

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD
Ústav porodní asistence

Kamila Rosecká

Aloimunizace RhD negativních žen

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Renata Hrubá, Ph.D.

Olomouc 2021

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 30. dubna 2021

podpis

Chtěla bych poděkovat Mgr. Renatě Hrubé, Ph.D. za vedení bakalářské práce, cenné rady a odborný dohled. Děkuji také všem ostatním za pomoc, kterou mi poskytli při tvorbě práce, a celé své rodině za podporu během studia.

ANOTACE

Typ závěrečné práce:	Bakalářská práce
Téma práce:	Erytrocytární aloimunizace těhotných žen
Název práce:	Aloimunizace RhD negativních žen
Název práce v AJ:	Alloimmunization in RhD negative women
Datum zadání:	2020-11-30
Datum odevzdání:	2021-04-30
Vysoká škola, fakulta, ústav:	Univerzita Palackého v Olomouci Fakulta zdravotnických věd Ústav porodní asistence
Autor práce:	Kamila Rosecká
Vedoucí práce:	Mgr. Renata Hrubá, Ph.D.
Oponent práce:	

Abstrakt v ČJ: Erytrocytární aloimunizaci RhD negativních žen v těhotenství způsobují antigenně inkompatibilní erytrocyty plodu, které se mohou dostat do krevního oběhu matky během těhotenství nebo porodu. Přehledová bakalářská práce se zabývá problematikou aloimunizace RhD negativních žen v těhotenství. Práce předkládá poznatky o rizicích RhD aloimunizace a její současné prevenci. Dále se zabývá péčí a léčbou již aloimunizovaných těhotných žen. V neposlední řadě se věnuje možnostem léčby hemolytické nemoci plodu a novorozence.

Abstrakt v AJ: Red blood cell alloimmunization of RhD negative women in pregnancy is caused by fetal incompatible antigens which can enter the maternal bloodstream during pregnancy or during delivery. The overview bachelor thesis deals with issue of alloimmunization of RhD negative women in pregnancy. The thesis presents knowledge about risks of RhD alloimmunization and its current prevention. It also deals with the care and treatment of already alloimmunized pregnant women. Last but not least, it includes treatment options of haemolytic disease of the fetus and newborn.

Klíčová slova v ČJ: RhD aloimunizace, aloimunizace v těhotenství, Rh faktor, prevence RhD aloimunizace, anti-D imunoglobulin, management erytrocytární aloimunizace, hemolytická nemoc plodu a novorozence

Klíčová slova v AJ: RhD alloimmunization, alloimmunization in pregnancy, Rh factor, prevention of RhD alloimmunization, anti-D immunoglobulin, management of red blood cell alloimmunization, haemolytic disease of the fetus and newborn

Rozsah: 48 stran

OBSAH

ÚVOD.....	7
1 POPIS ŘEŠERŠNÍ STRATEGIE.....	10
2 RH INKOMPATIBILITA A JEJÍ RIZIKA	11
3 PREVENCE RHD ALOIMUNIZACE.....	14
3.1 Prenatální a postnatální prevence	15
3.2 Stanovení objemu fetomaternální hemoragie	16
3.3 Neinvazivní stanovení RhD genotypu plodu	18
3.4 Anti-D profylaxe v jiných zemích.....	21
3.5 Role a péče porodní asistentky	23
4 DIAGNOSTIKA RhD ALOIMUNIZACE A LÉČBA HEMOLYTICKÉ NEMOCI PLODU A NOVOROZENCE.....	25
4.1 Intrauterinní transfuze plodu	26
4.2 Intravenózní imunoglobuliny a terapeutická výměna plazmy	28
4.3 Management těhotenství aloimunizovaných žen	29
4.4 Hemolytická nemoc novorozence a její léčba	31
4.5 Shrnutí teoretických východisek, jejich význam a limitace dohledaných poznatků	34
ZÁVĚR	35
REFERENČNÍ SEZNAM	37
SEZNAM ZKRATEK.....	44
SEZNAM PŘÍLOH	45

ÚVOD

Erytrocytární aloimunizace, tedy tvorba antierytrocytárních protilátek, nastává při vystavení imunitního systému antigenu, který tělu není vlastní. V průběhu těhotenství, při porodu či při potratu může dojít ke kontaktu s cizím antigenem následkem fetomaternální hemoragie, průniku fetálních erytrocytů do krevního oběhu matky (Roubalová, Ľubušký, 2020, s.409). Pokud je mezi matkou a plodem inkompatibilita erytrocytárních antigenů, může dojít k tvorbě mateřských aloprotilátek, které dokážou projít placentou k dítěti a způsobit hemolytickou nemoc plodu a novorozence (HDFN – haemolytic disease of the fetus and newborn) (Ľubušký et al., 2012, s. 282). První těhotenství nejsou příliš riziková. Komplikace může nastat v rámci dalších těhotenství ženy. Nediagnostikovaná erytrocytární aloimunizace a neléčená HDFN vede až k závažné perinatální morbiditě a mortalitě (Roubalová, Ľubušký, 2020, s.409).

Mimo systém krevních skupin AB0 se rozlišuje řada dalších krevních systémů. Mezi druhý nejvýznamnější patří Rh systém. Rhesus faktor, zkráceně Rh faktor, byl objeven v roce 1940 Landsteinerem a Wienerem při experimentech, ve kterých imunizovali králíky krví opice druhu *Maccacus rhesus*. Zjištěná protilátka aglutinovala nejen s erytrocyty opice, ale také s erytrocyty 85 % bělochů v New Yorku. Později bylo zjištěno, že se králičí a lidská protilátka odlišují a lidská byla pojmenována anti-D. Další objevy antigenů Rh systému ukázaly jeho opravdovou složitost (Smart, Armstrong, 2008, s. 75-76).

Rh systém je tvořen více než 50 rozpoznávanými antigeny, které se liší svou důležitostí. K nejvýznamnějším patří antigen „D“, „C“, „c“, „E“ a „e“. Nejsilnějším je antigen „D“, podle něhož se rozlišují jedinci RhD pozitivní, u nichž je antigen „D“ na erytrocytech exprimován, a RhD negativní, u kterých se antigen „D“ nevyskytuje. Přibližně 85 % evropské populace je Rh pozitivní. Přirozeně se protilátky v organismu Rh negativního jedince proti Rh antigenům nevytváří. Předpokladem vzniku je stimulace imunitního systému antigenem například transfuzí či v těhotenství (Penka, Tesařová et al., 2012, s. 33-34).

Prevence aloimunizace je proto důležitou a dnes již běžnou praxí. U žen je v těhotenství vyšetřeno a sledováno množství protilátek, kdy nejvíce klinicky významné jsou anti-D, které jsou nejčastější příčinou rozvoje HDFN. Dále to mohou

být například méně zastoupené protilátky anti-K, anti-c a anti-E (Dušková et al., 2010, s.13-15).

RhD negativní ženy podstupují profylaktické podání imunoglobulinu anti-D v průběhu těhotenství, které je doplněno i postpartálním podáním. Také se imunoglobulin podává v dalších případech potenciální senzibilizace RhD antigeny plodu, jako je potrat, mimoděložní těhotenství či invazivní zákroky v průběhu gravidity (Lubušský et al., 2006, s. 174).

Okolo 15 % bílé populace je RhD negativních a přibližně 2/3 RhD negativních žen má v prvním těhotenství RhD pozitivní plod. Asi u 10 % těhotenství tak nastává situace, že se matce narodí RhD pozitivní dítě. Přesná data výskytu významných aloprotilátek u těhotných žen v České republice nejsou dostupná. Pokud by však nebyla zavedena prevence RhD aloimunizace, došlo by k ní v České republice asi u 2000 žen ročně (Lubušský, Procházka, 2012, s. 285).

V souvislosti s riziky, jaká aloimunizace RhD negativních žen přináší pro plod a novorozence, si lze klást otázky: Jak probíhá prevence RhD aloimunizace? Jaký je management péče o již aloimunizované ženy? Cílem bakalářské práce je sumarizovat a předložit aktuální dohledané publikované informace týkající se RhD aloimunizace těhotných žen. Cíl je dále rozdělen do dvou dílčích cílů:

Cíl 1: Sumarizovat a předložit aktuální poznatky k diagnostice a prevenci RhD aloimunizace RhD negativních žen.

Cíl 2: Sumarizovat a předložit aktuální poznatky k managementu RhD aloimunizace a léčbě hemolytické nemoci plodu a novorozence.

Vstupní literatura:

HÁJEK, Zdeněk a kolektiv. *Rizikové a patologické těhotenství*. Praha: Grada Publishing, 2004. ISBN 80-247-0418-8.

PAŘÍZEK, Antonín a kolektiv. *Kritické stavy v porodnictví*. Praha: Galén, 2012. ISBN 978-80-7262-949-7.

ROZTOČIL, Aleš a kolektiv. *Moderní porodnictví*. 2. vydání. Praha: Grada Publishing, 2017. ISBN 978-80-247-5753-7.

PROCHÁZKA, Martin a kolektiv. *Porodní asistence*. Praha: Maxdorf, 2020. ISBN 978-80-7345-618-4.

1 POPIS ŘEŠERŠNÍ STRATEGIE

VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA:

- **klíčová slova v ČJ:** RhD aloimunizace v těhotenství, erytrocytární aloimunizace, Rh faktor, prevence, fetomaternální hemoragie, management aloimunizace v těhotenství, hemolytická nemoc plodu a novorozence
- **klíčová slova v AJ:** RhD alloimmunization in pregnancy, red blood cell alloimmunization, Rh factor, prevention, fetomaternal hemorrhage, management of alloimmunization in pregnancy, haemolytic disease of the fetus and newborn
- **jazyk:** český, anglický
- **období:** 2004-2020
- **další kritéria:** recenzovaná periodika, přehledové články, vědecké články



DATABÁZE:

EBSCO, GOOGLE SCHOLAR, MEDVIK, PUBMED



Celkem nalezeno 230 dokumentů



VYŘAZUJÍCÍ KRITÉRIA:

- duplicitní dokumenty
- dokumenty neodpovídající cílům
- kvalifikační práce



SUMARIZACE VYUŽITÝCH DATABÁZÍ A DOHLEDANÝCH DOKUMENTŮ

EBSCO - 7 zahraničních dokumentů

PUBMED - 9 zahraničních dokumentů

SUMARIZACE DOHLEDANÝCH PERIODIK A DOKUMENTŮ

recenzovaná periodika - 12 českých dokumentů

knižní publikace - 3 české, 1 zahraniční



Pro tvorbu bakalářské práce bylo použito 39 dokumentů

2 RH INKOMPATIBILITA A JEJÍ RIZIKA

Rh systém je druhým nejvýznamnějším krevním systémem a v těhotenství je znalost Rh faktoru důležitá k předcházení možných komplikací. Přibližně 85 % bílé populace je RhD pozitivní a RhD negativní žena má velkou pravděpodobnost, že otec jejího dítěte bude RhD pozitivní. V 10 % všech těhotenství má RhD negativní matka RhD pozitivní plod. Pokud taková situace nastane, vyvolávají antigeně inkompatibilní erythrocyty plodu stimulaci imunitního systému matky s tvorbou anti-D protilátek (Holusková et al., 2013, s. 89-93).

Fetomaternální hemoragie (FMH) je stav, kdy dojde k porušení fyziologické bariéry mezi mateřskou a fetální cirkulací. Erythrocyty plodu mohou následkem pozitivního tlakového gradientu projít do krevního oběhu matky. Množství proniklých erythrocytů není ve většině případů pro plod klinicky významné, vede však k aloimunizaci matky (Roubalová, Ľubušký, 2020, s. 410-411).

Nejčastěji dochází k FMH při porodu. U 1-2 % těhotenství nastává aloimunizace již antepartálně. Množství erythrocytů, které je nutné k vyvolání aloimunizace závisí na imunogenicitě RhD pozitivních erythrocytů a reaktivitě imunitního systému ženy. K aloimunizaci může vést již objem 0,1 ml fetálních erythrocytů (Holusková et al., 2013, s. 89,92).

K průniku určitého množství fetální krve do mateřského organismu dochází pravděpodobně v každém těhotenství. Objem proniklé plné fetální krve je u 98,5 % porodů menší než 5 ml. K excesivní FMH dochází vzácně. Více než 30 ml plné krve pronikne do mateřského organismu cca u 3 z 1000 porodů (Ľubušký et al., 2012, s. 282-283).

Dalšími potenciálními situacemi, kdy může dojít k FMH, a které způsobí aloimunizaci RhD negativní matky, jsou potrat či umělé ukončení těhotenství, ektopické těhotenství, invazivní prenatalní diagnostika, jiné intrauterinní výkony, břišní poranění, pokus o zevní obrat plodu, antepartální krvácení, intrauterinní úmrtí a porod mrtvého plodu (Ľubušký, 2010, s.195).

