

Choroba hemolityczna – rozpoznanie, poradnictwo i postępowanie

MORGAN TAYLOR, MD, REBECCA A. UHLMANN, MS, NORMAN L. MEYER, MD, GIANCARLO MARI, MD

Alloimmunizacja matki antygenami krwinek czerwonych płodu stanowi poważny problem na całym świecie. Lekarz klinicysta może zoptymalizować wyniki opieki u matki, płodu i noworodka przez wczesne wykrycie zagrożenia, odpowiednią konsultację i ograniczanie ryzyka.

Alloimmunizacja krwinkami czerwonymi, znana również jako erytroblastoza płodowa,¹ oznacza wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom krwinek czerwonych płodu. Ich obecność może prowadzić do hemolizy i niedokrwistości u płodu. Wprowadzenie immunoglobuliny anty-D istotnie zmniejszyło występowanie alloimmunizacji w układzie Rh, problemem jednak pozostają nieregularne antygeny, takie jak Kell, Duffy oraz Kidd. Postęp w ultrasonograficznej ocenie płodu, jaki dokonał się ostatnio dzięki wprowadzeniu mniej inwazyjnych metod diagnostyki niedokrwistości u płodu, poprawił możliwości rozpoznawania i leczenia tej choroby. W niniejszym artykule omówiono alloimmunizację w układzie Rh zarówno antygenem D, jak i innymi, atypowymi antygenami.

Alloimmunizacja w układzie Rh jest poważnym problemem w wielu częściach świata, wciąż stanowiąc zagrożenie dla kobiet i ich dzieci w Stanach Zjednoczonych. Według danych na temat immunizacji w układzie Rh pochodzących z US National Center for Health Statistics pochodzących z lat 2003-2010 problem dotyczył 26 040 z około 4 milionów żywo urodzonych noworodków (około 7 przypadków na 1000).² Dane te nie obejmują alloimmunizacji wynikającej z niezgodności innych grup krwi.

Dr Taylor, resident physician, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tennessee Health Science Center, Memphis. Rebecca Uhlmann, program administrator, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tennessee Health Science Center; dr Meyer, professor, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tennessee Health Science Center; dr Mari, professor, chair, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tennessee Health Science Center.

Żaden z autorów nie zgłasza konfliktu interesów, faktycznego ani możliwego, w związku z treścią powyższego artykułu.

Antygenem najczęściej wywołującym alloimmunizację w populacji Stanów Zjednoczonych jest obecnie antygen Kell, wyprzedzając nieznacznie antygen Rh(D).³ Rh ujemną grupę krwi ma 15-18% osób rasy kaukaskiej, 3-7% rasy afrykańskiej oraz mniej niż 1% Azjatów.⁴ Większość kobiet z ujemnym czynnikiem Rh jest homozygotami pod względem delekcji genu Rh(D) na krótkim ramieniu chromosomu 1 pary.

Jeżeli płód dziedziczy ojcowski antygen krwinek czerwonych, który jest obcy dla matki, istnieje ryzyko powstania w organizmie kobiety odpowiedzi immunologicznej, a wytworzone przeciwciała klasy IgG mogą przenikać przez łożysko, wiązać się z antygenami krwinek czerwonych płodu i wywoływać ich hemolizę. W zależności od stopnia nasilenia procesu niedokrwistość u płodu może prowadzić do niewydolności krążenia, obrzęków, uogólnionego obrzęku płodu i ostatecznie do jego zgonu. U około 17% kobiet Rh ujemnych, które nie otrzymają profilaktycznie immunoglobuliny, dochodzi do immunizacji.

