroženo hemolytickou nemocí

management těhotenství s diagnostikovanou aloimunizací těhotné ženy s erytrocytárním antigenem "k"
(přítomny aloprotilátky anti-k)
incidence aloprotilátky anti-k u těhotných žen **0,0 %** cca **10** těhotných žen ročně v České republice
pravděpodobnost přítomnosti antigenu "k" u plodu **94,9 %** **5,1 %** cca **1** plod není ohrožen hemolytickou nemocí

Schéma č. 65

Klinický význam neinvazivního stanovení *KEL* genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN

V České republice je u všech těhotných žen v I. trimestru prováděn screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek. Klinicky významná aloprotilátka anti-K (Kell, KEL1) je diagnostikována u cca **0,1 %** žen (v ČR ročně **100** žen). Plod je však ohrožen rozvojem hemolytické nemoci pouze v případě, že má na povrchu svých erytrocytů přítomen komplementární antigen, jedná se o cca 5 % plodů (5 plodů ročně), naopak 95 % plodů (**95** plodů ročně) komplementární antigen přítomen nemá a tudíž nejsou ohroženy rozvojem HDFN. Přítomnost komplementárního antigenu lze vyšetřit neinvazivně stanovením *KEL* genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy.

Naproti tomu klinicky významná aloprotilátka anti-k (Cellano, KEL2) je diagnostikována jen u cca 0,01 % žen (v ČR ročně 10 žen) a komplementární antigen je přítomen u většiny plodů, u cca 95 % plodů (9 plodů ročně). Vyšetření přítomnosti komplementárního antigenu neinvazivně stanovením *KEL* genotypu plodu tudíž nemá klinický význam v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN.

HDFN (hemolytic disease of the fetus and newborn) - Hemolytická nemoc plodu a novorozence

*Upraveno podle: Durdová V., Holusková I., Kratochvílová T., Stražilová P., Lubušský M. Klinický význam neinvazivního stanovení *KEL* genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence. Postgrad. Med. 2016, 18 (4), s. 358-361.*

Klinický význam neinvazivního stanovení *KEL* genotypu plodu u *KEL1* aloimunizovaných těhotných žen zobrazuje schéma č. 66.

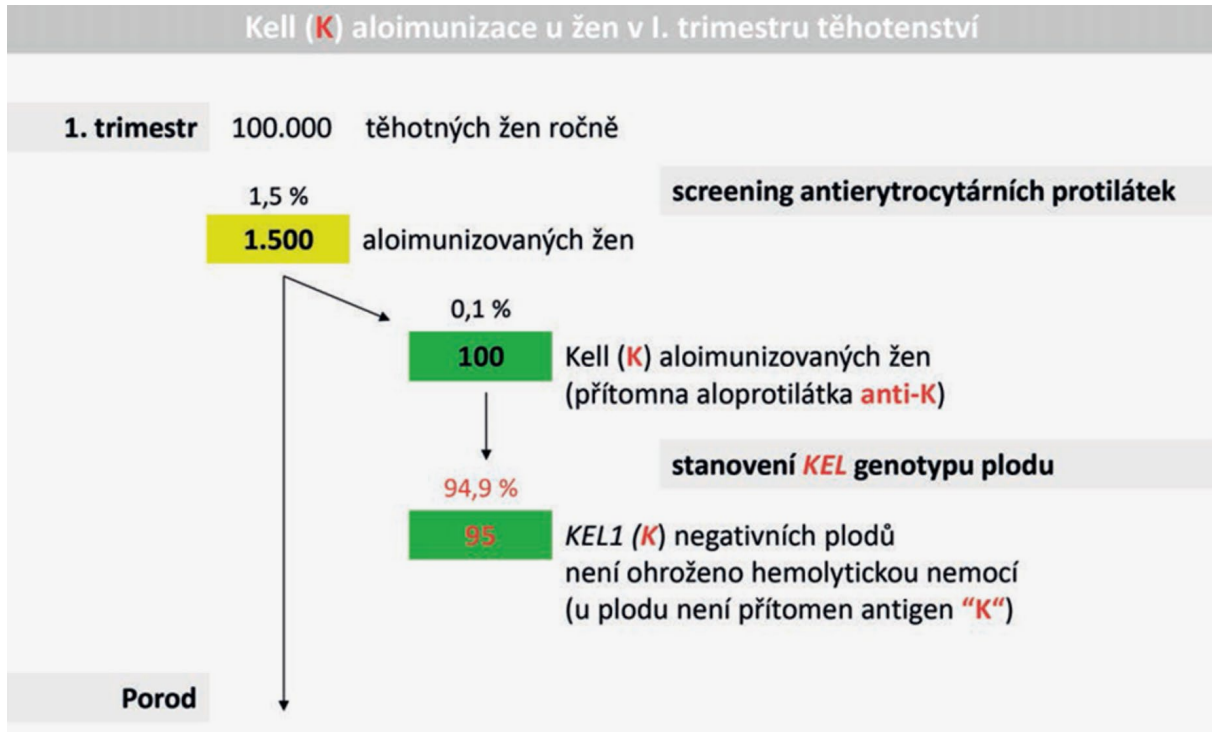


Schéma č. 66

Klinický význam neinvazivního stanovení *KEL* genotypu plodu u *KEL1* aloimunizovaných těhotných žen

Klinický význam neinvazivního stanovení *KEL* genotypu plodu u *KEL2* aloimunizovaných těhotných žen zobrazuje schéma č. 67.

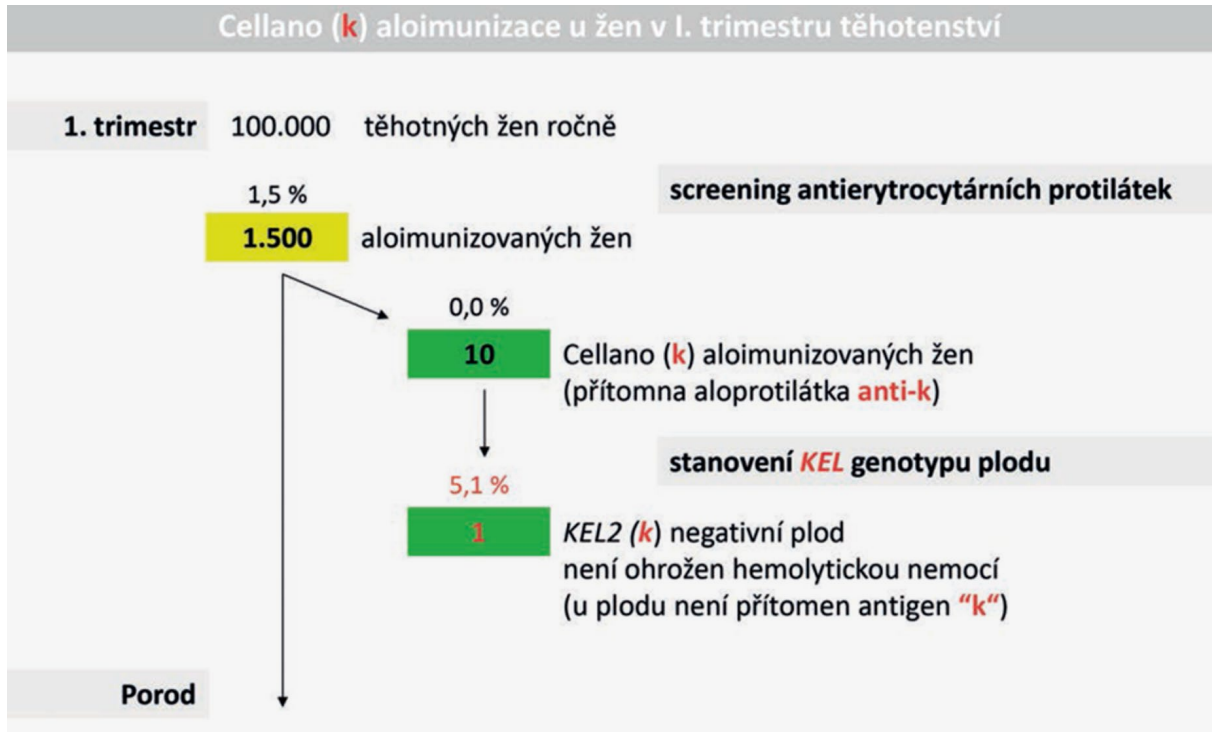


Schéma č. 67

Klinický význam neinvazivního stanovení *KEL* genotypu plodu u *KEL2* aloimunizovaných těhotných žen

MCA-PSV při anémii plodu zobrazuje schéma č. 68.

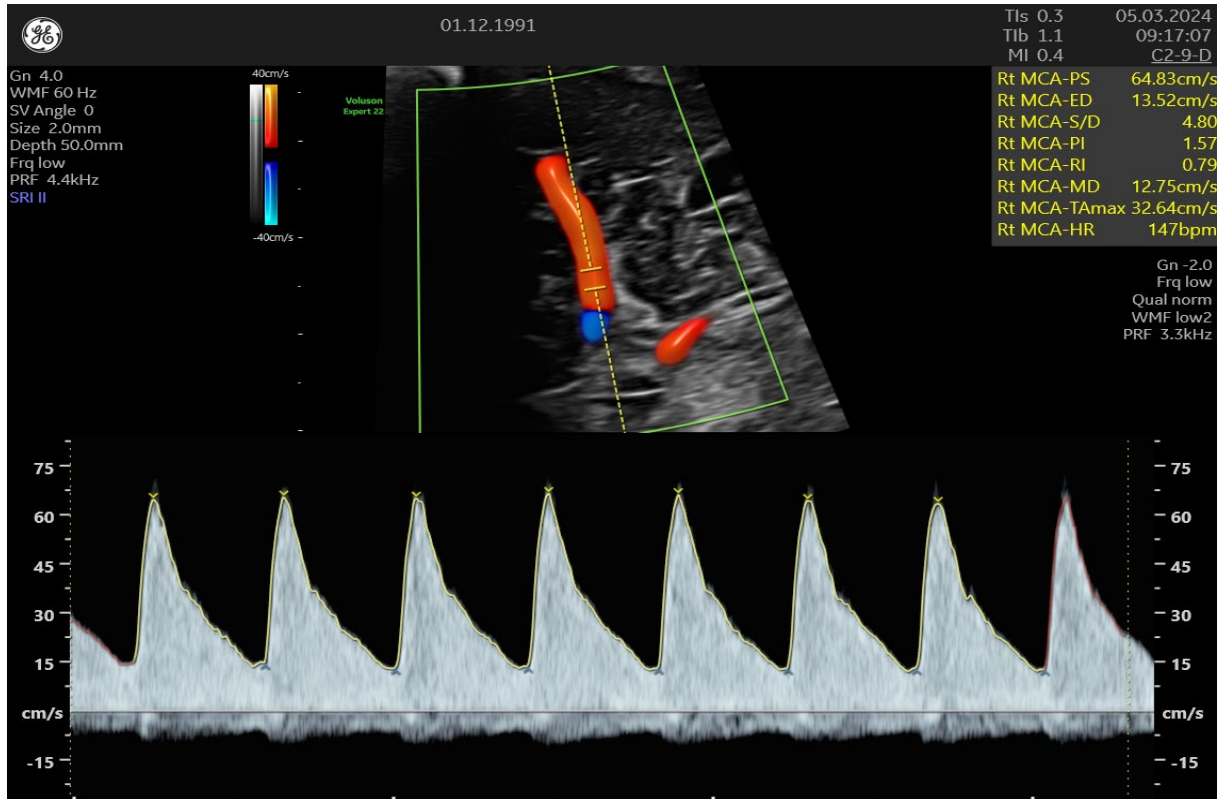


Schéma č. 68

MCA-PSV při anémii plodu

20. týden délky trvání těhotenství (gestační stáří), MCA-PSV = 65 cm/s (2,5 MoM)

MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) - maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media

Trikuspidální regurgitace a reverzní A-vlna ve venózním duktu při anémii plodu zobrazuje schéma č. 69a-d.