První setkání imunitního systému s antigenem „D“ vyvolává primární odpověď organismu s tvorbou protilátek třídy IgM. V rámci sekundární odpovědi organismu se tvoří protilátky třídy IgG, které se rychle váží na fetální erythrocyty a snadno pronikají placentou. Jejich tvorba vyžaduje více času, a proto první těhotenství, pokud nedošlo k předchozímu setkání s antigenem, nebývá ohroženo průnikem protilátek k plodu.

Po setkání s antigenem vznikají paměťové lymfocyty. Při průniku RhD pozitivních erytrocytů v dalším těhotenství, dochází k rychlé odpovědi organismu tvorbou anti-D protilátek, které již prochází placentou do krevního oběhu plodu a způsobují hemolytickou nemoc plodu a novorozence. S každým těhotenstvím se množství produkováných protilátek zvyšuje (Roubalová, Ľubušký, 2020, s. 410).

Hemolytická nemoc plodu a novorozence neboli fetální erythroblastóza je charakterizována zvýšenou destrukcí červených krvinek plodu, které jsou vychytávány a ničeny ve slezině. Plod je ohrožen různě závažnou formou anémie. Zároveň se zvyšuje erythropoéza, která má kompenzovat destrukci erytrocytů, ale ta nestačí nahrazovat rozpadlé erytrocyty. Poškození plodu se odvíjí od stupně anémie. Střední a závažné formy anémie vedou k redistribuci krve s preferenčním zásobením mozku a k rozvoji patologických změn (Tombak, 2019, s.25-28).

Mírná anémie vede ke snížení množství kyslíku v krvi. Plod však snáší anémii dobře a distribuce kyslíku zůstává vyrovnaná. Až závažnější forma anémie je provázena hypoxémií a acidózou. Dochází ke změnám v hemodynamice. Zvýšený je srdeční výdej, cirkulace plodu je hyperdynamická a jsou přítomny změny v hematokritu. Při poklesu hematokritu pod 12 % se rozvíjí hydrops plodu, tedy celkový edém, který je nejtěžším projevem HDFN. Na vzniku hydropsu se podílí srdeční selhávání, způsobené chronickou hypoxií, hepatomegalie, která ztěžuje průtok krve játry a způsobuje portální hypertenzi, a hypoalbuminémie, která vede k otokům tkání. Tyto patologické změny jsou prokazatelné na ultrazvuku (Ľubušký, Procházka, 2012, s.285).

Vzhledem k hemolýze se zvyšuje hladina bilirubinu, který však u plodu v děloze přechází přes placentu a je vychytáván játry matky. Po narození hemolýza pokračuje, ale játra novorozence neumí velké množství nekonjugovaného bilirubinu v krvi zpracovat. Hyperbilirubinémie se projevuje časně po narození ikterem a neléčená vede k rozvoji kernikteru, ukládání nekonjugovaného bilirubinu v oblasti bazálních ganglií mozku. Vzniklý stav ohrožuje novorozence nenávratným poškozením mozku až smrtí (Tombak, 2019, s.28).

HDFN je závažným, ale ve většině případů ovlivnitelným a řešitelným stavem. Ve vyspělých zemích incidence vážné HDFN není příliš vysoká. Pro země s nízkými a středními příjmy představuje stále problém a je spojená asi s 50 000 úmrtími novorozenců ročně, kdy většina případů úmrtí připadá Asii a subsaharské Africe (Hamel et al., 2020, s.2). Sahoo uvádí, že téměř 1 000 000 žen v zemích s nízkými

a středními příjmy jako je Indie, je po narození dítěte ohroženo rozvojem RhD aloimunizace a jen 250 000 dávek anti-D imunoglobulinu je distribuováno. Vzniká tak velký rozdíl mezi poptávkou a nabídkou (Sahoo et al., 2020, s.1018).

3 PREVENCE RHD ALOIMUNIZACE

Před 70. léty 20. století představovala HDFN významný problém v porodnictví. Zavedením anti-D profylaktických programů v roce 1967 se významně snížila aloimunizace RhD negativních matek a mortalita spojená s HDFN z 18,4 na 1000 živě narozených v roce 1977 na 1,3 v roce 1992, a současně se snížila i morbidita. Dnes je tato profylaxe považována za jeden z hlavních úspěchů „veřejného zdraví a preventivní medicíny“ ve 2. polovině 20. století (Hyland et al., 2020, s.1-2).

Nejprve zavedená postpartální aplikace anti-D imunoglobulinu byla doplněna o preventivní podání anti-D v těhotenství, a to z důvodu fetomaternální hemoragie a senzibilizace žen již v průběhu těhotenství. V současné době je rutinní podávání anti-D imunoglobulinu v těhotenství a po porodu zavedeno v mnoha zemích, a je doplněno podáním anti-D imunoglobulinu v situacích, kdy existuje potencionální riziko senzibilizace RhD antigeny plodu (L'ubušký et al., 2006, s.174).

Podstatou prevence je podání cizího imunoglobulinu (Ig) G anti-D ve vysoké dávce, což vede k rychlému odstranění antigenu „D“. Podané cizí protilátky eliminují RhD pozitivní fetální erytrocyty z krve RhD negativní matky, a tím brání vlastní tvorbě aloprotilátek anti-D s následnou tvorbou paměťových lymfocytů. Cizí/heterologní protilátka anti-D nevede k tvorbě paměťových lymfocytů, čímž není další těhotenství ženy ohroženo rozvojem HDFN (Roubalová, L'ubušký, 2020, s.413).

V současné době se používají polyklonální protilátky anti-D, které se připravují z plazmy lidských dárců, převážně mužů, imunizovaných antigenem „D“. RhD negativní dárci krve dostávají alogenní červené krvinky, vytváří si tak anti-D protilátky, a poté podstupují častou plazmaferézu. Plazma je dále zpracována frakcionací a redukuje se patogeny. 10 mikrogramů je schopno neutralizovat 1 ml RhD pozitivní krve, tedy 0,5 ml erytrocytů. IgG anti-D by měly být aplikovány intramuskulárně, i když za určitých klinických okolností je možná intravenózní či subkutánní aplikace. Po aplikaci standartní dávky je anti-D detekovatelné pomocí screeningu ještě několik měsíců (Roubalová, L'ubušký, 2020, s.415; Legler 2020, s.1).

Lidské IgG anti-D jsou produkovány v několika zemích a distribuovány na celosvětový trh s důrazem na Severní Ameriku a Evropu. Většina zemí spoléhá na jejich dovoz. Monoklonální protilátky jsou zkoumány a modifikovány jako možná náhrada za lidský zdroj IgG anti-D. Stále však nejsou k dispozici pro běžné použití na pacientech. Při testování rekombinantních forem monoklonálních i polyklonálních IgG

anti-D se ukázalo, že nevyvolávají adekvátní imunitní odpověď organismu. Při použití nedocházelo k očekávanému potlačení imunitní odpovědi, ale naopak k zesílení a rychlejší tvorbě protilátek (Legler, 2020, s.1; Roubalová, Ľubušký, 2020, s.415).

3.1 Prenatální a postnatální prevence

Diagnostika a prevence RhD aloimunizace se v České republice (ČR) řídí dle doporučených postupů vydaných Českou gynekologickou a porodnickou společností (ČGPS) a Českou lékařskou společností Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP).

Na začátku těhotenství, v prvním trimestru, je každé ženě vyšetřena krevní skupina, RhD faktor a přítomnost nepravidelných antierytrocytárních protilátek. Při pozitivním screeningu je provedena identifikace protilátky a vyšetřen její titr (Ľubušký, 2010, s.196).

Při nepřítomnosti antierytrocytárních protilátek se provádí kontrolní screening na jejich přítomnost znovu u všech žen v 28. týdnu těhotenství. U RhD negativních z důvodu kontroly před profylaktickým podáním protilátek a u RhD pozitivních z důvodu možnosti vzniku významných protilátek jiných než anti-D, které mohou zapříčinit HDFN. Při nepřítomnosti anti-D protilátek u RhD negativních žen, je ve 28. týdnu ženám profylakticky aplikována dávka 250 µg anti-D imunoglobulinu intramuskulárně, a to z důvodu možné aloimunizace žen již v průběhu těhotenství. Incidence antepartální aloimunizace je 1-2 %, ale v 90 % případů k ní dojde až po 28. týdnu těhotenství. Před 28. týdnem je její incidence 0,1-0,2 % (Ľubušký, 2010, s.194-197). Ve studii spontánní antepartální RhD aloimunizace, která probíhala mezi lety 2008 až 2013 ve Fakultní nemocnici Olomouc, byla její incidence ve zkoumaném souboru 2,3 % (Studničková et al., 2015, s.403).

Před vyšetřením séra na přítomnost antierytrocytárních protilátek je vždy nutné zjistit, zda již žena v průběhu těhotenství nedostala dávku imunoglobulinu anti-D, aby nedošlo k chybnému podezření na HDFN. Poločas IgG anti-D je asi 24 dní a u 15-20 % žen, kterým byl podán v 28. týdnu těhotenství, můžeme detekovat nízký titr anti-D ještě v termínu porodu (Ľubušký, 2010, s.196).

Senzibilujícími událostmi v prvním trimestru, kdy je RhD negativním ženám podán IgG anti-D, je umělé ukončení těhotenství, samovolný potrat s instrumentální revizí, operace mimoděložního těhotenství, biopsie choria z genetické indikace a evakuace molární gravidity. Ve 12. týdnu gravidity je objem fetální krve 3 ml a FMH činí 1,5 ml. Dostatečná dávka je tedy 30 µg. Aloimunizaci lze u žen prokázat již v 6.

týdnu gravidity. Doporučená dávka IgG anti-D v ČR do 12. týdne je 50 µg. Mezi indikace v druhém a třetím trimestru patří amniocentéza, kordocentéza, jiné invazivní výkony prenatální diagnostiky a fetální terapie, indukovaný abort, intrauterinní úmrtí plodu, pokus o zevní obrat konce pánevního, břišní poranění a porodnické krvácení. Minimální podávaná dávka IgG anti-D do 20. týdne gravidity je 50 µg a po 20. týdnu 100 µg. Pro přesnější stanovení potřebné dávky by mělo být po 20. týdnu stanoveno množství FMH (Lubušký, 2010, s.196).

Následující dávka IgG anti-D se RhD negativním ženám podává po porodu RhD pozitivního dítěte. Postačující množství je 100 µg. Podání větší dávky není chybné, ovšem efektivita paušálního podávání větší dávky než 100 µg nebyla prokázána. K upřesnění dávky slouží stanovení FMH. Potřebná dávka IgG anti-D by měla být aplikována co nejdříve po porodu nebo po jiné potencionálně senzibilující události, nejpozději však do 72 hodin. Pokud dojde k opomenutí podání IgG anti-D, má stále smysl aplikovat dávku do 13 dní. V mimořádných případech je možné podat IgG anti-D do 28 dní. Pokud se nestanoví objem FMH, běžná dávka, která se v ČR ženám po porodu RhD pozitivního dítěte aplikuje, je 200-300 µg (Lubušký, 2010, s.196-197).

Ženě je nutné vystavit potvrzení o podání IgG anti-D s popisem množství a způsobu aplikace. IgG anti-D není aplikován ženám, které mají pozitivní anti-D protilátky v krevním séru a nejedná se o přetrvávající IgG anti-D podané antenálně. V případě nejistoty původu anti-D protilátek je provedení prevence doporučeno. Zároveň se IgG anti-D podává i ženám, u kterých není znám RhD status dítěte (Lubušký, 2010, s.197).

V současné době jsou v ČR dostupné 3 typy léčivých přípravků IgG anti-D. Jsou to Rhesonativ v množství 125 µg nebo 250 µg, Igamad v množství 300 µg a Rhophylac v množství 30 µg (GynUltrazvuk, 2016).

3.2 Stanovení objemu fetomaternální hemoragie

K průniku fetálních erytrocytů do mateřské cirkulace dochází nejčastěji v třetím trimestru nebo při porodu. Množství proniklých erytrocytů je ve většině případů malé. Přibližně u 1,5 % porodů dochází k FMH větší než 5 ml, u 0,5 % porodů k FMH větší než 10 ml a u dalšího 0,5 % porodů pak k excesivní FMH větší než 25 ml. (Lubušký, Studničková, 2012, s.283)

Mezi situace zvyšující riziko průniku fetálních erytrocytů do krve matky patří porod císařským řezem, porod mrtvého plodu, traumatický vaginální porod, porod vícečetného těhotenství, porod s příznaky předčasného odlučování placenty či porod s patologií v III. době porodní. (Lubušký, 2010, s.197)

Přesná detekce množství proniklých erytrocytů umožňuje provádět prevenci RhD aloimunizace lépe a levněji. Dávka 10 µg IgG anti-D vystačí na průnik 1 ml plné fetální krve, což činí 0,5 ml erytrocytů. Ve většině případů je tedy dávka podaná po porodu nadbytečná, a naopak asi u 1 % porodů je dávka nedostatečná (Studničková et al., 2010, s.443-444).