Wszystkie kobiety zgłaszające się na pierwszą wizytę w czasie ciąży powinny mieć oznaczoną grupę krwi ABO, czynnik Rh oraz wykonane badanie w kierunku obecności przeciwciał odpornościowych. W 28 tygodniu ciąży pacjentkom z ujemnym czynnikiem Rh można podać domięśniowo 300 µg immunoglobuliny anty-D. Chociaż immunizacja matki rzadko zdarza się przed 28 tygodniem ciąży, może jednak wystąpić i American Association of Blood Banks zaleca powtórzenie badania w kierunku obecności przeciwciał odpornościowych przed zastosowaniem profilaktyki.⁵ Jeśli nie dojdzie do porodu w ciągu 12 tygodni od pierwszego podania immunoglobuliny, wskazane jest powtórzenie dawki 300 µg. Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność takiego schematu postępowania, chociaż wykazano, że spowodowało ono

zmniejszenie częstości alloimmunizacji z 2 do 0,1%.^{2,6} W innych krajach stosowane są odmienne schematy profilaktyki zarówno pod względem dawki, jak i czasu podania immunoglobuliny, nie będą one jednak omówione w tym artykule.

Jeżeli poród nastąpi co najmniej 3 tygodnie po podaniu pierwszej dawki immunoglobuliny anty-D, w przypadku narodzin noworodka z grupą krwi Rh dodatnią kobiecie należy podać tę samą dawkę (300 µg) po porodzie.⁷ Jeśli kobieta Rh ujemna rodzi noworodka z Rh dodatnią grupą krwi i otrzymuje immunoprofilaktykę w ciągu 72 h po porodzie, częstość alloimmunizacji zmniejsza się o 96% w 6 miesiącu po porodzie i 88% w kolejnej ciąży. W przypadkach niepodania immunoglobuliny w czasie ciąży i przeprowadzenia prawidłowej profilaktyki poporodowej, do immunizacji może dojść nawet u 2% kobiet. Jeżeli nie podano immunoglobuliny bezpośrednio po porodzie, można ją podać nawet aż do 28 doby połogu.

Szczególne sytuacje kliniczne

Poza opisaną powyżej rutynową immunoprofilaktyką anty-D w czasie ciąży i po porodzie do jej stosowania istnieją także inne wskazania. Obejmują one indukcję poronienia, straty ciąży w pierwszym trymestrze, biopsję kosmówki, amniopunkcję, obrót zewnętrzny płodu do położenia główkowego, zagrażające poronienie, krwawienia w czasie ciąży, łożysko przodujące z krwawieniem, podejrzenie oddzielenia łożyska, tępy uraz brzucha, zgon płodu, kordocentezę, wewnątrzłonowe operacje płodu, ciążę pozamaciczną oraz częściowy zaśniedział groniasty. Wszystkie te wskazania stanowią stany, w których istnieje ryzyko przecieku maczyno-płodowego. Dawka 300 µg immunoglobuliny anty-D wystarcza do zneutralizowania ilości antygeny znajdującej się w około 30 ml pełnej krwi płodowej przedostającej się do krążenia matki.

W przypadku określonych sytuacji klinicznych, na przykład przedwczesnego oddzielenia łożyska, ręcznego wydobycia łożyska czy urazu brzucha, objętość krwi przedostającej się z krążenia płodowego do maczynego może przekraczać 30 ml, należy wówczas zlecić test Kleihaura-Betkego. Jest to badanie określające liczbę krwinek płodowych w próbce krwi matki i jego wynik pozwala w przybliżeniu obliczyć dawkę immunoglobuliny, jakiej wymaga pacjentka. Przy założeniu, że objętość krwi ciężarnej wynosi 5000 ml, objętość krwi płodu można obliczyć w następujący sposób:⁸

Objętość krwi matki × hematokryt matki × % krwinek płodowych w objętości krwi płodu = wynik testu Kleihauera-Betkego hematokrytu noworodka

Warto zauważyć, że żaden konkretny preparat immunoglobuliny anty-D nie jest skuteczniejszy od innych w zapobieganiu immunizacji. Wobec tego podstawowymi kryteriami wyboru określonego produktu są jego cena oraz droga podania.