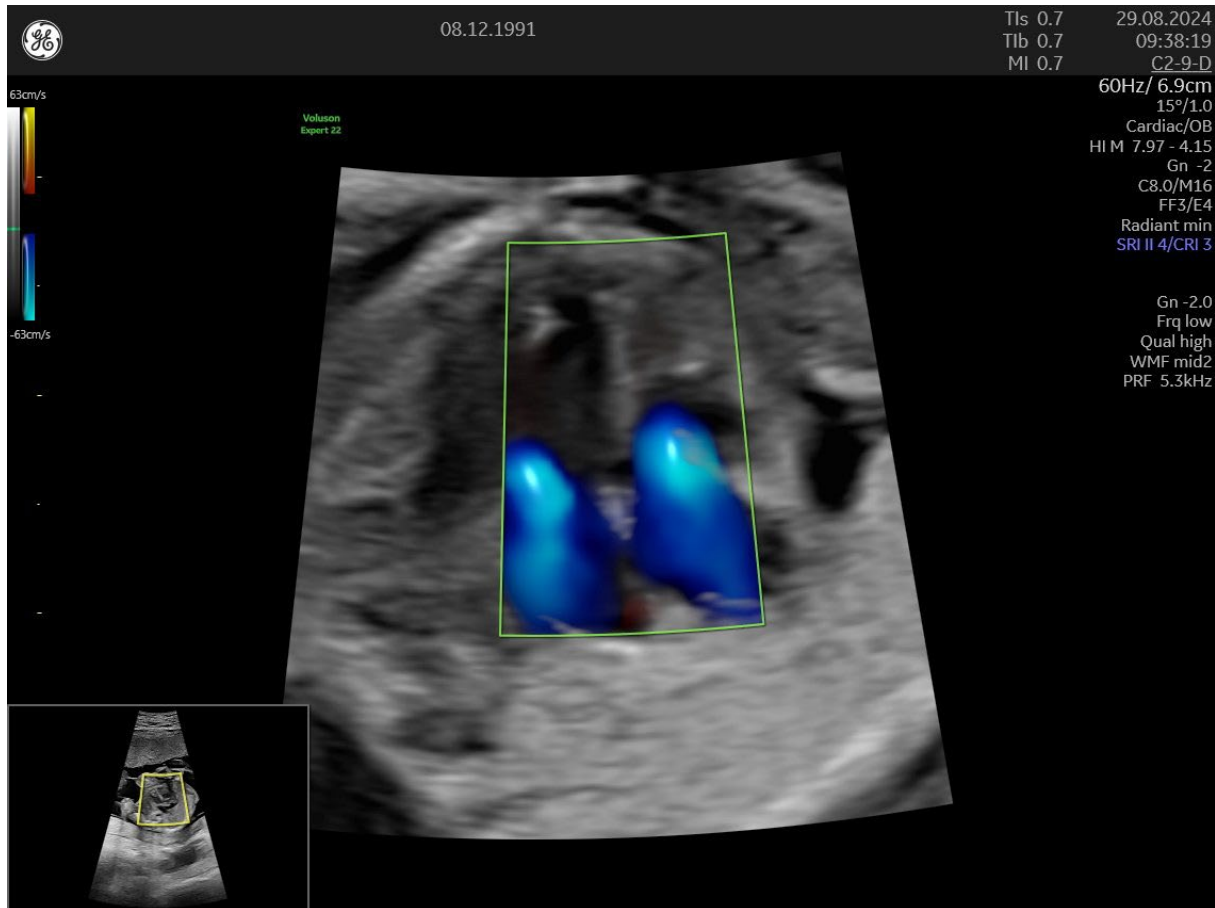


Schéma č. 69a

Trikuspidální regurgitace a reverzní A-vlna ve venózním duktu při anémii plodu

20. týden délky trvání těhotenství (gestační stáří)

Trikuspidální regurgitace a reverzní A-vlna ve venózním duktu při anémii plodu zobrazuje schéma č. 69a-d.

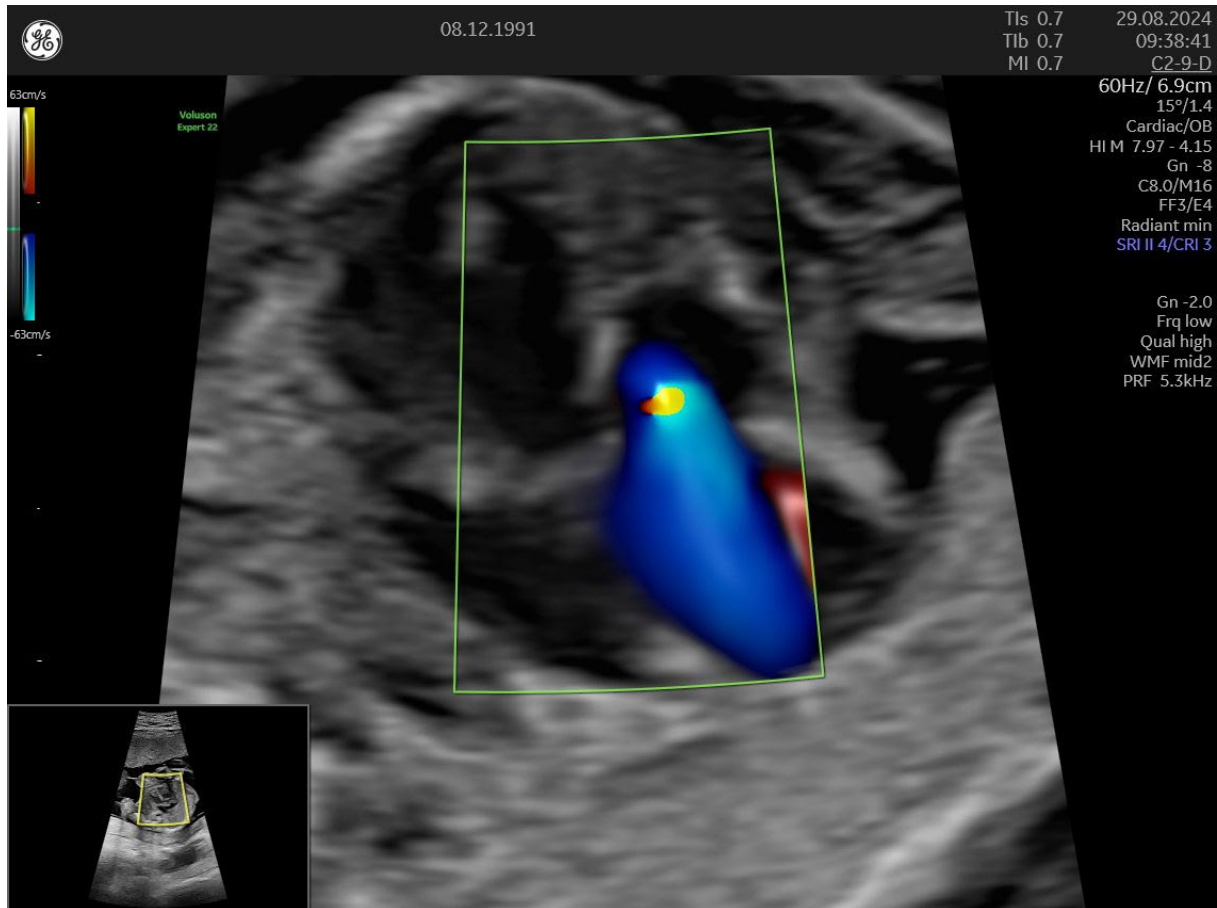


Schéma č. 69b

Trikuspidální regurgitace a reverzní A-vlna ve venózním duktu při anémii plodu

20. týden délky trvání těhotenství (gestační stáří)

Trikuspidální regurgitace a reverzní A-vlna ve venózním duktu při anémii plodu zobrazuje schéma č. 69a-d.

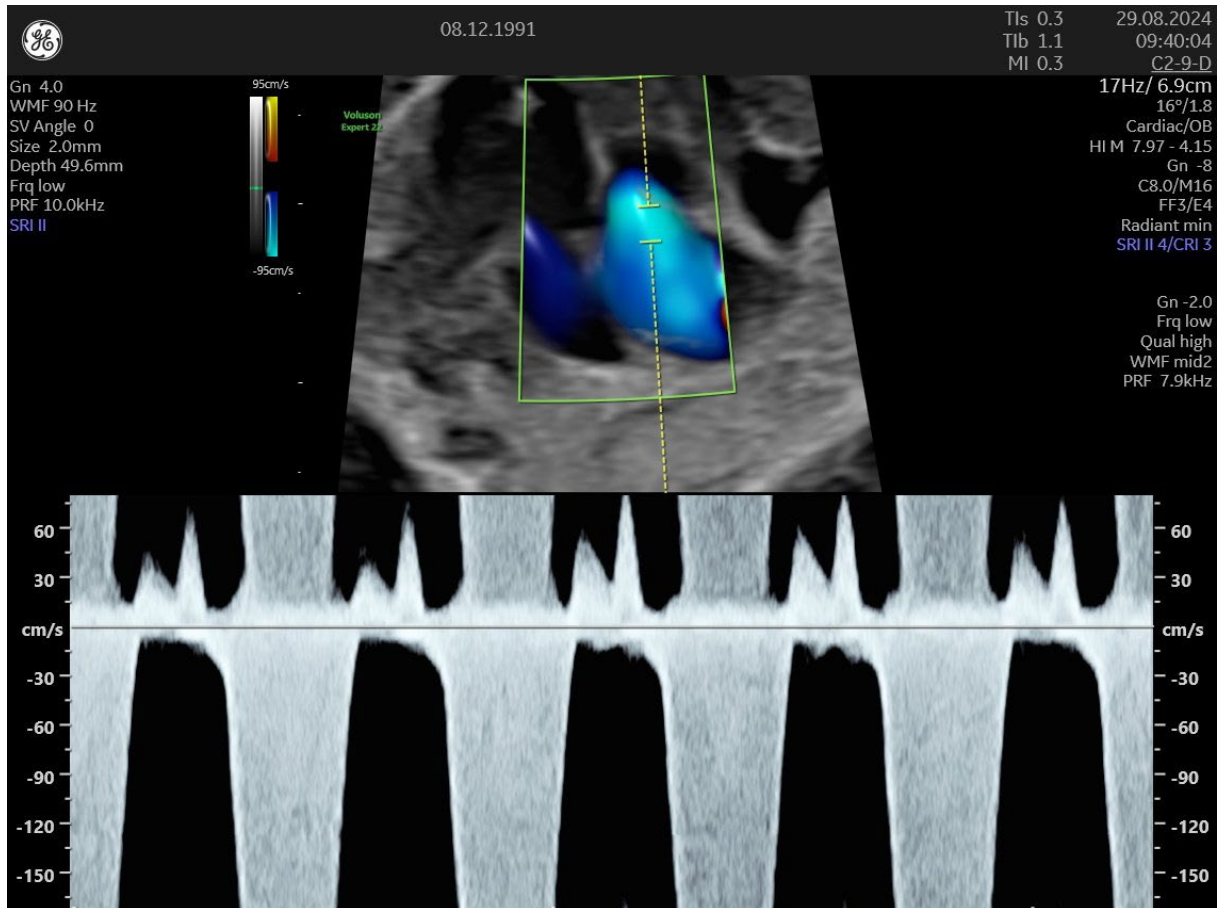


Schéma č. 69c

Trikuspidální regurgitace a reverzní A-vlna ve venózním duktu při anémii plodu

20. týden délky trvání těhotenství (gestační stáří)

Trikuspidální regurgitace a reverzní A-vlna ve venózním duktu při anémii plodu zobrazuje schéma č. 69a-d.