Existuje několik metod stanovení FMH. Analýza pomocí průtokové cytometrie funguje na principu kvantifikace malého počtu buněk přítomných ve velké buněčné populaci. Využívá fluorescenčně značených protilátek. Duální fluorescenční detekce dvou intracelulárních antigenů představuje jednu z nejpřesnějších možností stanovení FMH. Antigeny se detekují ze vzorku periferní krve s EDTA (kyselina ethylendiamintetraoctová). Metoda kombinuje dvě protilátky, kdy jedna z nich je namířena na fetální hemoglobin obsažený ve fetálních erytrocytech a v malém procentu adultních erytrocytů. Druhá z protilátek je namířená na karbonickou anhydrázu, enzym, který je obsažen pouze v adultních erytrocytech a pozdějším stádiu fetálních erytrocytů. Duální barevná cytometrie tak umožňuje současně stanovit oba intracelulární antigeny, a tedy přesně kvantitativně určit množství fetálních erytrocytů v mateřské krvi. K výhodám této metody patří vysoká přesnost a senzitivita. Minimální detekovatelné množství je 0,1 ml fetálních erytrocytů, což činí objem schopný RhD aloimunizace matky. Nevýhodou jsou vysoké pořizovací náklady a dostupnost jen ve větších centrech (Studničková et al., 2010, s.444-445).

Kleihauerův-Betkeův test je metoda tzv. kyselého eluce. Využívá se kyselina, která se použije k vymývání erytrocytů. Principem metody je rezistence fetálního hemoglobinu vůči kyselině. Fetální erytrocyty se tak po inkubaci pod mikroskopem jeví jako jasně růžové, zatímco adultní erytrocyty jsou bledé. Výhodou metody je nezávislost na přítomnosti RhD antigenu, také vyžaduje pouze základní laboratorní vybavení a není nákladná. Má však řadu nevýhod. Problémem je nízká senzitivita. Eluce hemoglobinu je citlivá k pH, teplotě a času. Interpretace výsledku je tedy subjektivní a metoda vyžaduje určitou zkušenost laboranta s odpočtem. Pouhý odhad ve výpočtu výsledku, semikvantitativní hodnocení, je velkým problémem. Jelikož během těhotenství stoupá fyziologicky hladina fetálního hemoglobinu v mateřských

erythrocytech nebo může být přítomná perzistence fetálního hemoglobinu, je nízká i specifita metody. Proto by měla být brána jako metoda screeningová a pro přesnější hodnoty by mělo být využito spolehlivějšího testování (Studničková et al., 2010, s.444-445).

Dalším způsobem stanovení FMH je rozetový test, který využívá nepřímý antiglobulinový test. Do vzorku se přidá exogenní anti-D, která se naváže na RhD pozitivní fetální erythrocyty a ty jsou identifikovány pomocí přídavku „indikátorových“ RhD pozitivních erythrocytů. Dohromady vytváří rozety či klustery, které se odečítají mikroskopicky. Výhodami metody jsou nízké náklady a relativní jednoduchost. Je však aplikovatelná pouze u RhD pozitivního plodu a RhD negativní matky. Problémem je také nízká senzitivita. Detekuje FMH až nad 4 ml a neumožňuje kvantitativní stanovení, což ji předurčuje jako metodu screeningovou (Studničková et al., 2010, s.445).

Hlavními přínosy vyšetření objemu fetálních erythrocytů v mateřské cirkulaci jsou odhalení excesivní FMH a snížení paušálně podávané dávky anti-D imunoglobulinu a s tím spojené snížení nákladů (Studničková et al., 2010, s.446).

3.3 Neinvazivní stanovení RhD genotypu plodu

V 90. letech se objevila snaha bezpečně určit krevní skupinu plodu z krevního vzorku matky a 20. století bylo zakončeno objevem nebuněčného fetálního DNA cirkulujícího v mateřské plazmě vědcem Dennisem Lo. Společně se svým týmem dokázal izolovat nebuněčné fetální DNA pomocí polymerázové řetězové reakce v reálném čase (real-time PCR) (Hyland et al., 2020, s.2).

Přítomnost nebuněčné fragmentované fetální DNA v krevní plazmě těhotné ženy je možné využít k neinvazivní RhD genotypizaci plodu (Böhmová et al., 2013, s.33). Testování, které využívá pouze krevní vzorek, tak eliminuje potřebu provádět invazivní zákroky za účelem získání fetálního DNA. Během šesti let se ukázalo neinvazivní prenatalní testování (NIPT – non-invasive prenatal testing) RhD genotypu plodu jako užitečný diagnostický test pro aloimunizované ženy a během dvanácti let se ukázal jako proveditelný u všech RhD negativních žen. Klinická aplikace NIPT pro další antigeny krevních skupin zůstává předmětem výzkumu (Hyland et al., 2020, s.2).

Již mnoho let je k dispozici možnost NIPT, díky kterému je možné určit, zda je plod RhD pozitivní či negativní. Podle výsledku lze poté cíleně provádět prenatalní anti-

D profylaxi pouze ženám s RhD pozitivním plodem. Většina západních zemí proto zavedla pokyny k cílené anti-D profylaxi jako alternativu k dřívějšímu obecnému přístupu k aplikaci anti-D, nebo přímo vyžaduje pozitivní výsledek NIPT RhD plodu předtím, než je možné aplikovat anti-D imunoglobulin. Dánsko bylo první zemí, která v roce 2010 zavedla národní program NIPT pro zjištění genotypu plodu. Následovalo v roce 2011 Nizozemsko, v roce 2014 Finsko a v roce 2016 Velká Británie. V jiných zemích je cílená anti-D profylaxe nabízena jako alternativa k necílené, tedy k anti-D profylaxi nezávislé na RhD plodu (Legler, 2020, s.2)

Provedená metaanalýza, která zahrnuje 11 studií publikovaných mezi lety 2008 až 2017 s přibližně 60 000 RhD negativními účastníky odhalila vysokou senzitivitu NIPT RhD až 99,9 % a specifitu až 99,2 %. Ukázalo se, že NIPT fetálního RhD je přinejmenším rovnocenné konvenčním sérologickým testům s použitím krve novorozence. U vícečetných těhotenství ve 3 studiích u 92 případů navíc nebyly popsány žádné falešně negativní výsledky. Jelikož RhD systém má různé varianty bylo ve validačních studiích popsáno 0 až 2,2 % neprůkazných výsledků. Procento se v jednotlivých laboratořích liší a závisí na etnickém původu populace pacientů. V 50 % těchto neprůkazných případů nese matka variantu RhD slabě exprimovanou nebo molekulární variantu spojenou s negativním fenotypem RhD. Uvedené varianty jsou u bělošské populace vzácnější, ale častější jsou u pacientů asijského nebo afrického původu. Pouze pokud má matka RhD „weak“ typu 1, 2 nebo 3, není nutné provádět anti-D profylaxi. V dalších neprůkazných případech se doporučuje řídit se doporučeními pro prenatální anti-D profylaxi a dále po porodu dle dohodnutého postupu (Legler, 2020, s.2).

Časové období mezi odběrem krevního vzorku a oddělením krevní plazmy od krevních buněk by mělo být co nejkratší. Nemělo by přesáhnout 5 dní vzhledem k snížené senzitivě hemolyzovaných vzorků. Fetální DNA by měla být extrahována z 0,5 až 2 ml krevní plazmy. Většina z publikovaných studií byla provedena pomocí real-time PCR, proto lze metodu považovat za referenční metodu pro vývoj nových testů založených na dalších technologiích. Příčinami falešně negativních nebo falešně pozitivních výsledků byly identifikovány technické problémy, záměna vzorků nebo lidské omyly. NIPT RhD plodu musí testovat alespoň 2 exony RhD. Testování unikátní sekvence RhD, především exonu 7, je spolehlivější než testování jiných exonů RhD. Ve validačních studiích s vysokou senzitivitou byl eluát z DNA extrakce analyzován alespoň ve třech replikátech pomocí real-time PCR (Legler, 2020, s.2-3).

Publikované náklady za NIPT RhD se v různých zemích liší v závislosti na cenách činidla, mzdových nákladech a rámci zdravotní politiky. Cena se pohybuje mezi 20 a 150 euro. Centralizace testování vzorků náklady za testy snižuje. NIPT tedy přináší snížení ekonomických nákladů za anti-D profylaxi, a také je etickým přínosem. Ženy nejsou zbytečně léčeny produktem krevní plazmy v případě RhD negativního plodu a nevyužité dávky je možné použít v jiných zemích, kde jsou potřeba. (Legler, 2020, s.2-3).

V České republice byla také provedena studie, která měla za úkol posoudit senzitivitu metody a předložit metodický postup pro zavedení neinvazivního testování RhD genotypu plodu z volné fetální DNA v krevní plazmě těhotné ženy do klinické praxe. Byly otestovány vzorky 38 těhotných RhD negativních žen v různých stádiích těhotenství mezi 13. – 27. týdnem gravidity. Zvolený postup využíval detekci signálu z exonu 7 a řadu paralelních kontrol, které měly zajišťovat, že vzorek není kontaminován a DNA je amplifikovatelná. Testy bylo úspěšně stanoveny 34 RhD pozitivních plodů a 4 RhD negativní plody. Postup založený na detekci exonu 7 a řadě paralelních kontrol je již využíván v klinické praxi. Nově navržené metody ve studii budou dále posuzovány a plánuje se jejich rutinní využití v praxi (Böhmová et al, 2013, s.32-40).

Ženy, kterým je zjištěna v krvi přítomnost anti-D protilátky či jiná klinicky významná protilátka, jsou dále doporučeny k dalšímu odbornému posouzení a bez znalosti RhD plodu je těhotenství vedeno jako rizikové s nutností pravidelných ultrazvukových vyšetření. Dostupnost NIPT RhD genotypu tak může potvrdit či vyvrátit riziko, a pokud je plod stanoven jako RhD negativní, může se těhotná žena vyhnout pravidelnému ultrazvukovému vyšetření a úzkosti spojené s rizikem HDFN. Naopak pokud je stanoven plod jako RhD pozitivní, může být vhodně zaměřen management rizikového těhotenství. V retrospektivní observační studii, která hodnotila 259 těhotenství s klinicky významnými aloprotilátkami, byly zdůrazněny přínosy NIPT. Bližší klasifikace rizika anémie plodu dle otcovského fenotypu společně s NIPT snížila četnost vyšetření, náklady, úzkost matek, a to bez ohrožení perinatálních a neonatálních výsledků (Hyland et al., 2020, s.3).

3.4 Anti-D profylaxe v jiných zemích

Studie publikovaná v roce 2020, která se zabývá HDFN zapříčiněnou RhD inkompatibilitou a prevencí RhD aloimunizace v různých částech světa, ukázala, že přibližně 50 % žen po celém světě, které vyžadují anti-D imunoprofylaxi, ji nedostanou. Pravděpodobně kvůli malé informovanosti, nepřístupnosti přípravku nebo cenové nedostupnosti. Neschopnost poskytnout základní péči dle uznávaných standardů o předcházení aloimunizace těhotných žen, i po 50 letech dostupnosti, přispívá k morbiditě a mortalitě novorozenců (Pegoraro et al., 2020, s.1)

Zavedení anti-D profylaxe je velkým úspěchem vědy a medicíny, nicméně v literatuře se objevuje velmi málo publikací popisující incidenci RhD aloimunizace a HDFN v nízko příjmových státech, kde nebývá RhD aloimunizace těhotných brána jako jeden z hlavních problémů. Důvodem může být nižší počet RhD negativních jedinců v populaci, absence sběru dat či monitorování HDFN (Pegoraro et al., 2020, s.2).

Z údajů studie zabývající se prevencí RhD aloimunizace ve světě vyplynulo, že pro celkovou imunoprofylaxi, podání dávky anti-D imunoglobulinu antenatálně i postnatálně, je potřeba celosvětově téměř 13 milionů dávek ročně. V současné době se však podají jako prevence RhD aloimunizace necelé 4 miliony dávek ročně. Výsledek nedosahuje ani minimální hodnoty nutné k prevenci RhD aloimunizace po porodu, která by vyžadovala více než 5 milionů dávek ročně. Z výsledků také vyplývá, že více než 2,5 milionů dalších dávek ročně je potřeba pro postnatální anti-D profylaxi mimo země s vysokými příjmy. Data ukazují, že celosvětové úsilí zabránit RhD aloimunizaci je pod prahovou hodnotou a daleko od optimálního cíle. Největší rozdíly mezi poptávkou a nabídkou dávek IgG anti-D jsou v zemích s nízkými příjmy. Zjištěný nedostatek prevence by měl být zaregistrován na celosvětové úrovni a podnítit spolupráci mezi zdravotnickými orgány, farmaceutickými firmami a poskytovateli zdravotnické péče, aby byla na celém světě zajištěna minimálně postnatální anti-D profylaxe RhD negativním ženám s RhD pozitivním dítětem (Pegoraro et al., 2020, s.4-5, 7).