Poradnictwo, rozpoznanie i postępowanie

Alloimmunizację rozpoznaje się na podstawie wykrycia przeciwciał w badaniu przesiewowym krwi matki. Należy poinformować pacjentkę, że 25-30% ciąży u kobiet, które wytworzyły przeciwciała, będzie powikłanych niedokrwistością hemolityczną płodu oraz hiperbilirubinemią, a w tej grupie z kolei w 1 na 4 przypadki rozwinię się uogólniony obrzęk płodu.⁵ W przypadku postępowania zgodnego z aktualnymi rekomendacjami ponad 90% płodów ma szansę na przeżycie. Jeżeli wystąpi obrzęk płodu, ten wskaźnik maleje i wynosi nieco ponad 80%. Być może w czasie ciąży konieczna będzie dopłodowa transfuzja krwi, zabieg wiążący się z około 1-2% ryzykiem zgonu płodu przy każdym zabiegu. Kordocenteza i transfuzje wykonywane na wyjątkowo wczesnym etapie ciąży (15-18 tygodni) związane są z jeszcze większym ryzykiem. Ważnym wstępnym etapem postępowania jest dokładne badanie ultrasonograficzne w pierwszym trymestrze pozwalające ocenić wiek ciążowy, ocena miana przeciwciał oraz zebranie szczegółowego wywiadu dotyczącego powikłań związanych z konfliktem w układzie Rh w poprzednich ciążach.

BADANIE DOPLEROWSKIE PRZEPŁYWÓW W TĘTNICY ŚRODKOWEJ MÓZGU

Badanie ultrasonograficzne przepływów w tętnicy środkowej mózgu płodu (middle cerebral artery, MCA) stało się standardem w opiece nad ciężarną z obecnymi przeciwciałami odpornościowymi, pozwalającym na ocenę nasilenia niedokrwistości u płodu. Jeżeli u płodu dochodzi do niedokrwistości, we wszystkich naczyniach krwionośnych obserwuje się przyspieszony przepływ krwi wtórny do jej zmniejszonej lepkości, co z kolei powoduje wzmożony powrót żylny i zwiększenie rzutu serca. Pomiar szczytowej prędkości przepływu skurczowego (peak systolic velocity, PSV) w MCA jest stosowany ze względu na szczególne właściwości tego naczynia – badanie jest względnie łatwe do wykonania przy utrzymaniu kąta 0 stopni między wiązką ultradźwięków a kierunkiem przepływu krwi, co decyduje o dokładności pomiaru prędkości. Pomiar wykonywany jest w odcinku proksymalnym MCA, co zapewnia mniejszą zmienność między kolejnymi pomiarami oraz badaniami wykonywanymi przez różne osoby.⁹

Zastosowanie wielokrotności mediany (multiples of the median, MoM) dla wartości MCA-PSV koryguje wpływ wieku ciążowego na pomiary.¹⁰ Wartości MCA-PSV większe niż 1,5 MoM cechuje 100% czułość (95% przedział ufności [PU] 0,86-1,0) w wykrywaniu umiarkowanej do ciężkiej niedokrwistości, przy 12% wskaźniku wyników fałszywie dodatnich. Wyniki fałszywie dodatnie częściej zdarzają się po 35 tygodniu ciąży, jednak przeanalizowanie obserwowanego w czasie trendu może zmniejszyć ich ryzyko.^{11,12} W rzeczywistości z naszych obserwacji wynika, że trend, w jakim utrzymują się wartości MCA-PSV, ma większe znaczenie niż pojedynczy jego pomiar.¹³

Od czasu opublikowania pierwszego, dużego badania oceniającego ultrasonografię dopplerowską autorstwa Marięgo i wsp. w 2000 roku^{10,14-17} rola amniopunkcji w wykrywaniu niedokrwistości płodowej straciła na znaczeniu. W badaniu DIAMOND (Diagnostic Amniocentesis or Non-Invasive Doppler) z 2006 roku, którym objęto 165 płodów, porównano obydwie metody. Badanie dopplerowskie okazało się o 9% dokładniejsze od pomiaru gęstości optycznej płynu owodniowego ΔOD_{450} (z użyciem krzywej Liley'a), a w komentarzu autorzy zauważyli, że 51% pacjentek uniknęłyby inwazyjnej procedury, gdyby zastosowano badanie dopplerowskie.