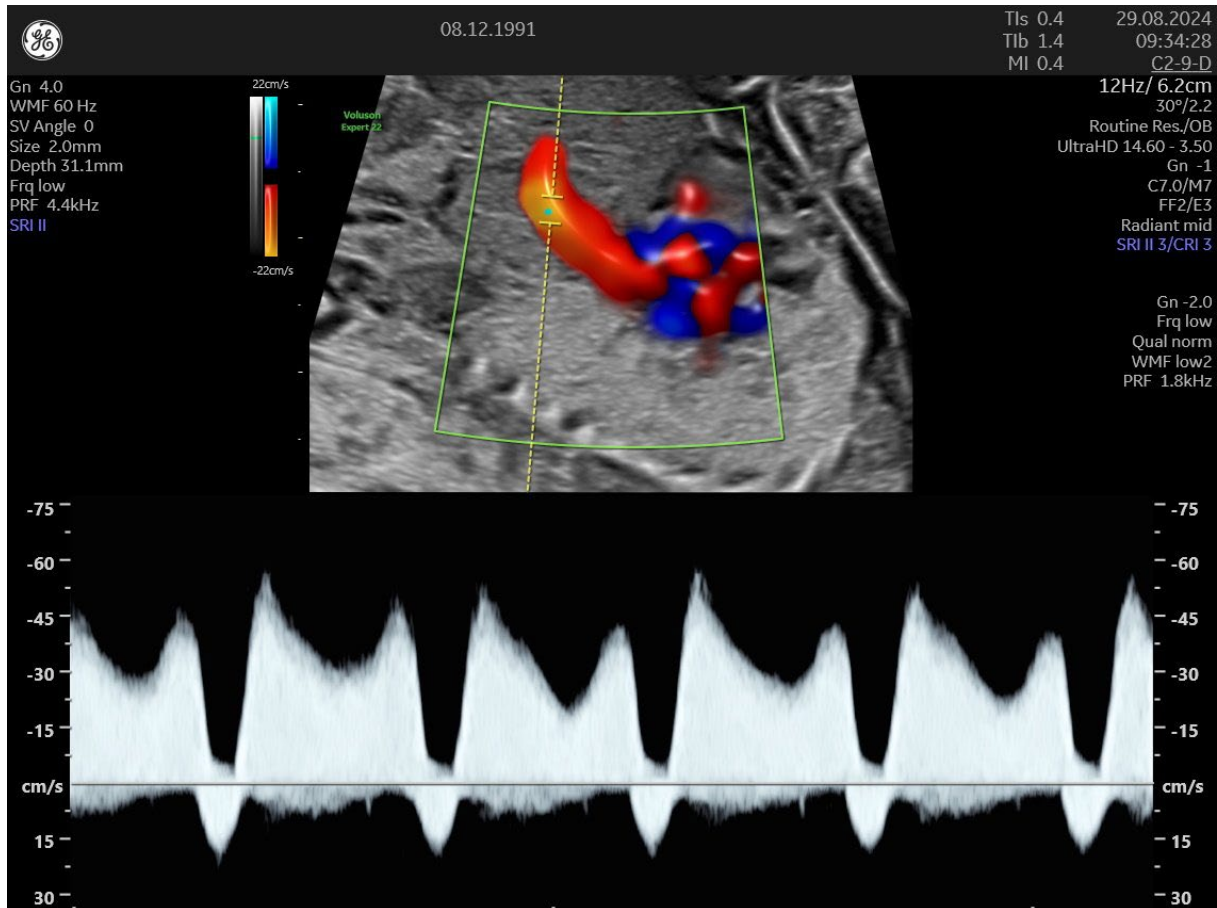


Schéma č. 69d

Trikuspidální regurgitace a reverzní A-vlna ve venózním duktu při anémii plodu

20. týden délky trvání těhotenství (gestační stáří)

Hydrops plodu při ultrazvukovém vyšetření zobrazuje schéma č. 70a-c.

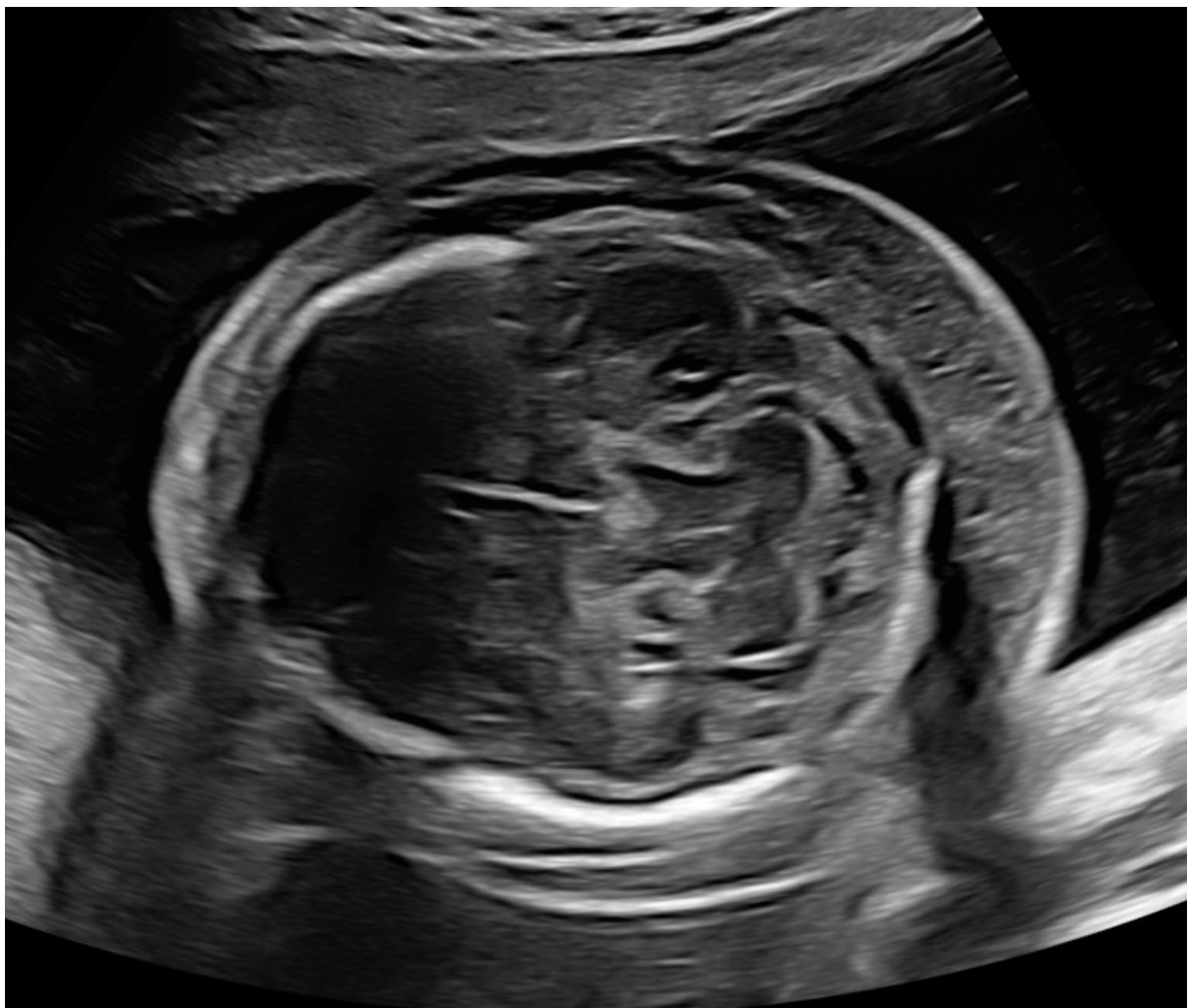


Schéma č. 70a

Hydrops plodu při ultrazvukovém vyšetření — hlava plodu

20. týden délky trvání těhotenství (gestační stáří)

Hydrops plodu při ultrazvukovém vyšetření zobrazuje schéma č. 70a-c.