Současně vyplývá, že jižní Asie a subsaharská Afrika jsou regiony, ve kterých umírá nejvíce novorozenců na důsledky kernikteru. Důvody přetrvávajících nedostatků RhD profylaxe jsou různé a zástupci z mnoha zemí představily některé z nich. Například v mnoha regionech Afriky se běžně neprovádí stanovení krevní skupiny

a Rh faktoru. Náklady na IgG anti-D mohou tedy být 4krát až 8krát vyšší než v zemích s vysokými příjmy, a to zejména z důvodu privatizace lékáren. V Jižní Americe je často nedostatek dodávek IgG anti-D, zatímco v Číně není jednoduše k dispozici. Ve východní Evropě nebo Rusku je anti-D profylaxe často zapomenuta, zejména v případech potratu, umělého ukončení těhotenství či krvácení v průběhu gravidity (Pegoraro et al., 2020, s.7-8).

Výsledky studie prevence RhD aloimunizace ve světě mají několik omezení z důvodu nedostatku údajů o anti-D profylaxi v některých zemích. Vychází také ze starších dat a situace v některých zemích se proto mohla proměnit. Získané výsledky nicméně ukazují nedostatky v celosvětové anti-D profylaxi a statisíce RhD negativních žen je vystaveno riziku senzibilizace kvůli nedostatečné či nevhodné profylaxi nebo nedostatku anti-D imunoglobulinu (Pegoraro et al., 2020, s.8-9).

Dle doporučení gynekologických, porodnických a jiných institucí ve Spojeném království, Austrálii, Kanadě a USA by měla být prováděna RhD profylaxe rutinně u RhD negativních žen antenatálně i postnatálně. Dle pokynů lze podat RhD negativním ženám dávku IgG anti-D dvakrát během těhotenství, a to v 28. týdnu a 34. týdnu, nebo lze podat jednu dávku v 28. týdnu. Ze studie z roku 2014, která porovnává doporučení k RhD profylaxi výše uvedených zemí, vyplývá, že jsou pokyny dodržovány v těchto zemích z 80 až 90 %. Dále vyplynulo, že problémem je správné načasování podání IgG anti-D, kdy jen 29 % žen dostalo IgG anti-D ve správný gestační týden. V kanadské studii z roku 2012 se ukázalo, že postnatální profylaxe je optimální a je provedena v 98,5 % případů, zatímco antenatální jen v 85,7 % případů. RhD profylaxe po porodu RhD pozitivního dítěte, která by měla být zajištěna do 72 hodin po porodu, je dle studií uskutečněných ve výše uvedených zemích provedena v 95-100 % případů. Z přehledu studií také vyplývá, že poskytování IgG anti-D nebylo dostačující při potenciálně senzibilizujících událostech. Americká studie z roku 2012 uvádí, že u 89 % žen byla při možné senzibilizaci zjištěna krevní skupina a Rh faktor, ale pouze 54 % RhD negativních žen dostalo odpovídající anti-D profylaxi. Gestační věk se jeví jako faktor neoptimální anti-D profylaxe. Retrospektivní studie ukázala, že u žen před 12. týdnem gravidity, které navštívily pohotovostní služby, nebyl vyšetřen Rh faktor u 97 ze 112 pacientek (Fyfe et al., 2014, s.2-4).

Ze studií tedy vyplývá, že existuje prostor pro zlepšení anti-D profylaxe v rutinních a klinicky významných situacích v těchto zemích. Kanadská studie naznačuje, že pro zlepšení spolupráce s pacientem, by měla být zlepšená komunikace

a informovanost RhD negativních žen o krevní skupině, Rh faktoru a rizicích s ním spojených (Fyfe et al., 2014, s.4).

Sahoo uvádí, že závažnost aloimunizace a HDFN je v rozvojových zemích, kde není optimální RhD profylaxe, velká. Odhaduje se, že bez jakékoliv antenatální a postnatální péče se u 14 % RhD negativních žen vyvinou anti-D protilátky do 6 měsíců po porodu, které ovlivní další těhotenství. Pokud nedojde k žádnému zásahu během těhotenství, téměř 14 % takových těhotenství s pozitivními anti-D protilátkami skončí porodem mrtvého plodu. Z živě narozených bude mít 30 % závažné onemocnění, které je bez léčby smrtelné. 30 % bude mít středně závažné onemocnění s hyperbilirubinemií, která neléčená povede ke kernikteru a zbylých 40 % bude bez příznaků. Lze odvodit, že 50 % imunizovaných dětí bez jakékoliv léčby podlehne HDFN nebo se u nich vyvine závažné neurologické onemocnění. Dle provedeného odhadu se prevalence HDFN v Indii odhaduje na 56 672 případů ročně (Sahoo et al., 2020, s.1019).

HDFN tak stále významně přispívá k novorozenecké mortalitě a morbiditě, a to zejména v zemích s nízkými a středními příjmy, kde je horší dostupnost zdravotnictví, nejsou dostatečné dodávky IgG anti-D nebo nefunguje doručovací systém, nejsou cenově dostupné či populace a rodiny jsou velké (Hamel et al., 2020, s.18).

3.5 Role a péče porodní asistentky

Dle mezinárodní definice je porodní asistentka (PA) plně zodpovědný zdravotnický pracovník, který pracuje v partnerství se ženami. Poskytuje potřebnou podporu, péči a radu během těhotenství, porodu a v poporodním období. Mimo jiné uvádí: „Porodní asistentka má důležitou úlohu ve zdravotním poradenství a vzdělávání nejen žen, ale i v rámci jejich rodin a celých komunit“ (Ministerstvo zdravotnictví České republiky, 2019). Kompetence a činnosti PA uvádí zákon č. 96/2004 Sb. a vyhláška č. 55/2011 Sb. PA provádí činnosti a pečuje bez odborného dohledu o těhotnou ženu, rodící ženu, ženu v období šestinedělí a o novorozence dle vyhlášky č. 55/2011 Sb. Společně s lékařem poskytuje preventivní, léčebnou, diagnostickou, rehabilitační, paliativní, neodkladnou nebo dispenzární péči (zákon č. 96/2004 Sb., vyhláška č. 55/2011 Sb.).

Porodní asistentka se v ambulanci gynekologa podílí na diagnostice a profylaxi RhD aloimunizace. Odebírá krev na laboratorní vyšetření, aplikuje RhD negativním

ženám injekci anti-D imunoglobulinu, informuje a edukuje o dalších vyšetřeních. V porodnici se PA dále podílí na profylaxi RhD aloimunizace podáním anti-D imunoglobulinu po porodu RhD negativním ženám s RhD pozitivním dítětem. U RhD aloimunizovaných žen je PA součástí dispenzární péče a stará se o ženu pod odborným dohledem lékaře (Unie porodních asistentek, Česká komora porodních asistentek, 2019; zákon č. 96/2004 Sb.).

Jednou z kompetencí PA je edukace žen, tedy výchova a vzdělávání. PA pečuje o potřeby žen. Jednou z nich je i potřeba poznávací. PA poskytuje ženám informace o RhD aloimunizaci a její prevenci (Dušková et al., 2019, s.8-9).

Ve studii z Britské Kolumbie, která se zaměřila na zkušenosti RhD negativních žen z těhotenství, vyplývá, že ženám chybí dostatek informací o RhD aloimunizaci a její prevenci. Ženy také uvedly, že by informace měly být podány v předstihu, aby měly čas pochopit problematiku RhD negativity v těhotenství (Fyfe et al., 2020, s.516).

PA pečuje o ženy a je pro ně zdrojem informací. Poskytuje ženám a jejich rodinám informace v přiměřené a srozumitelné formě, proto by měla PA mít přehled o nejnovějších vědeckých podložených odborných poznatcích a dbát na rozvoj svých odborných znalostí (Ministerstvo zdravotnictví České republiky, 2018, s.66; Unie porodních asistentek, 2014, s.2).

4 DIAGNOSTIKA RhD ALOIMUNIZACE A LÉČBA HEMOLYTICKÉ NEMOCI PLODU A NOVOROZENCE

Na začátku těhotenství se u všech žen zjistí krevní skupina, Rh faktor, a je proveden screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek. V případě, že je screening pozitivní, je dále provedena identifikace a zjištěn titer protilátky. Průkaz přítomnosti protilátek proti fetálním erytrocytům v mateřské cirkulaci se provádí nepřímým Coombsovým testem (Lubušký, Procházka, 2012, s.285).

Zpráva z imuno hematologické laboratoře by měla obsahovat údaj o klinické významnosti zjištěné protilátky a kvantifikaci z hlediska rozvoje HDFN. Ženě je zajištěna odborná konzultace a je stanoven další postup (Lubušký et al., 2017, s.82). Za kritickou hladinu anti-D protilátek je považována ta, která ohrožuje plod významně rizikem vzniku HDFN a hydropsu. Kritický titer je ve většině perinatologických center stanoven na 1:8 až 1:32. V případě, kdy je počáteční titer protilátek nižší, je žena pravidelně sledována a titer vyšetřen každé 4 týdny (Lubušký, Procházka, 2012, s.285).

Po dosažení kritického titru by mělo být riziko ohrožení plodu dále stanoveno jinou metodou než imuno hematologickou, jelikož titer aloprotilátky dostatečně neodpovídá stupni anémie u plodu (Lubušký et al., 2017, s.84). Hemolytický potenciál aloprotilátky se odvíjí od specifity, koncentrace, avidity a IgG podtříde protilátky, dále od síly exprese cílového antigenu na erytrocytech plodu, gestačním stádiu plodu, kdy hladina protilátek dosáhne kritické hodnoty a dalších parametrech (Žižka et al., 2004, s.83).

Pokud je takto u ženy stanovena anti-D protilátka, plod je ohrožen rozvojem HDFN pouze v případě, kdy má na povrchu svých erytrocytů přítomný komplementární antigen, tedy je RhD pozitivní. V současné době je již možné vyloučit či potvrdit riziko HDFN vyšetřením genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v mateřské krvi, a to u RHD, dále také u RHC a KEL (Lubušký et al., 2017, s.84). Tato metoda, která stanoví Rh genotyp plodu, umožňuje u aloimunizovaných žen vyloučení plodů, které není nutné dále sledovat (Lubušký, Procházka, 2012, s.286).

Invazivní metodou stanovení genotypu plodu je amniocentéza. Výkon, při němž se odebere vzorek plodové vody, ze kterého se získá fetální DNA. Kvůli rizikům, která jsou s výkonem spojená, se však upřednostňuje získání fetálního DNA z periferní krve matky (Hendrickson, Delaney, 2016, s.160).

Jinou, spíše vedlejší možností, jak zjistit, zda dítě nese antigen komplementární s mateřskou protilátkou, je genotypizace otce, a to jen tehdy, kdy je otcovství jisté. Když otec nemá přítomný daný antigen, může být ohrožení plodu vyloučeno. Pokud je otec pro daný antigen homozygot, je přenos antigenu 100 %. Pokud je otec heterozygot, je šance přenosu antigenu 50 % (Hendrickson, Delaney, 2016, s.160).

Pokud není riziko HDFN vyloučeno, žena by měla být dále sledována na specializovaném pracovišti zabývající se touto problematikou. Standardní prenatalní péče je dále zajišťována obvodním gynekologem (L'ubušký et al., 2017, s.84). U aloimunizovaných žen je pro průběh gravidity důležitá znalost porodnické anamnézy. Dle průběhu předchozích gravidit lze usuzovat další předpokládaný vývoj HDFN a stanovit strategii diagnostických a léčebných postupů. Kromě podrobné anamnézy a sérologických vyšetření je pro vedení a sledování průběhu gravidity nejdůležitější ultrazvukové vyšetření. Ultrazvuk (UZ) výrazně snížil množství prováděných invazivních diagnostických výkonů. Stupeň anémie lze u plodu neinvazivně a spolehlivě určit UZ vyšetřením s využitím barevné a pulzní dopplerometrie, kdy se stanoví maximální průtoková rychlost v arterii cerebri media plodu (MCA-PSV) (L'ubušký, Procházka, 2012, s.286). U anemického plodu je zvýšená maximální systolická průtoková rychlost zapříčiněná zvýšeným srdečním výdejem a sníženou viskozitou krve. Pomocí UZ lékař také sleduje další známky rozvoje hydropsu plodu (Ghesquière et al., 2018, s.199). U žen je tak parametr MCA-PSV, který je spojen s rozvojem fetální anémie, pravidelně vyšetřován ve specializovaném centru (L'ubušký, Procházka, 2012, s.286).