Jeżeli badanie przesiewowe w postaci oceny przepływu w MCA nie jest dostępne, można wykonać amniopunkcję w celu oceny ΔOD_{450} . Wcześniej należy poinformować pacjentkę, że istnieje nieinwazyjna i tańsza metoda alternatywna, o większej dokładności w porównaniu z amniopunkcją. Badanie gęstości optycznej płynu owodniowego ΔOD_{450} pośrednio ocenia stężenie bilirubinoidów i dostarcza szacunkowych danych na temat stopnia ciężkości niedokrwistości u płodu. Liley opracował oryginalną krzywą z 3 zakresami wartości i odpowiednimi zaleceniami postępowania.¹⁸ W późniejszym czasie Queenan i wsp. opracowali krzywą obejmującą wcześniejsze etapy ciąży i stworzyli dodatkowe podziały.¹⁹ Ostatnie dane wskazują, że pod względem całkowitej czułości, swoistości i dokładności tabela Queenana może mieć pewną przewagę nad tabelą Liley'a.¹⁶

PROCEDURY INWAZYJNE

Kordocentezę wykonuje się przez nakłucie żyły pępowinowej w miejscu przyczepu pępowiny do łóżyska lub w odcinku wewnątrzbrzusznym, pod kontrolą badania ultrasonograficznego. Transfuzje dootrzewnowe są obecnie rzadko wykonywane ze względu na stosunkowo słabe wchłanianie składników krwi, chociaż przed wprowadzeniem ultrasonografii w czasie rzeczywistym procedura taka była wykonywana dość często. Jeśli transfuzja wykonywana jest po 24 tygodniu ciąży, zaleca się podanie kursu kortykosteroidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu. Krew używana do przetoczeń ma grupę 0, jest Rh ujemna, przebadana pod kątem obecności wirusa cytomegalii, powinna zawierać płukane, naświetlane krwinki czerwone, zredukowaną liczbę krwinek białych i powinna być poddana próbie krzyżowej z krwią matki. Aby zmniejszyć przetaczaną objętość, stosuje się zwykle masę erytrocytarną zawierającą 75-85% krwinek czerwonych.²⁰

W przypadkach transfuzji u płodów powyżej 24 tygodni ciąży procedura powinna być przeprowadzana w gotowości sali operacyjnej i po poinformowaniu zespołu anestezjologicznego. Po znieczuleniu miejscowym 1% lidokainą wprowadza się do żyły pępowinowej igłę o średnicy 20-22 G i pobiera próbkę krwi płodu do badania (średnia objętość krwinki czerwonej przekraczająca 110 fl potwierdza, że pobrano krew płodu). W celu zniesienia ru-

chów płodu stosuje się leki zwiotczające. Jeżeli morfologia krwi płodowej wskazuje na niedokrwistość, wykonuje się transfuzję. Dane obejmujące wartość hematokrytu, szacunkową masę płodu oraz stężenie preparatu krwinkowego, jaki ma być przetoczony, wprowadza się do komputera, który przy wykorzystaniu odpowiedniego programu oblicza objętość, jaką należy podać.^{21,22} Po zakończeniu transfuzji ponownie pobiera się próbkę krwi płodu do badania.

Płody z obrzękiem uogólnionym wymagają szybszego przyrostu wartości hematokrytu, wobec czego zwykle wykonuje się u nich kilka transfuzji w odstępie 3-5 dni. W ciążach po 24 tygodniu przez 2-3 godziny po zabiegu, dopóki nie powrócą ruchy płodu, prowadzony powinien być ciągły monitoring czynności serca płodu.