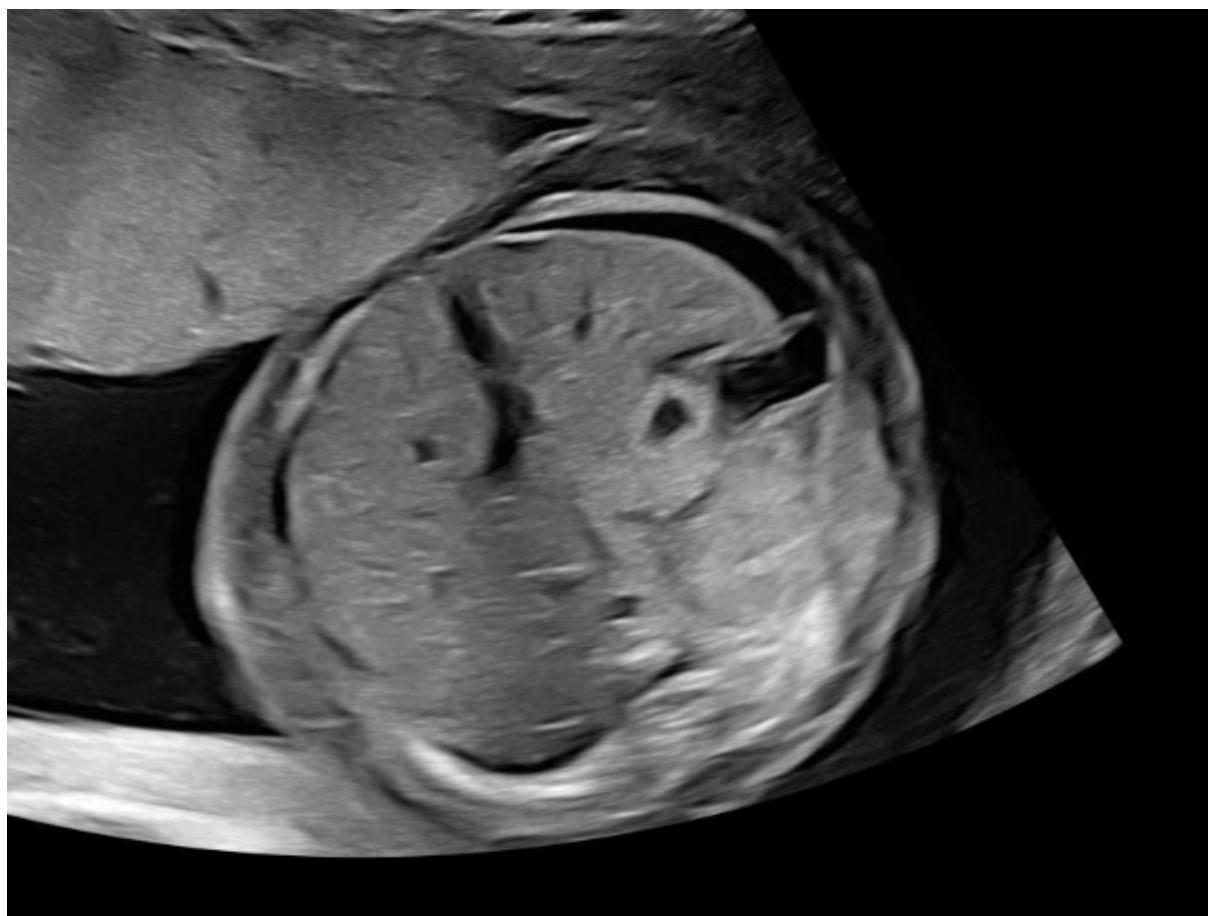


Schéma č. 70b

Hydrops plodu při ultrazvukovém vyšetření — břicho plodu

20. týden délky trvání těhotenství (gestační stáří)

Hydrops plodu při ultrazukovém vyšetření zobrazuje schéma č. 70a-c.



Schéma č. 70c

Hydrops plodu při ultrazukovém vyšetření — trup plodu

20. týden délky trvání těhotenství (gestační stáří)

Kazuistiku těhotenství s rizikem rozvoje HDFN zobrazuje schéma č. 71.

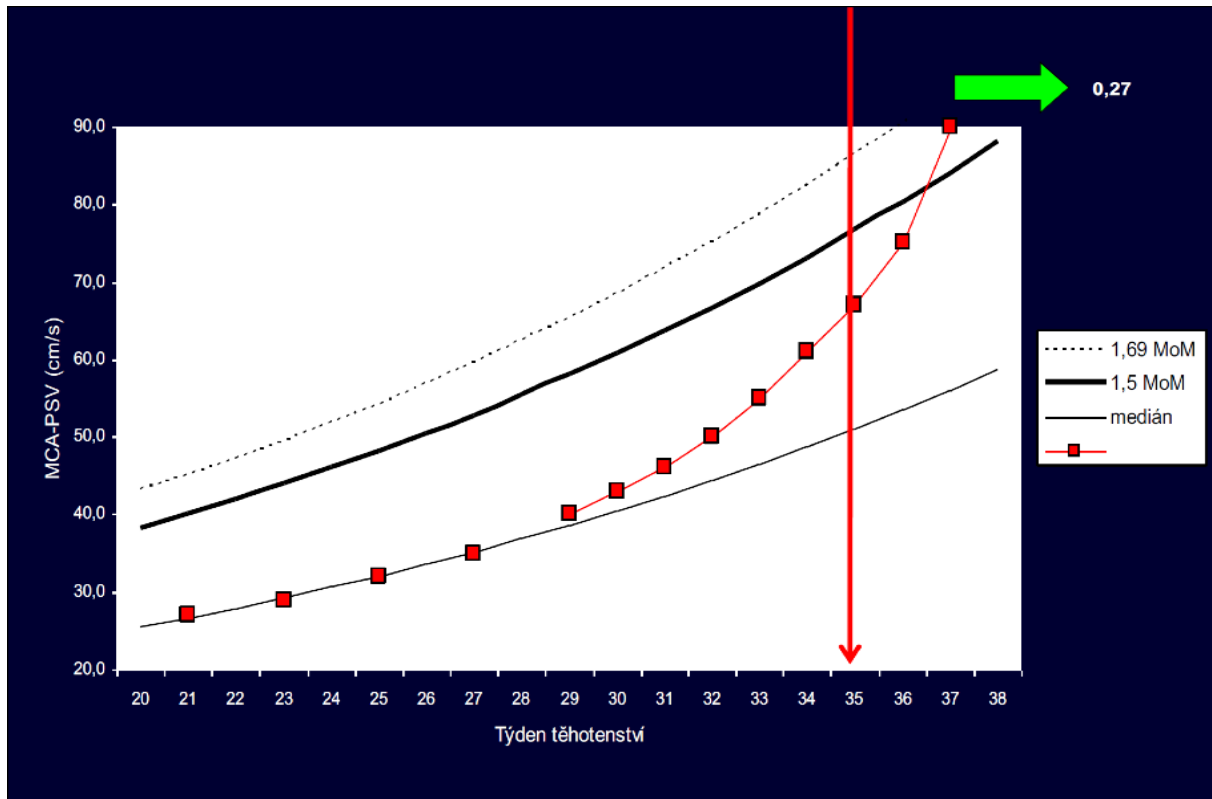


Schéma č. 71

Těhotenství s rizikem rozvoje HDFN

U těhotné ženy byly diagnostikovány preexistující klinicky významné anterytrocytární aloprotilátky anti-D a anti-C („anti-G“), u plodu/novorozence byly přítomny komplementární antigeny "D" i "C".

Od 30. týdne těhotenství postupně narůstající hodnota MCA-PSV u plodu. Ve 37. týdnu, při hodnotách MCA-PSV >1,5 MoM bylo indikováno ukončení těhotenství císařským řezem. Po porodu u plodu diagnostikována anémie s hodnotou hematokritu 0,27, provedena 2x výměnná transfuze, 3x doplňující transfuze. Provedení kordocentézy a podání doplňující IUTRF je indikováno do 35. týdne.

HDFN (hemolytic disease of the fetus and newborn) - Hemolytická nemoc plodu a novorozence; IUTRF (intrauterine transfusion) - nitroděložní transfuze; MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) - maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media; MoM (multiple of median) — násobek mediánu

Kazuistiku těhotenství s rizikem rozvoje HDFN zobrazuje schéma č. 72.

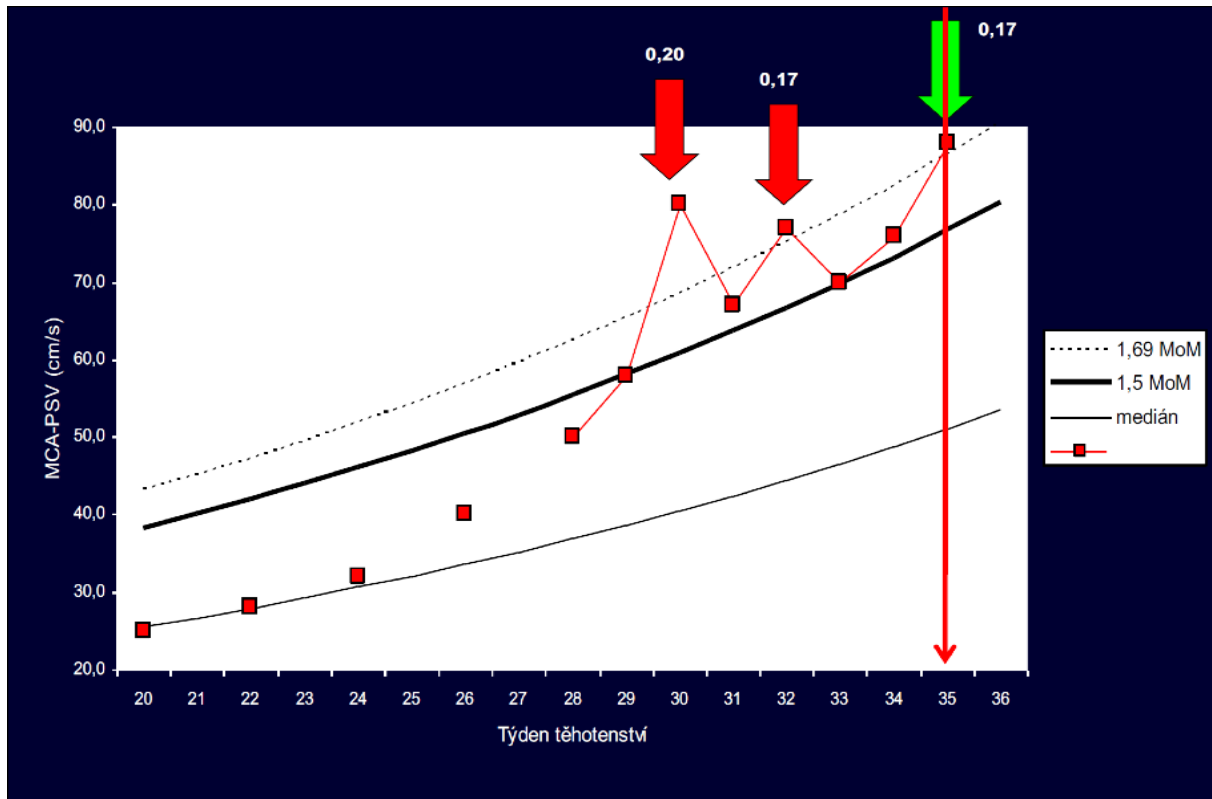


Schéma č. 72

Těhotenství s rizikem rozvoje HDFN

U těhotné ženy byly diagnostikovány preexistující klinicky významné anterytrocytární aloprotilátky anti-D a anti-C („anti-G“), u plodu/novorozence byly přítomny komplementární antigeny "D" i "C".

Od 26. týdne těhotenství postupně narůstající hodnota MCA-PSV u plodu. Ve 30. a 32. týdnu bylo na základě MCA-PSV indikováno provedení kordocentézy a vzhledem ke zjištěným hodnotám hematokritu 0,20 a 0,17 bylo nutné podat IUTRF. V obou případech byl po podání IUTRF zaznamenán pokles MCA-PSV. Ve 36. týdnu, při hodnotách MCA-PSV >1,69 MoM bylo indikováno ukončení těhotenství císařským řezem. Po porodu u plodu diagnostikována anémie s hodnotou hematokritu 0,17. Provedení kordocentézy a podání doplňující IUTRF je indikováno do 35. týdne.