Hodnota MCA-PSV se liší dle gestačního stáří plodu a vyjadřuje se násobkem mediánu (MoM – multiple of the median). Hodnota MoM se získá vydělením hodnoty měření MCA-PSV mediánem pro daný gestační věk, který je znám od 18. týdne gravidity (Ghesquière et al., 2018, s.199). „Prahovou linií“ je 1,5 MoM, který je brán jako hodnota podněcující další vyšetření, léčbu či ukončení těhotenství v závislosti na délce gestace (Castleman, Kilby, 2020, s.1101).

4.1 Intrauterinní transfuze plodu

Pokud je na pravidelné kontrole do 35. týdne těhotenství ženě zjištěna hodnota MCA-PSV větší než 1,5 MoM, je žena indikována ke kordocentéze ke stanovení fetálního hematokritu a k případné intrauterinní transfuzi (IUT) (Moise Jr, 2008, s.172).

Dnes je již měření UZ dopplerometrií velmi spolehlivé v určení anémie a odběr krve plodu se neprovádí, pokud nejsou předem připravené krevní preparáty k transfuzi (Zwiers et al., 2017, s.338). Kordocentéza, punkce pupečníku, je invazivní diagnostická metoda, která umožní přesné stanovení krevního obrazu plodu. Kordocentézu lze provádět od 18. týdne gravidity. Od sériových kordocentóz se však díky UZ dopplerometrii upustilo a snahou současné medicíny je provádět invazivní zákroky, co nejpozději a co nejméně. Nejběžnější a nejbezpečnější metodou je transabdominální punkce pupečníku pod ultrazvukovou kontrolou. Technická proveditelnost je ovlivněná habitusem ženy, lokalizací placenty a úponu pupečníku či rozvíjejícím se hydropsem plodu (L'ubušský, Procházka, 2012, s.286).

Před výkonem je matce i plodu podána premedikace. Pro nižší riziko komplikací je doporučováno intramuskulární či intravenózní podání paralytika nebo léků tišící bolest plodu. Pro paralýzu plodu jsou nejčastěji používány paralytika atracurium, vekuronium a pankuronium (Zwiers et al., 2017, s.338).

Při IUT se jehlou vstupuje do pupečnickové žíly v místě vstupu pupečníku do placenty nebo méně často pak ve volné smyčce pupečníku. Dalším místem přístupu může být také intrahepatální žíla nebo v extrémních případech u žen s vysokým body max indexem (BMI) před 20. týdnem těhotenství může být místem přístupu IUT perkutánní intrakardiální punkce plodu (Castleman, Kilby, 2020, s.1101).

IUT je vyhrazena pro závažné formy fetální anémie a často se používá společně s mateřskou terapií imunoglobulinem. Přibližně u 1 z 5 žen podstupující IUT se díky FMH, která souvisí s invazivním výkonem, může vyvolat další tvorba aloprotilátek a zvýšit se jejich naměřená hladina. Podávaná transfuze erytrocytů je maximálně ošetřená, nejčastěji krevní skupiny 0 negativní, kompatibilní s mateřskou krví, a koncentrovaná, aby se zajistila, co největší účinnost a hematokrit plodu byl po podání transfuze větší než 30 %. Díky IUT je u mnoha dětí zajištěn dobrý neurologický výsledek. Míra poklesu fetálního hemoglobinu po IUT, přibližně 0,3 g/dl za den, se používá k načasování dalšího nutného zásahu (Castleman, Kilby, 2020, s.1101; Hendrickson, Delaney, 2016, s.160).

IUT přináší také určitá rizika, která mohou vést k nutnosti okamžitého předčasného porodu. Může se jednat o hemodynamické komplikace plodu jako hematom či vazospasmus pupečníku, bradykardie plodu nebo abrupce a vykrvácení plodu z místa vpichu (Castleman, Kilby, 2020, s.1101). Po IUT je nutná systematická monitorace srdeční frekvence plodu pro případ výskytu abnormalit a komplikací. UZ

monitorování se používá po transfuzi, pokud se jedná o raný gestační věk. Zwiars a kolektiv uvádí míru komplikací 1,2 % na výkon. Při IUT hrozí větší míra komplikací, pokud se provádí před 20. týdnem nebo po 32. týdnu gravidity. Vyšší riziko komplikací souvisí s technickou náročností výkonu a závažností nemoci. Lindenburg a kolektiv zjistili, že je čtyřikrát větší riziko úmrtí plodu po IUT před 20. týdnem gravidity ve srovnání s úmrtím plodu po podání IUT v pozdějším stádiu těhotenství. Přesto však IUT ve většině případů prodlužuje délku těhotenství, a snižuje tak riziko intrauterinního úmrtí a rizika spojená s porodem nedonošeného dítěte (Ghesquière et al., 2018, s.201; Zwiars et al., 2017, s.339; Lindenburg et al., 2013, s.851).

Alternativou jednoduché intrauterinní transfuze je intrauterinní výměnná transfuze (IUET – intrauterine exchange transfusion), která může vést ke stabilnějšímu hematokritu plodu, potenciálně snížit riziko dočasného objemového přetížení a prodloužit dobu mezi transfuzemi. Nicméně riziko vzniku komplikací může být u IUET větší v souvislosti s vyšší délkou trvání výkonu a pohybem jehly. Také se předpokládá, že u jednoduchého IUT nadbytečný objem opouští krevní oběh poměrně rychle, riziko objemového přetížení není tak velké a plod zvládá IUT celkem dobře. Ve francouzské studii mezi roky 2006 až 2011, která srovnávala IUT a IUET nebyly zjištěny žádné rozdíly ve výhodách ani komplikacích. V dnešní době většina center zabývající se fetální medicínou upřednostňuje metodu jednoduché IUT před IUET (Zwiars et al., 2017, s.338-339; Guilbaud et al., 2016, s.85).

4.2 Intravenózní imunoglobuliny a terapeutická výměna plazmy

Alternativní typ léčby, který umožňuje odložení IUT do pozdější fáze těhotenství při časně těžké anémii plodu, je intravenózní podání imunoglobulinů nebo terapeutická výměna plazmy (Ghesquière et al., 2018, s.202). Intravenózní podání imunoglobulinů je prospěšné u žen, které mají brzký vývoj fetální anémie a posunutí IUT je žádoucí. Podávaný gamaglobulin může blokovat transport aloprotilátů přes placentu kompetitivní inhibicí a snižovat tvorbu aloprotilátů u matky. Léčba není určena pro pokročilé stavy, ale spíše jde o způsob, jak bránit klinicky významné anémii. Tento způsob nebyl donedávna příliš využíván, ale případy, ve kterých byly imunoglobuliny použity, ukazují na přínos pro přežití plodu. Nástup klinicky významné anémie byl pozdější než u žen neléčených imunoglobuliny. Hydrops a novorozenecká výměnná transfuze byla u žen léčených imunoglobuliny méně pravděpodobná (Catelman, Kilby,

2020, s.1102). Ve většině center využívajících terapii imunoglobuliny, se začíná dávkou 400 mg/kg hmotnosti matky za den, po dobu 5 po sobě jdoucích dnů. Terapie se opakuje každé 2-3 týdny. Ve studiích se ukazuje, že léčba imunoglobuliny je účinnější, pokud je zahájena časně v graviditě u plodů bez známek hydropsu. Nežádoucí účinky jsou spíše vzácné. Po výkonu může mít žena bolesti hlavy, horečku, myalgii, bolesti beder, návaly, zimnici, kopřivku, nevolnost, zvracení, tachykardii, tlak na hrudi, hypotenzi nebo dušnost. Podání intravenózních imunoglobulinů je však nákladné. Činí 6 000 dolarů za týden léčby. Náklady a přínosy imunoglobulinů by měly být zváženy oproti nákladům a přínosům brzce prováděným IUT (Ghesquière et al., 2018, s.202).

Výměna krevní plazmy těhotné ženy je historicky dobře známá, používaná metoda, která slouží ke snížení titru mateřských aloprotilátek. Plazma obsahující protilátky je nahrazena plazmou bohatou na albumin, získanou plazmaferézou pomocí přístroje na separaci buněk. Nicméně bylo zjištěno, že výměna krevní plazmy nemá vliv na odložení IUT u časně HDFN. Nedostatek prováděných terapeutických výměn plazmy je pravděpodobně způsoben „rebound“ efektem, kdy dochází k rychlému vzestupu aloprotilátek na předchozí hodnoty nebo vyšší, a to i při opakování. Přestože je výměna plazmy v těhotenství považovaná za bezpečnou, je provázena vedlejšími a nežádoucími účinky (Ghesquière et al., 2018, s.202).

Příležitostně je používaná terapie kombinující výměnu mateřské plazmy a intravenózní podání imunoglobulinů. Předpokládá se, že tato kombinace je účinná proti „rebound“ efektu samotně používané výměny plazmy a může mít příznivý efekt na neonatální výsledky. Již bylo publikováno několik kazuistik, které vykazovaly pozitivní dopad (Ghesquière et al., 2018, s.202).

4.3 Management těhotenství aloimunizovaných žen

V České republice je ohroženo rozvojem hemolytické nemoci plodu a novorozence asi 500 plodů ročně. Cílem managementu těhotenství u žen s přítomnými významnými antierytrocytárními protilátkami a rizikem rozvoje HDFN je prodloužení délky těhotenství do doby, kdy plod již není ohrožen prematuritou. Těhotenství se ukončuje dříve, než dojde k těžkému poškození plodu, ale gestační stáří musí být dostatečně vysoké, zajišťující životaschopnost plodu. Pro snížení

potřeby poporodní fototerapie a výměnné transfuze je důležitá zralost plicních a jaterních enzymatických systémů (L'ubušký, Procházka, 2012, s.286).

Žena, která měla pozitivní screening na antierytrocytární protilátky a není u ní vyloučeno riziko rozvoje HDFN, je v péči specializovaného pracoviště. Standardní péče je stále zajištěna ošetřujícím gynekologem (L'ubušký et al., 2017, s.82,84).

Pokud je titr protilátky nižší než kritická hodnota, je těhotenství sledováno a titr vyšetřen každé 4 týdny. Po jeho dosažení je již nutné zařadit vyšetřování plodu pomocí ultrazvukové dopplerometrie. Pravidelná vyšetření jsou zaměřena na stanovení maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media (MCA-PSV), která poměrně přesně určuje stupeň anémie. Pokud měření dosáhne hodnoty 1,5 MoM nebo jsou UZ pozorovány známky hydropsu, odvíjí se další postup od stáří těhotenství (L'ubušký, Procházka, 2012, s.285-287).

Mezi metody léčby matky, které je možné využít, patří plazmaferéza a aplikace vysokých dávek nescifického sérového imunoglobulinu. Léčbou plodu v těhotenství je intrauterinní transfuze. Kordocentéza a IUT je indikována v případě MCA-PSV větší než 1,5 MoM a kdy je gestační stáří plodu menší než 35. týdnů. U závažných forem HDFN, které vyžadují opakované podání IUT je potřeba zvážit rizika invazivních intervencí s rizikem porodu nezralého plodu. IUT je možné nejpozději provést ve 35. týdnu těhotenství. V případě závažné fetální anémie, kdy je nutné opakované podávání transfuze, je těhotenství ukončeno nejpozději 37. gestační týden. Nejčastěji je těhotenství se závažnou formou HDFN ukončeno císařským řezem, ale léčba pomocí IUT během gravidity nepředstavuje absolutní indikaci k operativnímu ukončení těhotenství (L'ubušký, Procházka, 2012, s.286-287).

U střední formy onemocnění, kdy není nutná IUT a hodnota MCA-PSV nepřesahuje 1,5 MoM, se s ohledem na dozrávání jater, těhotenství ukončuje do konce 38. týdne. Dosahuje-li však po 35. týdnu těhotenství hodnota MCA-PSV 1,5 MoM a pozorujeme vzrůstající trend, těhotenství se ukončuje ihned (L'ubušký, Procházka, 2012, s.287).

U lehkých forem onemocnění, kdy se hodnota MCA-PSV pohybuje pod 1,5 MoM, nebyla nutná žádná IUT a nejsou žádné známky počínajícího hydropsu, se těhotenství plánovaně ukončuje do konce 39. týdne (L'ubušký, Procházka, 2012, s.287).

Porod by měl být veden v perinatologickém centru, po porodu se ihned provádí nutná vyšetření a péče se ujímá pediatr (L'ubušký et al., 2017, s.82-84).

4.4 Hemolytická nemoc novorozence a její léčba

U novorozence by měla být bezprostředně po porodu odebrána krev přímo z pupečnickové žíly. Vyšetřuje se zejména krevní obraz, bilirubin, fenotyp krevní skupiny a provádí se přímý antiglobulinový (Coombsův) test, který prokazuje mateřské protilátky vázané na povrchu fetálních erytrocytů. Zjištěný hematokrit může být po porodu vyšší než hodnota vyšetřená v těhotenství kordocentézou. Což je způsobeno přesunutím fetoplacentárního objemu během porodu směrem k plodu. Stav novorozence a jeho další adaptace závisí nejen na stupni anémie, ale také na gestačním stáří. Novorozenec z imunizovaného těhotenství je více ohrožen nezralostí než přibližně stejně starý novorozenec z neimunizovaného těhotenství (Lubušký, Procházka, 2012, s.286-287; Lubušký et al., 2017, s.84).