Po transfuzji obserwuje się spadek wartości hematokrytu o około 1% na dobę. Pozwala to na szacunkowe określenie, kiedy konieczny będzie ponowny zabieg. Zwykle wykonuje się go po 2 tygodniach. Ponieważ krwinki czerwone płodu zastępowane są stopniowo krwinkami osoby dorosłej, możliwe jest wydłużanie odstępów czasowych między transfuzjami po drugim lub trzecim zabiegu.

MONITOROWANIE STANU PŁODU I PORÓD

Przedporodowe monitorowanie stanu płodu należy rozpocząć w 32 tygodniu ciąży, wykonując test niestresowy lub oceniając profil biofizyczny płodu, chociaż nie udowodniono korzyści z takiego postępowania w badaniach poświęconych tej konkretnej sytuacji klinicznej. Algorytmy postępowania stanowią źródło wytycznych dotyczących czasu ukończenia ciąży. Sposób ukończenia ciąży determinuje sytuacja położnicza.

Przeciwciała „atypowe”

Chorobę hemolityczną może powodować wiele innych rodzajów przeciwciał związanych z układem grup krwi. Rzadkie występowanie nietypowych grup krwi ma swoje odzwierciedlenie w ubóstwie badań i prac naukowych poświęconych temu zagadnieniu, co utrudnia stworzenie rekomendacji dotyczących standardów opieki w takich przypadkach. Stosunkowo rzadko spotykane, chociaż potencjalnie letalne, są antygeny atypowe, w tym Duffy (Fya, Fyb, Fy3 itd.) oraz Kidd. Inne opisano pokrótce poniżej.

ALLOIMMUNIZACJA ANTYPGENEM KELL

Alloimmunizacja antygenem Kell zdarza się w Stanach Zjednoczonych w około 3,2 ciąży na 1000.³ Przetoczenia krwi w wywiadzie są częściej przyczyną alloimmunizacji antygenem Kell niż przeżyta ciąża, a ponad 90% partnerek kobiet uczulonych tym antygenem jest Kell ujemnych. Istotne jest, że miana przeciwciał w surowicy matki nie korelują ze stopniem choroby u płodu. Ciężką niedokrwistość płodu stwierdzano u ciężarnych z mianem tak niskim jak 1:4. Ponadto przeciwciała anty-Kell nie wywołują hemolizy, ale hamują erytropoezę. W konsekwencji zmiany

Kluczowe zagadnienia

- Żaden z dostępnych preparatów immunoglobuliny anty-D nie jest skuteczniejszy od innych w zapobieganiu alloimmunizacji.
- Alloimmunizację stwierdza się z chwilą wykrycia przeciwciał w badaniu przesiewowym krwi matki.
- Niedokrwistość płodu wykrywa się, wykorzystując ocenę szczytowej prędkości skurczowej przepływu krwi w tętnicy środkowej mózgu płodu w badaniu ultrasonograficznym. W celu korekty pomiaru względem danego wieku ciążowego wynik podawany jest w postaci wielokrotności mediany (MoM).

gęstości optycznej płynu owodniowego ΔOD_{450} nie odzwierciedlają nasilenia niedokrwistości płodu. Ważne jest określenie fenotypu ojca – w większości przypadków będzie on Kell ujemny – co upoważnia do zaprzestania dalszej diagnostyki. Stwierdzenie heterozygotyczności jest wskazaniem do dalszego badania płodu, typowo przez wykonanie amniopunkcji. O ile nie można wykorzystać ΔOD_{450} , to ocena MCV-PSV jest przydatna w diagnozowaniu niedokrwistości płodu wynikającej z alloimmunizacji antygenem Kell i powinna być rozpoczęta już od 15 tygodnia ciąży.^{10,25}