HDFN (hemolytic disease of the fetus and newborn) - Hemolytická nemoc plodu a novorozence; IUTRF (intrauterine transfusion) - nitroděložní transfuze; MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) — maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media; MoM (multiple of median) — násobek mediánu

Literatura / použitá literatura / odkazy

Publikace

1. Lubušký M., Procházka M., Šantavý J., Míčková I., Machač Š., Kantor L. Přínos dopplerovského vyšetření pro těhotenství s rizikem alloimunní anémie plodu. *Čes. Gynek.*, 2005, 70 (1), s. 27-29. (Contribution of Doppler Examination in Pregnancy at Risk of Alloimmune Fetus Anemia)
2. Lubušký M., Procházka M., Šantavý J., Míčková I., Kantor L. Aktuální management těhotenství s rizikem rozvoje anémie plodu. *Čes. Gynek.*, 2006, 71 (4), s. 272-280. (Actual management of pregnancies at risk for fetal anemia)
3. Bohmová J., Vodička R., Lubušký M., Studničková M., Holusková I., Vrtěl R., Kratochvílová R., Frydrychová M., Krejčíříková E., Filipová H. Stanovení RHD genotypu plodu z plazmy periferní krve těhotné ženy a posouzení citlivosti nových diagnostických postupů pro zavedení do klinické praxe. *Čes. Gynek.*, 2013, 78 (1), s. 32-40. (RHD genotyping from cell-free fetal DNA circulating in pregnant women peripheral blood and sensitivity assessment of innovated diagnostic approaches for introduction into the clinical practice)
4. Simetka O., Petros M., Lubusky M., Liska M., Dolezalkova E., Matura D., Wiedermannova H., Prohazka M. Changes in middle cerebral artery velocimetry of fetuses diagnosed postnatally with mild or moderate hemolytic disease. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2014, 93 (10), p. 1059-1064. (IF-2,426)
5. Bohmova J., Vodicka R., Lubusky M., Holuskova I., Studnickova M., Kratochvilova R., Krejcirikova M., Janikova M., Durdova V., Kratochvilova T., Filipova H., Dusek L., Dhaifalah I., Vomackova K., Kacerovsky M., Vrtel R. Clinical potential of effective non-invasive exclusion of KEL1 positive fetuses in KEL1 negative pregnant women. *Fetal Diagn. Ther.*, 2016, 40 (1), p. 48-53. (IF-2,699)
6. Klásková E., Lubušký M. Ulltrazvukové vyšetření srdce plodu. *Postgrad. Med.*, 2016, 18 (4), s. 345-351. (Ultrasound examination of the fetal heart)
7. Lubušký M., Holusková I., Procházka M., Hálek J., Klásková E. Management těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence. *Postgrad. Med.* 2016, 18 (4), s. 352-357. (Management of pregnancies at risk of hemolytic disease of the fetus and newborn)
8. Durdová V., Holusková I., Kratochvílová T., Strašilová P., Lubušký M. Klinický význam neinvasivního stanovení KEL genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence. *Postgrad. Med.* 2016, 18 (4), s. 358-361. (The clinical significance of the non-invasive fetal KEL genotype assessment in the management of pregnancies at risk of hemolytic disease of the fetus and newborn)
9. Kratochvílová T., Holusková I., Durdová V., Strašilová P., Lubušký M. Klinický význam neinvasivního stanovení RHD a RHCE genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence. *Postgrad. Med.* 2016, 18 (4), s. 362-369. (The clinical

significance of the non-invasive fetal RHD and RHCE genotype assessment in the management of pregnancies at risk of hemolytic disease of the fetus and newborn)

10. Lubušký M., Holusková I., Procházka M., Hálek J., Klásková E. Management těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence – Doporučený postup ČGPS ČLS JEP. Čes. Gynek., 2017, 82 (1), s. 82-84.
11. Kratochvílová T., Böhmová J., Durdová V., Vodička R., Holusková I., Langová K., Lubušký M. Screening RHD genotypu plodu u RhD negativních žen. Čes. Gynek., 2020, 85 (3), s. 156-163. (Screening of RHD fetal genotype in RhD negative women)
12. Durdová V., Böhmová J., Kratochvílová T., Vodička R., Holusková I., Langová K., Lubušký M. Efektivita stanovení KEL a RHCE genotypu plodu u aloimunizovaných žen minisekvenací. Čes. Gynek., 2020, 85 (3), s. 164-173. (The effectiveness of KEL and RHCE fetal genotype assessment in alloimmunized women by minisequencing)
13. Bohmova J., Lubusky M., Holuskova I., Studnickova M., Kratochvilova R., Krejcirikova E., Durdova V., Kratochvilova T., Dusek L., Prochazka M., Vodicka R. Two reliable methodical approaches for non-invasive RHD genotyping of a fetus from maternal plasma. Diagnostics, 2020, 10 (8), Article Number: 564. (IF-3,706)
14. Lubušký M., Kacerovský M., Pařízek A., Dvořák V., Jankůj M., Šmehlík D. Metodika organizace KOMPLEXNÍ PÉČE O TĚHOTNOU ŽENU v České republice. Gyn. Por., 2021, 5 (2), s. 68-75.
15. Lubušký M., Durdová V., Kratochvílová T., Maděrková Tozzi M., Campsie K., Šinská A., Hostinská E., Studničková M., Černoouzová R., Knápek M., Kabátek Z., Jankůj M., Dušek L., Jírová J., Pilka R. Zaevidování těhotné ženy do porodnice (optimálně ve 36.-37. týdnu) ve Fakultní nemocnici Olomouc v roce 2022. Ceska Gynekol., 2023, 88(4), s. 242-252. (Registration of a pregnant woman in the maternity hospital (optimally at 36th-37th weeks) at the Olomouc University Hospital in 2022) (IF-0,5)

Publikované abstrakty

1. Petros M., Liska M., Matura D., Kordos P., Simetka O., Lubusky M. Prediction of moderate fetal anemia risk by longitudinal assessments of middle cerebral artery peak systolic velocity. 20th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Prague, 10.-14.10.2010, poster. ABSTRACT (Ultrasound Obstet. Gynecol., 2010, 36 (Suppl. 1), p. 123, ISSN 0960-7692)
2. Pětroš M., Liška M., Matura D., Widermannova H., Lubusky M. Longitudinal changes in middle cerebral artery Doppler in fetuses requiring postnatal therapy of haemolytic disease. 21st World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Los Angeles, USA, 18.-22.9.2011, oral poster. ABSTRACT (Ultrasound Obstet. Gynecol., 2011, 38 (Suppl. 1), p. 158, ISSN 0960-7692)
3. Bohmova J., Vodicka R., Lubusky M., Kratochvilova R., Vrtel R., Studnickova M., Kvapilova M. Optimization and validation of RHD and KELL genotyping for non-invasive prenatal diagnos-

- tics. *European Human Genetics Conference, Nurnberk, Germany, 23.-26.6.2012, poster. ABSTRACT (Eur J Hum Genet, 2012, 20 (Suppl. 1), p. 145, ISSN 1018-4813)*
4. Bohmova J., Vodicka R., Lubusky M., Holuskova I., Studnickova M., Kratochvilova R., Krejcirikova E., Janikova M., Dhaifalah I. *Noninvasive prenatal KEL genotyping using TaqMan Real time PCR and by capillary electrophoresis minisequencing. European Human Genetics Conference, Milan, Italy, 31.5.-3.6.2014, poster. ABSTRACT (Eur J Hum Genet, 2014, 22 (Suppl. 1), p. 63, ISSN 1018-4813)*
 5. Simetka O., Petros M., Lubusky M., Liska M., Dolezalkova E., Matura D., Wedermannova H., Prohazka M. *Changes in middle cerebral artery velocimetry of fetuses diagnosed postnatally with mild or moderate hemolytic disease. 24th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Barcelona, Spain, 14.-17.9.2014, poster. ABSTRACT (Ultrasound Obstet. Gynecol., 2014, 44 (Suppl. 1), p. 273-274, ISSN 0960-7692)*
 6. Bohmova J., Lubusky M., Durdova V., Holuskova I., Studnickova M., Kratochvilova T., Vlk R. *Effective and clinically applicable non-invasive assessment of KEL1 positive fetuses in KEL1 negative "K" alloimmunized pregnant women. 25th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Montreal, Canada, 11.-14.10.2015, poster. ABSTRACT (Ultrasound Obstet. Gynecol., 2015, 45 (Suppl. 1), p. 138, ISSN 0960-7692)*
 7. Lubusky M., Holuskova I., Prohazka M., Halek J., Klaskova E. *Management of pregnancies at risk of hemolytic disease of the fetus and newborn in the Czech Republic. 27th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Vienna, Austria, 16.-19.9.2017, poster. ABSTRACT (Ultrasound Obstet. Gynecol., 2017, 50 (Suppl. 1), p. 357, ISSN 0960-7692)*

CV editora

www.LUBUSKY.com

Granty

- *Grant IGA MZ ČR reg. číslo NS 10311-3/2009
Incidence, objem a rizikové stavy fetomaternální hemoragie při porodu.
(2009-2011)*
- *Grant IGA MZ ČR reg. číslo NT 11004-3/2010
Incidence, objem a rizikové stavy fetomaternální hemoragie při amniocentéze.
(2010-2012)*
- *Grant IGA MZ ČR reg. číslo NT 12225-4/2011
Rozsáhlá reprezentativní duální optimalizační a validační studie neinvazivní prenatalní diagnostiky RHD a KEL genotypu plodu pro bezprostřední zavedení do rutinní klinické praxe.
(2011-2015)*

Absolventi postgraduálního doktorského studia

- *MUDr. Martina Studničková (2012)*
Incidence, objem a rizikové stavy fetomaternální hemoragie při porodu
- *MUDr. Michal Pětroš (2012+)*
Diagnostika a management v těhotenství s rizikem fetální anémie: neonatální outcome bez použití invazivních vyšetření
- *MUDr. Iva Holusková (2016)*
Erytrocytární aloimunizace u těhotných žen
- *MUDr. Tereza Kratochvílová (2020)*
Screening RHD genotypu plodu u RhD negativních žen
- *MUDr. Veronika Durdová (2020)*
Stanovení KEL a RHCE genotypu plodu u aloimunizovaných žen