Světová zdravotnická organizace doporučuje opožděné přerušení pupečnicku, které má benefity pro donošené i nedonošené novorozence, jako je vyšší hladina hemoglobinu při porodu, nižší potřeba transfuze a dalších terapií. Jedná se o přerušení pupečnicku nejméně 30 sekund po narození a doporučována je alespoň 1 minuta. Aloimunizace bývá považována jako kontraindikace odložení podvazu pupečnicku. Při srovnání 36 novorozenců s HDFN, u kterých byl pupečník ihned přerušen a 36 novorozenců s HDFN, u kterých bylo přerušení pupečnicku odloženo, se ukázalo, že opožděné přerušení má příznivý dopad. Novorozenci měli vyšší hladinu hemoglobinu a potřeba výměnné transfuze byla nižší, bez zvýšené potřeby fototerapie. Opožděné přerušení pupečnicku může být tedy v těchto případech doporučeno za přísného sledování žloutenky (Ghesquière et al., 2018, s.202).

U novorozenců je pečlivě sledována hladina hemoglobinu a bilirubinu pro včasné zajištění fototerapie a doplňující nebo výměnné transfuze. U novorozenců s HDFN se do 24 hodin po porodu objevuje časná novorozenecká žloutenka způsobená zrychlenou hemolýzou. Může být doprovázená hemolytickou anémií, trombocytopenií a někdy neutropenií. Při rozpadu erytrocytů se hromadí v těle volný bilirubin, který byl až do porodu vylučován přes mateřský organismus. Jeho eliminace je vzhledem k nezralosti jater novorozence pomalá a při dosahu určité koncentrace hrozí rozvoj kernikteru, poškození mozku bilirubinem. Kernikterus se projevuje akutní encefalopatií a dlouhodobá expozice vede k chronickým následkům jako může být

mozková obrna či částečná hluchota. Léčbou hyperbilirubinemie je fototerapie a výměnná transfuze (L'ubušký, Procházka, 2012, s.287-288).

Intenzivní fototerapie je hlavní léčbou hemolytického ikteru. Jedná se o bezpečnou léčbu, která funguje na schopnosti molekuly bilirubinu přijmout foton a změnit svou strukturu. Vzniklé izomery jsou rozpustné ve vodě, mohou tak být vylučovány močí a stolicí bez průchodu přes játra. Použité světlo musí pronikat kůží a být absorbováno bilirubinem. Nejvhodnější je modré nebo zelené. Fototerapie by měla být aplikována, jakmile dosáhne bilirubin dané prahové hodnoty. Fototerapie je indikována dle Hordova grafu pro léčbu hyperbilirubinemie, který zohledňuje gestační věk a vzestup hladiny bilirubinu vzhledem k počtu hodin po porodu. Intenzivní fototerapie by měla probíhat kontinuálně a světlo by mělo pokrývat co největší část těla. Dítě je tedy svlečené, má kryté oči, je zajištěn tepelný komfort a dbá se na dostatečnou hydrataci. Mezi vedlejší účinky patří hypertermie, dehydratace, změna charakteru stolice nebo kožní alergická reakce (Ree et al., 2017, s.608-609; Straňák, 2007, s.40-44; Dort, Tobrmanová, 2013, s.74).

Výměnná transfuze je invazivní metodou, která je přísně indikovaná. Doporučuje se, pokud hodnoty bilirubinu zůstávají nad prahovými hodnotami pro transfuzi i přes intenzivní fototerapii nebo pokud se objeví známky akutní encefalopatie. Snižuje se díky ní hladina bilirubinu v séru, a zároveň se odstraňují senzibilované erythrocyty a cirkulující mateřské protilátky. Snižuje se tak další destrukce erythrocytů. Při výměnné transfuzi se nahradí přibližně 85 % krve novorozence. Jedná se o přesně vypočítané množství krve, které je nahrazeno krví dárce. Zpravidla se vyměňuje 160-180 ml krve na 1 kg novorozence. V současnosti je běžnou praxí transfuze s „dvojitým volumem“. Jedná se o dvoufázový proces, kdy po první fázi transfuze následuje 3hodinový odpočinek, který umožňuje vyrovnání množství bilirubinu intracelulárně a extracelulárně, a následuje druhá fáze transfuze. Dvoufázová výměnná transfuze výrazně snížila opakovaný vzestup bilirubinu v séru a další potřebu transfuze. Komplikacemi výkonu může být například vzduchová embolie, vazospasmus, hypoperfúze, trombocytopenie, infekce, nekrotizující enterokolitida, arytmie nebo náhlé nečekané úmrtí. Důležité je při výkonu sledování vitálních funkcí novorozence (Ree et al., 2017, s.608-609; Straňák, 2007, s.40-44).

Další metodou léčby je intravenózní podání imunoglobulinů, které dokážou blokovat vazbu mateřské protilátky na antigen a brání tak hemolýze. Zároveň snižují hladiny cirkulujícího nekonjugovaného bilirubinu. Podávají se v dávce 500 mg/kg až

1 g/kg. Imunoglobuliny se podávají, pokud hladina bilirubinu stoupá navzdory fototerapii. V případě potřeby lze podání dávky opakovat za 12 hodin. Léčba imunoglobuliny je považována za poměrně bezpečnou. Mohou se však vzácně objevit nežádoucí, ale závažné vedlejší účinky. Jejich účinnost je zpochybňována a není prokázána. Přínos imunoglobulinů u novorozenců s HDFN zůstává dále předmětem výzkumu (Ree et al., 2017, s.609).

Předmětem zkoumání k léčbě novorozenecké hyperbilirubinemie jsou dále farmakoterapeutika. Důraz je kladen na albumin, fenobarbital, metaloporfyriny, zinek, klofibrát a prebiotika. Žádný z těchto přípravků se v současné době nedoporučuje jako standartní léčba (Ree et al., 2017, s.609).

Mateřské aloprotilátky mohou po porodu zůstat v cirkulaci novorozence i několik měsíců, a způsobují pokračující hemolýzu, která vede k prohloubení anémie novorozence. Anémie hemolytických onemocnění se dělí na časnou anémii, vznikající do 7 dnů od porodu, a pozdní anémii, která se vyskytuje u 83 % novorozenců s HDFN narozených v 35. týdnu gestace a starších. Pozdní anémie se dále dělí na pozdní hyporegenerativní anémii a pozdní anémii hemolytických nemocí. Pozdní hyporegenerativní anémie je způsobena supresí erytropoézy po opakovaných transfuzích a je charakteristická nízkým počtem retikulocytů. Pozdní anémie hemolytických nemocí je způsobena kombinací pokračující hemolýzy zbývajících protilátkami, zkráceným přežitím transfundovaných erytrocytů, přirozeným poklesem hladiny hemoglobinu a narůstajícím objemem krevního řečiště rostoucího novorozence (Ree et al., 2017, s.610-612).

Primární léčbou anémie je doplňující transfuze. Kromě toho se podávají látky ke stimulaci erytropoézy. Pozdní anémie obvykle odezní do 3. měsíce života, ale do té doby může vyžadovat anémie novorozence podání transfuze erytrocytů. Indikací pro podání doplňující transfuze je pokles hemoglobinu na prahovou hodnotu nebo jsou-li přítomné známky anémie, jako může být zvýšená potřeba kyslíku, špatný příjem mléka, tachykardie nebo tachypnoe. Průměrný postnatální věk při první doplňující transfuzi je 18 dní a uvádí se, že alespoň jedna doplňující transfuze je nutná u 68-83 % novorozenců s HDFN. U novorozenců, kteří byli léčeni IUT je míra potřeby doplňující transfuze vyšší než u neléčených pomocí IUT. Zdá se, že IUT ve skutečnosti zvyšuje riziko pozdní anémie u novorozence, kdy opakované IUT v těhotenství mohou vést k potlačení erytropoézy (Ree et al., 2017, s.610-612).

Další komplikace, které HDFN a jeho léčba může způsobit, je například trombocytopenie, přetížení železem či cholestáza. Základním principem léčby novorozenců s HDFN je odborná, včasná a adekvátní péče. Díky správnému managementu se přežití u novorozenců s HDFN významně zlepšilo (Ree et al., 2017, s.610-612; Ľubušký, Procházka, 2012, s.288).

4.5 Shrnutí teoretických východisek, jejich význam a limitace dohledaných poznatků

Přehledová práce předkládá publikované poznatky o principu RhD aloimunizace žen v těhotenství a po porodu, o současné prevenci RhD aloimunizace, o managementu těhotenství u aloimunizovaných žen a o možnostech léčby HDFN v těhotenství a po porodu. Práce uvádí současné zavedené postupy a další možné směry, kterými se zřejmě v budoucnu bude diagnostika, prevence a léčba ubírat. Uvedené informace mohou sloužit jako materiál studentům, porodním asistentkám a jiným nelékařským zdravotnickým pracovníkům k lepšímu pochopení a ucelení informací o RhD aloimunizaci, které pak mohou využít při edukaci těhotných žen či žen po porodu.

Počet informací a studií týkající se aktuálních doporučení a používaných postupů v prevenci RhD aloimunizace těhotných žen je poměrně velký. Současně prováděná profylaxe RhD aloimunizace se ve vyspělých zemích považuje jako jeden z úspěchů medicíny. Informace a údaje o realizaci prevence v zemích se středními a nižšími příjmy jsou však omezené. Z dostupných informací vyplývá, že systém prevence v těchto zemích není tak důsledný a HDFN stále přispívá k morbiditě a mortalitě novorozenců. Z dohledaných zdrojů vyplývá zejména úspěch velkého snížení počtu aloimunizovaných žen a těhotenství s rizikem rozvoje HDFN, a situace mimo země Evropy a severní Ameriky je spíše opomíjená.

ZÁVĚR

Antierytrocytární aloimunizace RhD negativních žen je rizikovým stavem, a pokud není řešena nebo je zanedbána, podílí se velkou mírou na novorozenecké morbiditě a mortalitě. Včasné podání imunoglobulinu anti-D RhD negativním ženám v průběhu těhotenství, po porodu RhD pozitivního dítěte a při každé potenciálně senzibilizující události, brání vzniku mateřských aloprotilátek. Zavedená profylaxe RhD aloimunizace výrazně přispěla ke snížení hemolytické nemoci plodu a novorozence. Zavedená prevence RhD aloimunizace je úspěchem medicíny, přesto se případy s ní spojené, stále vyskytují, a to zejména v zemích s nízkými a středními příjmy.

Podávání imunoglobulinu RhD negativním ženám je v České republice běžnou a úspěšnou praxí. Metoda stanovení RhD genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v krvi matky, přináší možnost další optimalizaci prevence aloimunizace. Některé země Evropy ji již zavedly do svých screeningových metod. Stanovením RhD genotypu plodu v časně fázi těhotenství se ženy s RhD negativním plodem vyřadí a sníží se počet podaných imunoglobulinů anti-D. Metoda stanovení RhD u plodu již v těhotenství představuje další krok, který se v budoucnu může stát běžnou klinickou praxí. V rámci optimalizaci prevence je třeba zmínit i stanovení objemu fetomaternální hemoragie. Dávky podávaných imunoglobulinů anti-D jsou ve většině případů nadbytečné a v malém procentu případů naopak nedostatečné. Stanovení objemu proniklých erytrocytů do krevního oběhu matky je možností, jak určit dávku potřebnou k prevenci RhD aloimunizace, a také optimalizovat ekonomickou stránku profylaxe. Nedostatek nebo nedostupnost dávek imunoglobulinu anti-D představuje problém v zemích s nízkými a středními příjmy. Aloimunizace RhD negativních žen nemusí být v řadě těchto zemí brána jako důležitý problém, což vede k výrazně vyšší morbiditě a mortalitě spojené s hemolytickou nemocí plodu a novorozence, než je tomu v zemích s vysokými příjmy. Tyto údaje by měly podnítit ke zlepšení celosvětové zdravotnické spolupráce.

Pokud má žena již vytvořené antierytrocytární protilátky, je její těhotenství důsledně monitorováno. Ženy jsou pravidelně vyšetřovány v perinatologických centrech. Ultrazvuk představuje důležitou součást sledování vývoje anémie plodu a známek hydropsu, díky kterému se výrazně omezil počet invazivních zákroků v aloimunizovaných těhotenství. Hlavní metodou léčby hemolytické nemoci plodu je intrauterinní transfuze, která umožňuje prodloužit délku těhotenství. Předchází se tak

rizikům spojeným s předčasným porodem nezralého plodu. Dalšími možnostmi léčby je léčba matky, a to podáváním imunoglobulinů či výměnou krevní plazmy. Jejich přínos však není zcela prokázán. Léčba novorozence se odvíjí od hladin bilirubinu a hemoglobinu. Hlavní metodou léčby hemolytického ikteru je fototerapie a dále výměnná transfuze. Při léčbě anémie plodu je to doplňující transfuze. Další metody léčby novorozence, jako jsou imunoglobuliny a farmakoterapeutika, jsou dále ve zkoumání. Včasná a adekvátní léčba novorozence omezuje morbiditu a mortalitu novorozenců s hemolytickou nemocí na minimum.