Inne układy antygenów CDE

Koelewijn i wsp. odkryli, że w populacji holenderskiej ryzyko choroby hemolitycznej w przypadku antygenów c (małe) i E (duże) wynosi odpowiednio 48 i 59 na 100 000.²⁴ W przypadku antygeny E nasilenie choroby nie koreluje z matczynym mianem przeciwciał. Chociaż częstość choroby spowodowanej antygenem c jest relatywnie mała, odsyłamy czytelników do kilku badań poświęconych tej patologii.²⁵⁻²⁸

UKŁAD MNS

W zakresie układu MNS zaledwie w 1% przypadków dochodzi do wzrostu miana przeciwciał do poziomu równego lub większego niż 1:64. W 2007 roku odnotowano tylko 5 przypadków alloimmunizacji anty-M prowadzącej do ciężkiej niedokrwistości płodu.

Podsumowanie

Szereg odkryć i osiągnięć w medycynie przyczynił się do istotnego zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności związanej z alloimmunizacją w układzie czerwokrwinkowym. Dokonując przeglądu aktualnej wiedzy, staraliśmy się przedstawić najnowsze osiągnięcia, ocenę MCA-PSV oraz przypadającą jej rolę w kontekście historycznym i klinicznym. Choroba hemolityczna płodu/norowodka pozostaje zagrożeniem dla matek i ich dzieci w Stanach Zjednoczonych, jednak optymistycznie zakładamy, że XXI wiek przyniesie kolejny przełom i poszerzy naszą wiedzę o tych jednostkach chorobowych.

Contemporary OB/GYN, Vol. 56, No. 6, June 2011 p. 34. Hemolytic disease. Diagnosis, counseling, and management.

PIŚMIENNICTWO

1. Levine P, Katzin EM, Burnham L. Isoimmunization in pregnancy: its possible bearing on the etiology of erythroblastosis foetalis. *JAMA*. 1941;116(9):825-827.
2. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep*. 2005;54(2):1-116.
3. Moise KJ. Hemolytic disease of the fetus and newborn. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, eds. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2009.
4. Singleton BK, Green CA, Avent ND, et al. The presence of an RHD pseudogene containing a 37 base pair duplication and a nonsense mutation in Africans with the Rh D-negative blood group phenotype. *Blood*. 2000;95(1):12-18.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin in No. 75: management of alloimmunization. *Obstet Gynecol*. 2006;108(2):457-464.
6. Landsteiner K, Weiner AS. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1940;43:223-224.
7. Crowther C, Middleton P. Anti-D administration after childbirth for preventing rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000021.
8. Chapter 29: Diseases and injuries of the fetus and newborn. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD, eds. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; 2005.
9. Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, Segata M, Altaye M, Akiyama M. Middle cerebral artery peak systolic velocity: technique and variability. *J Ultrasound Med*. 2005;24(4):425-430.
10. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med*. 2000;342(1):9-14.
11. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, et al. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;5(6):400-405.
12. Mari G, Detti L, Oz U, Zimmerman R, Duerig P, Stefos T. Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography. *Obstet Gynecol*. 2002;99(4):589-593.
13. Detti L, Oz U, Guney I, et al; Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(5):1048-1051.
14. Mari G, Penso C, Sbracia M, Kern L, D'Ancona RL, Copel J. Delta OD450 and Doppler velocimetry of the middle cerebral artery peak velocity in the evaluation for fetal alloimmune hemolytic disease: Which is the best? [abstract] *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:S18.
15. Nishie EN, Brizot ML, Liao AW, Carvalho MH, Toma O, Zugaib M. A comparison between middle cerebral artery peak systolic velocity and amniotic fluid optical density at 450 nm in the prediction of fetal anemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(1):214-219.
16. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, et al; DIAMOND Study Group. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med*. 2006;355(2):156-164.
17. Pereira L, Jenkins TM, Berghella V. Conventional management of maternal red cell alloimmunization compared with management by Doppler assessment of middle cerebral artery peak systolic velocity. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(4):1002-1006.
18. Liley AW. Liquor amniotic analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol*. 1961;82:1359-1370.
19. Queenan JT, Tomai TP, Ural SH, King JC. Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450 nm in Rh-immunized pregnancies from 14 to 40 weeks' gestation: a proposal for clinical management. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(5):1370-1376.
20. el-Azeem SA, Samuels P, Rose RL, Kennedy M, O'Shaughnessy RW. The effect of the source of transfused blood on the rate of consumption of transfused red blood cells in pregnancies affected by red blood cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(4):753-757.
21. Mandelbrot L, Daffos F, Forestier F, MacAleese J, Descombey D. Assessment of fetal blood volume for computer-assisted management of in utero transfusion. *Fetal Ther*. 1988;3(1-2):60-66.
22. Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan RS, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet*. 1988;1(8594):1073-1075.