Publikace

in extenso v recenzovaných časopisech – www.LUBUSKY.com

1. Lubušký M., Procházka M., Šantavý J., Machač Š., Míčková I. Dopplerometrie při posouzení fetální anémie“ *Čes. Gynek.*, 2004, 69 (4), s. 316-320. (Doppler blood Flow Velocity in the Evaluation of Fetal Anemia)
2. Lubušký M., Procházka M., Šantavý J., Míčková I., Machač Š., Kantor L. Přínos dopplerovského vyšetření pro těhotenství s rizikem alloimunní anémie plodu. *Čes. Gynek.*, 2005, 70 (1), s. 27-29. (Contribution of Doppler Examination in Pregnancy at Risk of Alloimmune Fetus Anemia)
3. Lubušký M., Pospíšilová D., Hyjánek J., Procházka M., Míčková I. Prenatální infekce plodu parvovirem B19. *Čes. Gynek.*, 2005, 70 (4), s. 306-311. (Prenatal Parvovirus B19 Infection in Fetus)
4. Lubušký M., Procházka M., Krejčová L., Větr M., Šantavý J., Kudela M. Prevence Rh (D) aloimunizace u Rh (D) negativních žen v těhotenství a po porodu Rh (D) pozitivního dítěte. *Čes. Gynek.*, 2006, 71 (3), s. 173-179. (Prevention of Rh (D) alloimmunization in Rh (D) negative women in pregnancy and after birth of Rh (D) positive infant)
5. Lubušký M., Procházka M., Šantavý J., Míčková I., Kantor L. Aktuální management těhotenství s rizikem rozvoje anémie plodu. *Čes. Gynek.*, 2006, 71 (4), s. 272-280. (Actual management of pregnancies at risk for fetal anemia)
6. Lubušký M., Procházka M., Šantavý J., Míčková I. Technika stanovení maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media (MCA-PSV) u plodů s rizikem rozvoje fetální anémie. *Gynekolog*, 2006, 15 (3), s. 124-128. (Determination technique of maximal fetal blood flow velocity in the middle cerebral artery in fetuses with anemia risk).
7. Lubušký M. Prevence Rh (D) aloimunizace u Rh (D) negativních žen. *Prakt. Gyn.*, 2008, 12 (2), s. 100-103. (Prevention of Rh (D) alloimmunization in Rh (D) negative women)
8. Lubušký M. Kell aloimunizace matky může vést k rozvoji anémie plodu. *Gynekologie po promoci*, 2009, 9 (1), s. 24-31. (Kell aloimmunization can cause fetal anemia, too)
9. Lubušký M. Prevence RhD aloimunizace. Evidence Based Medicine a přehled doporučených postupů. *Postgraduální medicína*, 2010, 12 (2), s. 194-198. (Prevention of RhD alloimmunization. Evidence based medicine and a review of guidelines)
10. Lubusky M. Prevention of RhD alloimmunization in RhD negative women. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, 2010, 154 (1), p. 3-8. (IF-0,716)
11. Lubušký M., Procházka M., Šimetka O., Holusková I. Doporučení k provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen – Doporučený postup ČGPS ČLS JEP. *Čes. Gynek.*, 2010, 75 (4), s. 323-324. (Guideline for prevention of RhD alloimmunization in RhD negative women)
12. Pětroš M., Lubušký M., Šimetka O., Procházka M. Aloimunizace těhotných žen non-RhD erytrocytárními antigeny: přehledový článek. *Čes. Gynek.*, 2010, 75 (4), s. 325-333. (Pregnant women alloimmunization of non-RhD erythrocyte antigens: review article)

13. Studničková M., Lubušký M., Ordeltová M., Procházka M. Možnosti stanovení fetomaternální hemoragie. Čes. Gynek., 2010, 75 (5), s. 443-446. (Possibility to identify fetomaternal haemorrhage)
14. Lubušký M., Šimetka O., Studničková M., Procházka M., Feketevíziová L., Ordeltová M., Langová K. Fetomaternální hemoragie při porodu císařským řezem. Čes. Gynek., 2012, 77 (2), s. 156-162. (Fetomaternal haemorrhage in delivery by cesarean section)
15. Lubušký M., Studničková M. Fetomaternální hemoragie. Postgrad. Med. 2012, 14 (3), s. 282-284. (Fetomaternal haemorrhage)
16. Lubušký M., Procházka M. Erytrocytární aloimunizace těhotných žen, hemolytická nemoc plodu a novorozence. Postgrad. Med. 2012, 14 (3), s. 284-288. (Red cell alloimmunization in pregnant women, Haemolytic disease of fetus and newborn)
17. Lubušký M., Procházka M., Šimetka O., Holusková I. Doporučení k provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen. Postgrad. Med. 2012, 14 (3), s. 288-289. (Guideline for prevention of RhD alloimmunization in RhD negative women)
18. Studničková M., Lubušký M., Šimetka O., Pětroš M., Procházka M., Ordeltová M., Langová K. Vliv věku rodičky, parity, délky trvání těhotenství a hmotnosti plodu na fetomaternální hemoragii při spontánním porodu. Čes. Gynek., 2012, 77 (3), s. 256-261. (The influence of maternal age, parity, gestational age and birth weight on fetomaternal haemorrhage during spontaneous delivery)
19. Lubusky M., Simetka O., Studnickova M., Prochazka M., Ordeltova M., Vomackova K. Fetomaternal hemorrhage in normal vaginal delivery and in delivery by cesarean section. Transfusion, 2012, 52 (9), p. 1977-1982. (IF-3,526)
20. Bohmová J., Vodička R., Lubušký M., Studničková M., Holusková I., Vrtěl R., Kratochvílová R., Frydrychová M., Krejčířiková E., Filipová H. Stanovení RHD genotypu plodu z plazmy periferní krve těhotné ženy a posouzení citlivosti nových diagnostických postupů pro zavedení do klinické praxe. Čes. Gynek., 2013, 78 (1), s. 32-40. (RHD genotyping from cell-free fetal DNA circulating in pregnant women peripheral blood and sensitivity assessment of innovated diagnostic approaches for introduction into the clinical practice)
21. Holusková I., Lubušký M., Studničková M., Procházka. Incidence erytrocytární aloimunizace u těhotných žen v olomouckém regionu. Čes. Gynek., 2013, 78 (1), s. 56-61. (The incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women in olomouc region)
22. Holusková I., Lubušký M., Studničková M., Procházka. Erytrocytární aloimunizace u těhotných žen, klinický význam a laboratorní diagnostika. Čes. Gynek., 2013, 78 (1), s. 89-99. (Erythrocyte alloimmunization in pregnant women, clinical importance and laboratory diagnostics)
23. Lubušký M., Procházka M., Šimetka O., Holusková I. Doporučení k provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen – Doporučený postup ČGPS ČLS JEP. Čes. Gynek., 2013, 78 (2), s. 132-133. (Guideline for prevention of RhD alloimmunization in RhD negative women)

PUBLIKACE

24. Simetka O., Petros M., Lubusky M., Liska M., Dolezalkova E., Matura D., Wiedermannova H., Prohazka M. Changes in middle cerebral artery velocimetry of fetuses diagnosed postnatally with mild or moderate hemolytic disease. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2014, 93 (10), p. 1059-1064. (IF-2,426)
25. Lubušký M. Význam vyšetření protilátek a krevní skupiny v těhotenství. *Čes. Gynek.*, 2015, 80 (3), s. 236-238. (The importance of irregular red cell antibodies screening and blood group antigens assessment in pregnant women)
26. Studničková M., Holusková I., Durdová V., Kratochvílová T., Stražilová P., Marková I., Lubušký M. Spontánní antepartální RhD aloimmunizace. *Čes. Gynek.*, 2015, 80 (6), s. 401-404. (Spontaneous antepartal RhD alloimmunization)
27. Bohmova J., Vodicka R., Lubusky M., Holuskova I., Studnickova M., Kratochvilova R., Krejcirikova M., Janikova M., Durdova V., Kratochvilova T., Filipova H., Dusek L., Dhafalah I., Vomackova K., Kacerovsky M., Vrtel R. Clinical potential of effective non-invasive exclusion of KEL1 positive fetuses in KEL1 negative pregnant women. *Fetal Diagn. Ther.*, 2016, 40 (1), p. 48-53. (IF-2,699)
28. Klásková E., Lubušký M. Ultrazvukové vyšetření srdce plodu. *Postgrad. Med.*, 2016, 18 (4), s. 345-351. (Ultrasound examination of the fetal heart)
29. Lubušký M., Holusková I., Procházka M., Hálek J., Klásková E. Management těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence. *Postgrad. Med.* 2016, 18 (4), s. 352-357. (Management of pregnancies at risk of hemolytic disease of the fetus and newborn)
30. Durdová V., Holusková I., Kratochvílová T., Stražilová P., Lubušký M. Klinický význam neinvazivního stanovení KEL genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence. *Postgrad. Med.* 2016, 18 (4), s. 358-361. (The clinical significance of the non-invasive fetal KEL genotype assessment in the management of pregnancies at risk of hemolytic disease of the fetus and newborn)
31. Kratochvílová T., Holusková I., Durdová V., Stražilová P., Lubušký M. Klinický význam neinvazivního stanovení RHD a RHCE genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence. *Postgrad. Med.* 2016, 18 (4), s. 362-369. (The clinical significance of the non-invasive fetal RHD and RHCE genotype assessment in the management of pregnancies at risk of hemolytic disease of the fetus and newborn)
32. Stražilová P., Durdová V., Kratochvílová T., Lubušký M. Infekce parvovirem B19 v těhotenství. *Postgrad. Med.* 2016, 18 (4), s. 370-374. (Parvovirus B19 infection in pregnancy)
33. Lubušký M., Holusková I., Procházka M., Hálek J., Klásková E. Management těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence – Doporučený postup ČGPS ČLS JEP. *Čes. Gynek.*, 2017, 82 (1), s. 82-84.
34. Kratochvílová T., Böhmová J., Durdová V., Vodička R., Holusková I., Langová K., Lubušký M. Screening RHD genotypu plodu u RhD negativních žen. *Čes. Gynek.*, 2020, 85 (3), s. 156-163. (Screening of RHD fetal genotype in RhD negative women)

PUBLIKACE

35. Durdová V., Böhmová J., Kratochvílová T., Vodička R., Holusková I., Langová K., Lubušký M. Efektivita stanovení KEL a RHCE genotypu plodu u aloimunizovaných žen minisekvenací. *Čes. Gynek.*, 2020, 85 (3), s. 164-173. (The effectiveness of KEL and RHCE fetal genotype assessment in alloimmunized women by minisequencing)
36. Bohmova J., Lubusky M., Holuskova I., Studnickova M., Kratochvilova R., Krejcirikova E., Durdova V., Kratochvilova T., Dusek L., Prochazka M., Vodicka R. Two reliable methodical approaches for non-invasive RHD genotyping of a fetus from maternal plasma. *Diagnostics*, 2020, 10 (8), Article Number: 564. (IF-3,706)
37. Roubalová L., Lubušký M. Imunologický princip rozvoje erytrocytární aloimunizace těhotné ženy, hemolytické nemoci plodu a prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen. *Čes. Gynek.*, 2020, 85 (6), s. 408-416. (Immunological principle of development of red blood cell alloimmunization in pregnancy, hemolytic disease of the fetus and prevention of RhD alloimmunization in RhD negative women)
38. Lubušký M., Kacerovský M., Pařízek A., Dvořák V. Jankůj M., Šmehlík D. Metodika organizace KOMPLEXNÍ PÉČE O TĚHOTNOU ŽENU v České republice. *Gyn. Por.*, 2021, 5 (2), s. 68-75.
39. Lubušký M., Durdová V., Kratochvílová T., Maděrková Tozzi M., Campsie K., Šinská A., Hostinská E., Studničková M., Černoouzová R., Knápek M., Kabátek Z., Jankůj M., Dušek L., Jírová J., Pilka R. Zaevidování těhotné ženy do porodnice (optimálně ve 36.-37. týdnu) ve Fakultní nemocnici Olomouc v roce 2022. *Ceska Gynekol.*, 2023, 88(4), s. 242-252. (Registration of a pregnant woman in the maternity hospital (optimally at 36th-37th weeks) at the Olomouc University Hospital in 2022) (IF-0,5)