REFERENČNÍ SEZNAM

- 1 BÖHMOVÁ, J., R. VODIČKA, M. L'UBUŠKÝ, et al. Stanovení RHD genotypu plodu z plazmy periferní krve těhotné ženy a posouzení citlivosti nových diagnostických postupů pro zavedení do klinické praxe. *Česká gynekologie* [online]. 2013, **78**(1), 32-40 [cit. 2021-03-10]. ISSN 1805-4455. Dostupné z: <https://www.lubusky.com/clanky/72.pdf>
- 2 CASTLEMAN, J. S. a M. D. KILBY. Red cell alloimmunization: A 2020 update. *Prenatal Diagnosis* [online]. 2020, **40**(9), 1099-1108 [cit. 2021-03-12]. ISSN 1097-0223. Dostupné z: doi:10.1002/pd.5674
- 3 ČESKO. Vyhláška č. 55 ze dne 1.března 2011o činnostech zdravotnických pracovníků a jiných odborných pracovníků. In: *Sbírka předpisů České republiky*. 2011. Dostupné také z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-55>
- 4 ČESKO. Zákon č. 96 ze dne 4.února 2004 o podmínkách získávání a uznávání způsobilosti k výkonu nelékařských zdravotnických povolání a k výkonu činnosti souvisejících s poskytováním zdravotní péče a o změně některých souvisejících zákonů (zákon o nelékařských zdravotnických povoláních). In: *Sbírka zákonů České republiky*. 2004, 30, ISSN 1211-1244. Dostupné také z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2004-96>
- 5 DORT, J. a H. TOBRMANOVÁ. Hyperbilirubinémie novorozence – doporučený postup. *Česká gynekologie* [online]. 2013, **78**(Supplementum), 73-75 [cit. 2021-4-20]. ISSN 1805-4455. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-gynekologie/2013-supplementum/2-hyperbilirubinemie-novorozence-doporuceny-postup-40487>
- 6 DUŠKOVÁ, D., H. KUBÁNKOVÁ, J. MASOPUST, A. PEJCHALOVÁ a M. PÍSAČKA. Imunohematologická vyšetření v těhotenství a po porodu: Doporučení Společnosti pro transfuzní lékařství ČLS JEP. *Společnost pro transfuzní lékařství ČLS JEP (STL)* [online]. 2010, 13-32 [cit. 2021-02-06]. Dostupné z:

<https://www.transfuznispolecnost.cz/doporucene-postupy/imunohematologicka-vysetreni-v-tehotenstvi-a-po-porodu-236>

- 7 DUŠOVÁ, Bohdana, Martina HERMANNOVÁ, Eva JANÍKOVÁ a Radka SALOŇOVÁ. *Edukace v porodní asistenci* [online]. Praha: Grada Publishing, 2019 [cit. 2021-04-17]. ISBN 978-80-271-2755-9. Dostupné z:
https://obalky.kosmas.cz/ArticleFiles/267529/auto_preview.pdf/FILE/Edukace-v-porodni-asistenci_Ukazka.pdf
- 8 EZROVÁ, M., A. FRÝDLOVÁ, I. KÖNIGSMARKOVÁ, et al. Principy péče v porodní asistenci. In: *UNIPA* [online]. Unie porodních asistentek, Česká komora porodních asistentek, 2019 [cit. 2021-04-17]. Dostupné z:
https://www.unipa.cz/wp-content/uploads/2019/04/Z%C3%A1kladn%C3%AD-principy-p%C3%A9%C4%8De-v-porodn%C3%AD-asistenci_v3.pdf
- 9 FYFE, T. M., J. G. LAVOIE, G. W. PAYNE a D. BANNER. Rhesus D factor (RhD) negative women's experiences with pregnancy: An interpretive description. *Women and Birth* [online]. 2020, **33**(6), 511-518 [cit. 2021-04-17]. ISSN 1878-1799. Dostupné z:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871519219304652>
- 10 FYFE, Trina M., M. J. RITCHEY, C. TARUC, D. CROMPTON, B. GALLIFORD a R. PERRIN. Appropriate provision of anti-D prophylaxis to RhD negative pregnant women: a scoping review. *BMC Pregnancy Childbirth* [online]. 2014, **14**(411), 1-6 [cit. 2021-03-11]. ISSN 1471-2393. Dostupné z:
<https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-014-0411-1#Sec11>
- 11 GHESQUIÈRE, L., C. GARABEDIAN, C COULON, et al. Management of red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* [online]. 2018, **47**(5), 197-204 [cit. 2021-03-12]. ISSN 2468-7847. Dostupné z:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468784718300692>

- 12 GUILBAUD, L., C. GARABEDIAN, A. CORTEY, T. RAKZA, B. CARBONNE a V. HOUFFLIN-DEBARGE. In utero treatment of severe fetal anemia resulting from fetomaternal red blood cell incompatibility: a comparison of simple transfusion and exchange transfusion. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [online]. 2016, **201**(6), 85-88 [cit. 2021-4-20]. ISSN 1872-7654. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejogrb.2016.03.037
- 13 HAMEL, C., L. ESMAEILISARAJI, M. THUKU, A. MICHAUD, L. SIKORA a K. FUNG-KEE-FUNG. Antenatal and postpartum prevention of Rh alloimmunization: A systematic review and GRADE analysis. *PLOS ONE* [online]. 2020, **15**(9), 1-23 [cit. 2021-02-09]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0238844>
- 14 HENDRICKSON, Jeanne E. a Meghan DELANEY. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: Modern Practice and Future Investigations. *Transfusion Medicine Reviews* [online]. 2016, **30**(4), 159-164 [cit. 2021-03-12]. ISSN 0887-7963. Dostupné z: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887796316300116?casa_token=LJPGInmlxXkAAAAA:GIDjzvHk6KzWFHP-IDgZkVWoxWvpHRZuBGzP1VZcqnm0VG6Kg7WnvJWfIOBbcOu7RhkiuA7oYw
- 15 HOLUSKOVÁ, I., M. ĽUBUŠKÝ, M. STUDNIČKOVÁ a M. PROCHÁZKA. Erytrocytární aloimunizace těhotných žen, klinický význam a laboratorní diagnostika. *Česká gynekologie* [online]. 2013, **78**(1), 89-99 [cit. 2021-03-15]. ISSN 1805-4455. Dostupné z: <https://www.lubusky.com/clanky/76.pdf>
- 16 HYLAND, C. A., H. O'BRIEN, R. L. FLOWER a G. J. GARDENER. Non-invasive prenatal testing for management of haemolytic disease of the fetus and newborn induced by maternal alloimmunisation. *Transfusion and Apheresis Science* [online]. 2020, **59**(5), 1-7 [cit. 2021-02-22]. ISSN 1473-0502. Dostupné z: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473050220302639?casa_token=VqmZG9ZekagAAAAA:crgnaXGc8qOyJ6YD9_HgK8znDINaSvsquaSJhOiYQjy9it18js_EXgZXNKc07e-fBIYd9TYJN7g

- 17 ICM. Mezinárodní etický kodex porodních asistentek. In: *UNIPA* [online]. Praha, 2014 [cit. 2021-04-18]. Dostupné z: https://www.unipa.cz/wp-content/uploads/2017/10/Etický_kodex_ICM_UNIPA_2015.pdf
- 18 Imunoglobulin (Ig) G anti-D - Česká republika 2016 - léčivé přípravky. In: *GynUltrazvuk.cz* [online]. 2016 [cit. 2021-03-20]. Dostupné z: <https://www.gynultrazvuk.cz/imunoglobulin-ig-g-anti-d-ceska-republika-2016-lecive-pripravky-n67.html>
- 19 LEGLER, Tobias J. Rhlg for the prevention Rh immunization and IVlg for the treatment of affected neonates. *Transfusion and Apheresis Science* [online]. 2020, **59**(5), 1-5 [cit. 2021-02-22]. ISSN 1473-0502. Dostupné z: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473050220302664?casa_token=CDeogevWF9QAAAAA:xPIfA4LwL8LcsgycUOesHB_29USOHY97BtTIHnqXJqR3dKx1JPnAR5FOhDT-uZYzK13wDNduFwE
- 20 LINDENBURG, I. T., I. L. VAN KAMP, E. W. VAN ZWET, J. M. MIDDELDORP, F. J. KLUMPER a D OEPKES. Increased perinatal loss after intrauterinetransfusion for alloimmune anaemia before 20 weeks of gestation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* [online]. 2013, **120**(7), 847-852 [cit. 2021-4-20]. ISSN 1471-0528. Dostupné z: doi:10.1111/1471-0528.12063
- 21 L'UBUŠKÝ, Marek. Prevence RhD aloimunizace – Evidence based medicine a přehled doporučených postupů. *Postgraduální medicína* [online]. 2010, **12**(2), 194-198 [cit. 2021-02-13]. ISSN 1212-4184. Dostupné z: <https://www.lubusky.com/clanky/47.pdf>
- 22 L'UBUŠKÝ, M., I. HOLUSKOVÁ, M. PROCHÁZKA, J. HÁLEK a E. KLÁSKOVÁ. Management těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence: Doporučený postup. Česká gynekologická a porodnická společnost. *Česká gynekologie* [online]. 2017, **82**(1), 82-84 [cit. 2021-03-12]. ISSN 1805-4455. Dostupné z: <https://www.porodniasistentky.info/wp-content/uploads/2016/08/Hemolytick%C3%A9-nemoci-plodu.pdf>

- 23 LUBUŠKÝ, M., M. PROCHÁZKA, L. KREJČOVÁ, M. VĚTR, J. ŠANTAVÝ a M. KUDELA. Prevence Rh (D) aloimunizace u Rh (D) negativních žen v těhotenství a po porodu Rh (D) pozitivního dítěte. *Česká gynekologie* [online]. **2006**(3), 173-179 [cit. 2021-02-10]. ISSN 1805-4455. Dostupné z: <https://www.lubusky.com/clanky/27.pdf>
- 24 LUBUŠKÝ, M., M. STUDNIČKOVÁ, M. PROCHÁZKA, O. ŠIMETKA a I. HOLUSKOVÁ. Fetomaternální hemoragie. *Postgraduální medicína* [online]. **2012**(3), 282-289 [cit. 2021-02-10]. ISSN 1212-4184. Dostupné z: <https://www.lubusky.com/clanky/66.pdf>
- 25 MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. Kdo je porodní asistentka a jak se stát porodní asistentkou? *Ministerstvo zdravotnictví České republiky* [online]. 2019 [cit. 2021-04-17]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/kdo-je-porodni-asistentka-a-jak-se-stat-porodni-asistentkou/>
- 26 MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. Kvalifikační standart přípravy na výkon zdravotnického povolání porodní asistentka. *Věštník ministerstva zdravotnictví České republiky* [online]. 2018. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2018, s.66 [cit. 2021-04-18]. ISSN 1211-0868. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/16563/36141/V%C4%9Bstn%C3%ADk%20MZ%20%C4%8CR%2011-2018.pdf>
- 27 MOISE JR, Kenneth J. Management of Rhesus Alloimmunization in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* [online]. 2008, **112**(1), 164-176 [cit. 2021-03-12]. ISSN 0029-7844. Dostupné z: doi:10.1097/AOG.0b013e31817d453c
- 28 PEGORARO, Valeria, D. URBINATI, G. H. A. VISSER, G. C. DI RENZO, A. ZIPURSKY, B. A. STOTLER a S. T. SPITALNIK. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: A preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children. *PLOS ONE* [online]. 2020, **15**(7), 1-11 [cit. 2021-03-11]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: https://pdfs.semanticscholar.org/6fe7/d5a6161bd392f0f84c2e83356425a3eac361.pdf?_ga=2.54974955.1772724090.1618145307-1469271700.1588777516