Publikované abstrakty

v časopisech s IF – www.LUBUSKY.com

1. *Lubusky M., Holuskova I., Prochazka M., Vomackova K. The incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women. XIX. FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Cape Town, South Africa, 4.-9.10.2009, poster. ABSTRACT (International Journal of Gynecology & Obstetrics 107S2, S439)*
2. *Lubusky M., Ordeltova M., Prochazka M., Vomackova K. Fetomaternal haemorrhage in deliveries by cesarean section. XIX. FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Cape Town, South Africa, 4.-9.10.2009, poster. ABSTRACT (International Journal of Gynecology & Obstetrics 107S2, S439)*
3. *Lubusky M., Simetka O., Studnickova M., Prochazka M., Ordeltova M., Vomackova K. Fetomaternal haemorrhage in deliveries by cesarean section. XII European Congress of Perinatal Medicine, Granada, Spain, 26.-29.5.2010, lecture. ABSTRACT (J. Matern. Fetal Neonatal Med., 2010, 23, Suppl. 1, p. 623, pISSN: 1476-7058, eISSN: 1476-4954)*
4. *Lubusky M., Holuskova I., Prochazka M., Studnickova, Vomackova K. The incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women. XII European Congress of Perinatal Medicine, Granada, Spain, 26.-29.5.2010, poster. ABSTRACT (J. Matern. Fetal Neonatal Med., 2010, 23, Suppl. 1, p. 593, pISSN: 1476-7058, eISSN: 1476-4954)*
5. *Lubusky M., Prochazka M., Simetka O., Holuskova I. Guideline for prevention of RhD alloimmunization in RhD negative women. XII European Congress of Perinatal Medicine, Granada, Spain, 26.-29.5.2010, poster. ABSTRACT (J. Matern. Fetal Neonatal Med., 2010, 23, Suppl. 1, p. 593, pISSN: 1476-7058, eISSN: 1476-4954)*
6. *Lubusky M., Simetka O., Studnickova M., Prochazka M., Ordeltova M., Vomackova K. Fetomaternal haemorrhage in vaginal deliveries. XII European Congress of Perinatal Medicine, Granada, Spain, 26.-29.5.2010, poster. ABSTRACT (J. Matern. Fetal Neonatal Med., 2010, 23, Suppl. 1, p. 594, pISSN: 1476-7058, eISSN: 1476-4954)*
7. *Holuskova I., Lubusky M., Galuszkova D., Slavikova M., Studnickova M., Vomackova K. The incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women. XXXIst International Congress of the ISBT, Berlin, Germany, 26.6.-1.7.2010, poster. ABSTRACT (Vox Sang., 2010, 99 (Suppl. 1), P-0841, p. 1-516, pISSN: 0042-9007, eISSN: 1423-0410)*
8. *Holuskova I., Lubusky M., Studnickova M., Vomackova K., Ordeltova M., Prochazka M. Fetomaternal haemorrhage in deliveries by cesarean section. XXXIst International Congress of the ISBT, Berlin, Germany, 26.6.-1.7.2010, poster. ABSTRACT (Vox Sang., 2010, 99 (Suppl. 1), P-0843, p. 1-516, pISSN: 0042-9007, eISSN: 1423-0410)*
9. *Petros M., Liska M., Matura D., Kordos P., Simetka O., Lubusky M. Prediction of moderate fetal anemia risk by longitudinal assessments of middle cerebral artery peak systolic velocity. 20th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Prague, 10.-14.10.2010, poster. ABSTRACT (Ultrasound Obstet. Gynecol., 2010, 36 (Suppl. 1), p. 123, ISSN 0960-7692)*

PUBLIKOVANÉ ABSTRAKTY

10. Lubusky M., Holuskova I., Prochazka M., Studnickova, Vomackova K. The incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women. International Federation of Placenta Associations (IFPA) 2010 Meeting. Fetus and Placenta: A perfect harmony, Santiago, Chile, 19.-22.10.2010, poster. ABSTRACT (Placenta, 2010, 31 (9), P1.84, ISSN: 0143-4004)
11. Lubusky M., Simetka O., Studnickova M., Prochazka M., Ordeltova M., Vomackova K. Fetomaternal haemorrhage in deliveries by cesarean section. International Federation of Placenta Associations (IFPA) 2010 Meeting. Fetus and Placenta: A perfect harmony, Santiago, Chile, 19.-22.10.2010, poster. ABSTRACT (Placenta, 2010, 31 (9), P1.85, ISSN: 0143-4004)
12. Lubusky M., Simetka O., Studnickova M., Prochazka M., Ordeltova M., Vomackova K. Fetomaternal haemorrhage in vaginal deliveries. International Federation of Placenta Associations (IFPA) 2010 Meeting. Fetus and Placenta: A perfect harmony, Santiago, Chile, 19.-22.10.2010, poster. ABSTRACT (Placenta, 2010, 31 (9), P3.85, ISSN: 0143-4004)
13. Pětroš M., Liška M., Matura D., Widermannova H., Lubusky M. Longitudinal changes in middle cerebral artery Doppler in fetuses requiring postnatal therapy of haemolytic disease. 21st World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Los Angeles, USA, 18.-22.9.2011, oral poster. ABSTRACT (Ultrasound Obstet. Gynecol., 2011, 38 (Suppl. 1), p. 158, ISSN 0960-7692)
14. Lubusky M., Holuskova I., Prochazka M., Studnickova M., Vomackova K. The incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women. 10th World Congress of Perinatal Medicine, Punta del Este, Uruguay, 8.-11.11.2011, poster. ABSTRACT (J. Perinat. Med., 2011, 39 (Suppl. 1), p. 168 P427, ISSN 0936-174X)
15. Lubusky M., Simetka O., Studnickova M., Petros M., Santavy J., Ordeltova M., Vomackova K. Fetomaternal haemorrhage in amniocentesis. 10th World Congress of Perinatal Medicine, Punta del Este, Uruguay, 8.-11.11.2011, poster. ABSTRACT (J. Perinat. Med., 2011, 39 (Suppl. 1), p. 172 P440, ISSN 0936-174X)
16. Lubusky M., Simetka O., Studnickova M., Prochazka M., Ordeltova M., Vomackova K. Fetomaternal haemorrhage in deliveries by cesarean section. 10th World Congress of Perinatal Medicine, Punta del Este, Uruguay, 8.-11.11.2011, poster. ABSTRACT (J. Perinat. Med., 2011, 39 (Suppl. 1), p. 169 P429, ISSN 0936-174X)
17. Lubusky M., Simetka O., Studnickova M., Prochazka M., Ordeltova M., Vomackova K. Fetomaternal haemorrhage in vaginal deliveries. 10th World Congress of Perinatal Medicine, Punta del Este, Uruguay, 8.-11.11.2011, poster. ABSTRACT (J. Perinat. Med., 2011, 39 (Suppl. 1), p. 168-169 P428, ISSN 0936-174X)
18. Studnickova M., Lubusky M., Simetka O., Prochazka M., Ordeltova M., Vomackova K. The influence of maternal age, parity, gestational age and birth weight on fetomaternal haemorrhage during spontaneous delivery. 10th World Congress of Perinatal Medicine, Punta del Este, Uruguay, 8.-11.11.2011, poster. ABSTRACT (J. Perinat. Med., 2011, 39 (Suppl. 1), p. 172-173 P441, ISSN 0936-174X)
19. Holuskova I., Lubusky M., Studnickova M., Galuszkova D, Vomackova K. Spontaneous antepartal RhD alloimmunization, 32nd International Congress of the ISBT, Cancun, Mexico, 7.-12.6.2012, poster. ABSTRACT (Vox Sanguinis, 2012, 103 (Suppl. 1), P-530, p. 233, pISSN: 0042-9007, eISSN: 1423-0410)

PUBLIKOVANÉ ABSTRAKTY

20. Holuskova I., Lubusky M., Studnickova M., Galuszkova D, Vomackova K. The incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women, 32nd International Congress of the ISBT, Cancun, Mexico, 7.-12.6.2012, poster. *ABSTRACT (Vox Sanguinis, 2012, 103 (Suppl. 1), P-524, p. 231, pISSN: 0042-9007, eISSN: 1423-0410)*
21. Bohmova J., Vodicka R., Lubusky M., Kratochvilova R., Vrtel R., Studnickova M., Kvapilova M. Optimization and validation of RHD and KELL genotyping for non-invasive prenatal diagnostics. European Human Genetics Conference, Nurnberk, Germany, 23.-26.6.2012, poster. *ABSTRACT (Eur J Hum Genet, 2012, 20 (Suppl. 1), p. 145, ISSN 1018-4813)*
22. Petros M., Simetka O., Lubusky M., Studnickova M., Dhaifalah I., Prochazka M. Fetomaternal hemorrhage after chorionic villus sampling and amniocentesis. 22nd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Copenhagen, Denmark, 9.-12.9.2012, poster. *ABSTRACT (Ultrasound Obstet. Gynecol., 2012, 40 (Suppl. 1), p. 204, ISSN 0960-7692)*
23. Holuskova I., Lubusky M., Studnickova M., Galuszkova D. The incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women. 23rd Regional Congress of the ISBT, Amsterdam, The Netherlands, June 2-5, poster. *ABSTRACT (Vox Sanguinis, 2013, 105 (Suppl. 1), P-543, p. 65-299, pISSN: 0042-9007, eISSN: 1423-0410)*
24. Lubusky M., Studnickova M., Simetka O., Dhaifalah I., Ordeltova M., Vomackova K., Prochazka M. Fetomaternal hemorrhage in invasive prenatal diagnostic procedures (chorionic villus sampling, amniocentesis). 23rd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Sydney, Australia, 6.-9.10.2013, poster. *ABSTRACT (Ultrasound Obstet. Gynecol., 2013, 42 (Suppl. 1), p. 75, ISSN 0960-7692)*
25. Bohmova J., Vodicka R., Lubusky M., Holuskova I., Studnickova M., Kratochvilova R., Krejcirikova E., Janikova M., Dhaifalah I. Noninvasive prenatal KEL genotyping using TaqMan Real time PCR and by capillary electrophoresis minisequencing. European Human Genetics Conference, Milan, Italy, 31.5.-3.6.2014, poster. *ABSTRACT (Eur J Hum Genet, 2014, 22 (Suppl. 1), p. 63, ISSN 1018-4813)*
26. Simetka O., Petros M., Lubusky M., Liska M., Dolezalkova E., Matura D., Wedermannova H., Prochazka M. Changes in middle cerebral artery velocimetry of fetuses diagnosed postnatally with mild or moderate hemolytic disease. 24th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Barcelona, Spain, 14.-17.9.2014, poster. *ABSTRACT (Ultrasound Obstet. Gynecol., 2014, 44 (Suppl. 1), p. 273-274, ISSN 0960-7692)*
27. Bohmova J., Lubusky M., Durdova V., Holuskova I., Studnickova M., Kratochvilova T., Vlk R. Effective and clinically applicable non-invasive assessment of KEL1 positive fetuses in KEL1 negative "K" alloimmunized pregnant women. 25th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Montreal, Canada, 11.-14.10.2015, poster. *ABSTRACT (Ultrasound Obstet. Gynecol., 2015, 45 (Suppl. 1), p. 138, ISSN 0960-7692)*
28. Lubusky M., Holuskova I., Prochazka M., Halek J., Klaskova E. Management of pregnancies at risk of hemolytic disease of the fetus and newborn in the Czech Republic. 27th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Vienna, Austria, 16.-19.9.2017, poster. *ABSTRACT (Ultrasound Obstet. Gynecol., 2017, 50 (Suppl. 1), p. 357, ISSN 0960-7692)*

Doporučené postupy

České gynekologické a porodnické společnosti (ČGPS)
České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP)

www.GynUltrazvuk.cz

1. ČGPS ČLS JEP. *Doporučení k provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen. Doporučený postup. Čes. Gynek., 2013, 78 (2), s. 132-133.*
2. Ľubušký M. *Význam vyšetření protilátek a krevní skupiny v těhotenství. Čes. Gynek., 2015, 80 (3), s. 236-238.*
3. ČGPS ČLS JEP. *Management těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence. Doporučený postup. Čes. Gynek., 2017, 82 (1), s. 82-84.*
4. ČGPS ČLS JEP. *Zásady dispenzární péče v těhotenství. Doporučený postup. Sbíрка doporučených postupů č. 1/2021.*

Seznam schémat

podle výskytu/umístění v textu

Anémie plodu

Schéma č. 1

Objem krve ve fetoplacentárním řečišti v závislosti na délce trvání těhotenství

Schéma č. 2

Nejčastější příčiny anémie plodu

Schéma č. 3a-b

Hydrops plodu

Schéma č. 4

Diagnostické metody anémie plodu

Schéma č. 5a-b

Dopplerovské studie při predikci anémie plodu

Schéma č. 6

MCA-PSV při predikci anémie plodu před podáním 1. intrauterinní transfuze

Schéma č. 7

Porovnání různých referenčních hodnot pro koncentraci fetálního hemoglobinu a MCA-PSV v závislosti na délce trvání těhotenství

Schéma č. 8

MCA-PSV u plodu v průběhu těhotenství

Schéma č. 9

Regresní křivka zobrazující vztah mezi MCA-PSV a koncentrací Hb u plodu

Schéma č. 10

Průměrné regresní křivky nárůstu MCA-PSV v závislosti na stupni anémie plodu

Schéma č. 11a-b

Technika stanovení MCA-PSV

Schéma č. 12

Odchyłka mezi stanovenou a skutečnou MCA-PSV při použití úhlové korekce

Schéma č. 13

Ovlivnění hemodynamiky a hemolytické nemoci plodu následkem podání nitroděložní transfuze

Schéma č. 14

MCA-PSV při predikci anémie plodu před podáním 1. a 2. IUTRF

SEZNAM SCHÉMAT

Schéma č. 15

Závislost mezi nárůstem MCA-PSV a poklesem koncentrace Hb po podání 2. IUTRF

Schéma č. 16

MCA-PSV při predikci anémie plodu před podáním 1., 2. a 3. IUTRF

Schéma č. 17

Závislost mezi nárůstem MCA-PSV a poklesem koncentrace Hb po podání 1. a 2. IUTRF

Schéma č. 18

Terapeutické metody při erytrocytární aloimunizaci těhotné ženy a hemolytické nemoci plodu a novorozence

Infekce parvovirem B19 v těhotenství

Schéma č. 19

Hematologické, virologické a imunologické nálezy v průběhu infekce parvovirem B19, jejich korelace s klinickým průběhem

Schéma č. 20

Klinický význam laboratorní diagnostiky infekce parvovirem B19

Fetomaternální hemoragie

Schéma č. 21

Metody stanovení fetomaternální hemoragie (FMH)

Schéma č. 22

Příznaky a symptomy excesivní fetomaternální hemoragie (FMH)

Schéma č. 23

Situace, při kterých by mělo být pomýšleno na excesivní fetomaternální hemoragii (FMH) a provedeno stanovení FMH

Erytrocytární aloimunizace

Schéma č. 24

Inkompatibilita krevních skupin mezi těhotnou ženou a plodem

Schéma č. 25

Fetomaternální hemoragie

Schéma č. 26

Preexistující erytrocytární aloimunizace těhotné ženy a hemolytická nemoc plodu

SEZNAM SCHÉMAT

Schéma č. 27

Imunoglobuliny (Ig) třídy G a M

Schéma č. 28

Klinicky významné antierytrocytární aloprotilátky u těhotných žen a jejich vztah k hemolytické nemoci plodu

Schéma č. 29

Krevně skupinový systém ABO

Schéma č. 30

Krevně skupinový systém ABO

Schéma č. 31

Krevně skupinový systém Rh

Schéma č. 32

Krevně skupinový systém Rh

Schéma č. 33

Krevně skupinový systém Rh

Schéma č. 34

Schematické znázornění topologie genů *RHD* a *RHCE*

Schéma č. 35

Schematické znázornění jednonukleotidových změn v genu *RHCE*, které vedou k záměně aminokyseliny v polypeptidovém řetězci proteinu RhCE (RhCcEe) a determinují expresi antigenů "C"/"c" a "E"/"e" na povrchu erytrocytu

Schéma č. 36

Model topologie proteinů RhAG, RhCE (RhCcEc) a RhD

Schéma č. 37

Model topologie proteinů RhCE (RhCcEc), RhD a Kell

Schéma č. 38

Krevně skupinový systém Kell

Schéma č. 39

Nepřímý antiglobulinový test (NAT)

Schéma č. 40

Přímý antiglobulinový test (PAT)

Dispenzární prenatální péče

Schéma č. 41

Význam vyšetření protilátek a krevní skupiny v těhotenství

Schéma č. 42

Význam stanovení *RHD* genotypu plodu u RhD negativních těhotných žen

Prevence RhD aloimunizace

Schéma č. 43

Prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen

Schéma č. 44

RhD aloimunizace u RhD negativních žen

Schéma č. 45

RhD aloimunizace u RhD negativních žen

Schéma č. 46

RhD aloimunizace u RhD negativních žen

Schéma č. 47

Fetomaternální hemoragie (FMH) a Imunoglobulin (Ig) G anti-D

Schéma č. 48

Antepartální profylaxe RhD aloimunizace

Schéma č. 49

Incidence aloprotilátek anti-D u žen v I. trimestru těhotenství následkem selhání prevence RhD aloimunizace v minulých těhotenstvích

Schéma č. 50a-b

Prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen při nejčastějších potenciálně senzibilizujících událostech v České republice

Management těhotenství s rizikem rozvoje HDFN

Schéma č. 51

Algoritmus pro management těhotenství s rizikem rozvoje HDFN

Schéma č. 52

Screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek u žen v I. trimestru těhotenství v olomouckém regionu v letech 2000 až 2011

SEZNAM SCHÉMAT

Schéma č. 53

Rozdělení antierytrocytárních protilátek u těhotných žen z hlediska klinického významu pro riziko rozvoje HDFN

Schéma č. 54

Incidence klinicky významných antierytrocytárních protilátek proti antigenům krevně skupinových systémů Rh a Kell u žen v I. trimestru těhotenství

Schéma č. 55

Screening těhotenství s rizikem rozvoje Hemolytické nemoci plodu a novorozence

Schéma č. 56

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHD*, *RHCE* a *KEL* genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN

Schéma č. 57

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHD* genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN

Schéma č. 58

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHD* genotypu plodu u RhD aloimunizovaných těhotných žen

Schéma č. 59

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHCE* genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN

Schéma č. 60

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHCE* genotypu plodu u Rhc aloimunizovaných těhotných žen

Schéma č. 61

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHCE* genotypu plodu u Rhc aloimunizovaných těhotných žen

Schéma č. 62

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHCE* genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN

Schéma č. 63

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHCE* genotypu plodu u RhE aloimunizovaných těhotných žen

Schéma č. 64

Klinický význam neinvazivního stanovení *RHCE* genotypu plodu u Rhe aloimunizovaných těhotných žen

SEZNAM SCHÉMAT

Schéma č. 65

Klinický význam neinvazivního stanovení *KEL* genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN

Schéma č. 66

Klinický význam neinvazivního stanovení *KEL* genotypu plodu u *KEL1* aloimunizovaných těhotných žen

Schéma č. 67

Klinický význam neinvazivního stanovení *KEL* genotypu plodu u *KEL2* aloimunizovaných těhotných žen

Schéma č. 68

MCA-PSV při anémii plodu

Schéma č. 69a-d

Trikuspidální regurgitace a reverzní A-vlna ve venózním duktu při anémii plodu

Schéma č. 70a-c

Hydrops plodu při ultrazukovém vyšetření

Schéma č. 71

Těhotenství s rizikem rozvoje HDFN

Schéma č. 72

Těhotenství s rizikem rozvoje HDFN

Seznam zkratek

podle abecedy

AGH	<i>antiglobulinum humanum</i> – protilátka proti lidskému imunoglobulinu
FMH	fetomaternální hemoragie
GA	<i>gestational age</i> – gestační stáří
Hb	koncentrace fetálního hemoglobinu
HDFN	<i>hemolytic disease of the fetus and newborn</i> – Hemolytická nemoc plodu a novorozence
IU	<i>international unit</i> – mezinárodní jednotka
IUTRF	<i>intrauterine transfusion</i> – nitroděložní transfuze
MCA-PSV	<i>middle cerebral artery peak systolic velocity</i> – maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media
MoM	<i>multiple of median</i> – násobky mediánu
RBC	<i>red blood cell</i> – červená krvinka, erytrocyt
SD	<i>standard deviation</i> – směrodatná odchylka



ELECTRIC MEDICAL SERVICE S.R.O.



Authorized Distributor
GE Healthcare

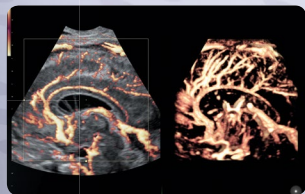
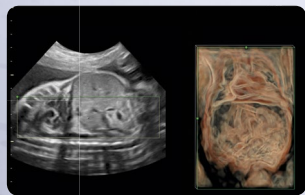
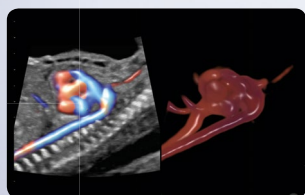
Publikace vznikla ve spolupráci se společností Electric Medical Service s. r. o.
– oficiálním distributorem lékařské techniky GE Healthcare.



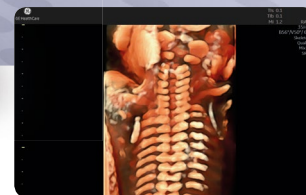
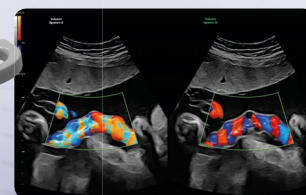
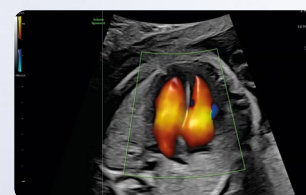
Revoluce v prenatalní diagnostice



Voluson
Expert 22



Voluson
Signature 18





GynUltrazvuk.cz