- 29 PENKA, Miroslav, Eva TESAŘOVÁ a kol. *Hematologie a transfuzní lékařství II*. Praha: Grada Publishing, 2012, 33-34. ISBN 978-80-247-3460-6.
- 30 REE, Isabelle M. C., V. E. H. J. SMITS-WINTJENS, J. G. VAN DER BOM, J. M. M. KLINK, D. OEPKES a E. LOPRIORE. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. *Expert Review of Hematology* [online]. 2017, **10**(7), 607-616 [cit. 2021-03-15]. ISSN 1747-4094. Dostupné z: doi:10.1080/17474086.2017.1331124
- 31 ROUBALOVÁ, L. a M. ĽUBUŠKÝ. Imunologický princip rozvoje erytrocytární aloimunizace těhotné ženy, hemolytické nemoci plodu a prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen. *Česká gynekologie* [online]. 2020, **85**(6), 408-416 [cit. 2020-12-20]. Dostupné z: <https://www.cs-gynekologie.cz/casopisy/ceska-gynekologie/2020-6-14/imunologicky-princip-rozvoje-erytrocytarni-aloimunizace-tehotne-zeny-hemolyticke-nemoci-plodu-a-prevence-rhd-aloimunizace-u-rhd-negativnich-zen-126026>
- 32 SAHOO, Tanushree, M. SAHOO, K. M. GULLA a M. GUPTA. Rh Alloimmunisation: Current Updates in Antenatal and Postnatal Management. *The Indian Journal of Pediatrics* [online]., 2020, **87**, 1018-1028 [cit. 2021-02-22]. ISSN 0973-7693. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-020-03366-0>
- 33 SMART, E. a B. ARMSTRONG. Blood group systems. *ISBT Science Series* [online]. 2008, (3), 68-92 [cit. 2020-12-20]. ISSN 1751-2816. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1751-2824.2008.00188.x>
- 34 STRAŇÁK, Zbyněk. Novorozenecký ikterus. *Postgraduální medicína* [online]. 2007, **9**(příloha 6), 40-44 [cit. 2021-03-15]. ISSN 1212-4184. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina-priloha/novorozenecky-ikterus-308641>

- 35 STUDNIČKOVÁ, M., I. HOLUSKOVÁ, V. DURDOVÁ, T. KRATOCHVÍLOVÁ, P. STRAŠILOVÁ, I. MARKOVÁ a M. L'UBUŠKÝ. Spontánní antepartální RhD aloimunizace. *Česká gynekologie* [online]. 2015, **80**(6), 401-404 [cit. 2021-03-10]. ISSN 1805-4455. Dostupné z: <https://www.lubusky.com/clanky/93.pdf>
- 36 STUDNIČKOVÁ, M., M. L'UBUŠKÝ, M. ORDELTOVÁ a M. PROCHÁZKA. Možnosti stanovení fetomaternální hemoragie. *Česká gynekologie* [online]. 2010, **75**(5), 443-446 [cit. 2021-03-15]. ISSN 1805-4455. Dostupné z: https://www.researchgate.net/profile/Igor-Michalec/publication/50286192_Vacuum_extraction/links/555595d908ae980ca60aee48/Vacuum-extraction.pdf#page=39
- 37 TOMBAK, Anil. *Blood groups* [online]. BoD – Books on Demand, 2019, s. 25-28 [cit. 2021-02-022]. ISBN 978-1-83881-104-4. Dostupné z: https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=eBT8DwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA25&ots=AVFiBpPGJm&sig=PtR1FBsPfs3Tgo6fBgIkQ0j3-8s&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
- 38 ZWIERS, Carolien, Inge van KAMP, Dick OEPKES a Enrico LOPRIORE. Intrauterine transfusion and non-invasive treatment options for hemolytic disease of the fetus and newborn – review on current management and outcome. *Expert Review of Hematology* [online]. 2017, **10**(4), 337-344 [cit. 2021-03-12]. ISSN 1747-4094. Dostupné z: doi:10.1080/17474086.2017.1305265
- 39 ŽIŽKA, Z. Rh izoimunizace. HÁJEK, Zdeněk a kolektiv. *Rizikové a patologické těhotenství* [online]. Grada Publishing, 2004, s. 83-92 [cit. 2021-03-12]. ISBN 80-247-0418-8. Dostupné z: https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=ow1bAqAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA83&ots=OFqI0hzRJS&sig=c-1ztOYalw-2OASMeV2j3UpPBWY&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false

SEZNAM ZKRATEK

ČR – Česká republika

FMH – fetomaternální hemoragie

HDFN – haemolytic disease of the fetus and newborn, hemolytická nemoc plodu a novorozence

IgG anti-D – imunoglobulin G proti antigenu D

IUET – intrauterine exchange transfusion, intrauterinní výměnná transfuze

IUT – intrauterine transfusion, intrauterinní transfuze

MCA-PSV – maximální průtoková rychlost v arterii cerebri media

MoM – multiple of the median, násobek mediánu

NIPT – non-invasive prenatal testing, neinvazivní prenatální testování

PA – porodní asistentka

PCR – polymerase chain reaction, polymerázová řetězová reakce

RhD – Rhesus D faktor

UZ – ultrazvuk

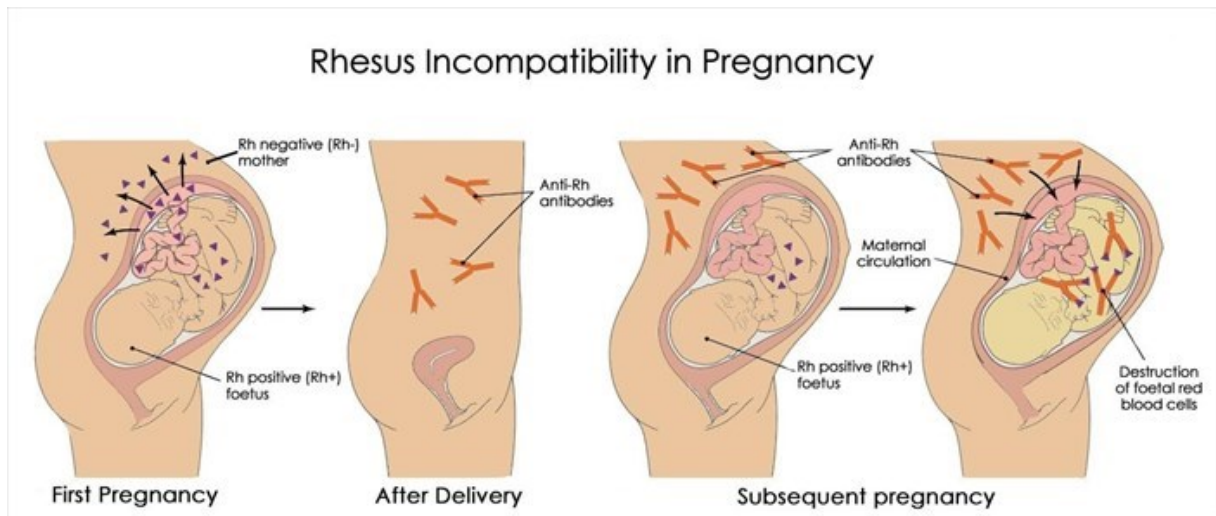
SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1 – Rh inkompatibilní těhotenství

Příloha 2 – Prevence RhD aloimunizace - události, při kterých by měl být podán anti-D imunoglobulin RhD negativním ženám, nejsou-li u nich již přítomny protilátky anti-D

Příloha 3 – Algoritmus pro management těhotenství s rizikem rozvoje závažné formy hemolytické nemoci plodu a novorozence

Příloha 1



Rh inkompatibilní těhotenství. In: *MyMed* [online]. [cit. 2021-04-18]. Dostupné z: <https://www.mymed.com/tests-procedures/blood-type-test>

Příloha 2

Tab. – Události, při kterých by měl být podán anti-D imunoglobulin RhD negativním ženám, nejsou-li u nich již přítomny protilátky anti-D

Porod RhD pozitivního plodu*

Potrat

- umělé ukončení těhotenství
- spontánní potrat s následnou instrumentální revzí dutiny děložní
- spontánní potrat po 12. týdnu těhotenství
- hrozící potrat do 12. týdne
Je-li přítomno silné nebo opakovaně krvácení nebo je-li současně přítomna bolest v podbřišku (obzvláště blíž-li se délka těhotenství 12. týdnu)
- hrozící potrat po 12. týdnu
pokračuje-li krvácení intermitentně, anti-D imunoglobulin by měl být podáván opakovaně v 6týdenních intervalech a při každé epizodě krvácení by měl být stanoven objem fetomaternální hemoragie k upřesnění dávky

Invazivní prenatální diagnostika

- odběr choriových kliců
- amniocentéza
- kordocentéza

Jiné intrauterinní výkony

- evakuace molární gravidity
- redukce počtu plodů
- fetální terapie (zavedení shuntu atd.)

Antepartální krvácení

pokračuje-li krvácení intermitentně, anti-D imunoglobulin by měl být podáván opakovaně v 6týdenních intervalech a při každé epizodě krvácení by měl být stanoven objem fetomaternální hemoragie k upřesnění dávky

Pokus o zevní obrat konce pánevního

Břišní poranění

Ektopické těhotenství

Intrauterinní odumření plodu

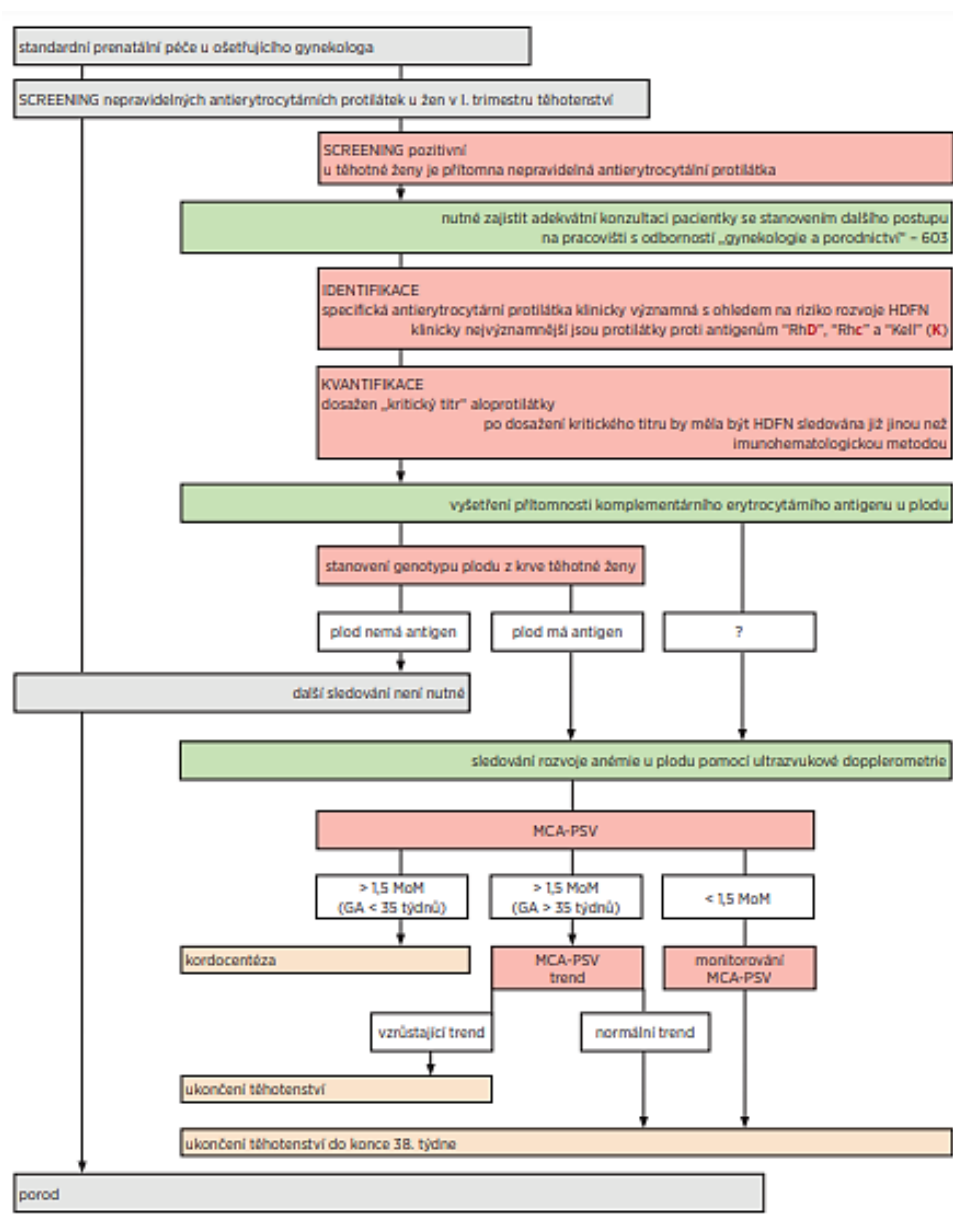
Porod mrtvého plodu

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 - události, při kterých by měl být podán anti-D imunoglobulin RhD negativním ženám, nejsou-li u nich již přítomny protilátky anti-D. In: *Zdraví.euro.cz* [online]. 2010 [cit. 2021-04-20]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/prevence-rhd-aloimunizace-evidence-based-medicine-a-prehled-doporucenych-postupu-449544>

Příloha 3



Algoritmus pro management těhotenství s rizikem rozvoje závažné formy hemolytické nemoci plodu a novorozence. In: *Lubusky.com* [online]. 2016 [cit. 2021-04-19]. Dostupné z: <https://www.lubusky.com/clanky/99.pdf>