23. van Dongen H, Klumper FJ, Sikkal E, Vandenbussche FP, Oepkes D. Non-invasive tests to predict fetal anemia in Kell-alloimmunized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(4):341-345.
24. Koelewijn JM, Vrijkot te TG, van der Schoot CE, Bonsel GJ, de Haas M. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. *Transfusion.* 2008;48(5):941-952.
25. Bowell PJ, Brown SE, Dike AE, Inskip J. The significance of anti-c alloimmunization in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93(10):1044-1048.
26. Wenk RE, Goldstein P, Felix JK. Alloimmunization by hr(c), hemolytic disease of newborns, and perinatal management. *Obstet Gynecol.* 1986; 67(5):623-626.
27. Kozłowski CL, Lee D, Shwe KH, Love EM. Quantification of anti-c in haemolytic disease of the newborn. *Transfus Med.* 1995;5(1):37-42.
28. Hackney DN, Knudtson EJ, Rossi KQ, Krugh D, O'Shaughnessy RW. Management of pregnancies complicated by anti-c isoimmunization. *Obstet Gynecol.* 2004;103(1):24-30.
29. Mari G, Hanif F, Drennan K. Hemolytic disease of the fetus/ neonate. In: Berghella V, ed. *Maternal-Fetal Evidence-based Guidelines.* London, UK: Informa Healthcare; 2007;327-336.
30. Detti L, Mari G, Akiyama M, et al. Longitudinal assessment of the middle cerebral artery peak systolic velocity in healthy fetuses and in fetuses at risk for anemia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(4):937-939.

KOMENTARZ

Prof. dr hab. n. med. Romuald Dębski
Redaktor naczelny *Ginekologii po Dyplomie*

W ostatnich latach dość zasadniczo zmieniło się podejście do problemu konfliktu serologicznego. Najważniejsze zmiany to:

1. **Upowszechnienie diagnostyki choroby hemolitycznej płodu wywołanej innymi antygenami czerwonokrwinkowymi niż Rh(D)** jest to pośrednio konsekwencją skutecznej profilaktyki i zmniejszenia częstości klasycznego konfliktu Rh. U każdej ciężarnej, nawet tej Rh dodatniej oceniamy obecność przeciwciał przeciwczerwonokrwinkowych.
2. **Możliwość nieinwazyjnej diagnostyki niektórych grup krwi płodu.** W Polsce w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii istnieje możliwość, już od początku drugiego trymestru ciąży, oceny w rozpuszczalnym DNA pochodzenia płodowego, obecnego w surowicy krwi ciężarnej, występowania genów kodujących antygeny Rh(D), Rh(c), Rh(E) i K z układu Kell. W przypadku obecności przeciwciał przeciwko danemu antygenowi i potwierdzeniu obecności genu kodującego ten antygen u płodu rozpoznajemy chorobę hemolityczną, wykluczając obecność genu – wykluczamy konflikt serologiczny. Badanie wymaga jedynie pobrania próbek krwi ciężarnej i ojca dziecka, jest zupełnie bezpieczne i daje jednoznaczne wyniki. Badanie wykonywane jest w Pracowni Genetyki Komórek Krwi i Chimeryzmu Zakładu Immunologii Hematologicznej i Transfuzjologicznej w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, na ul. Chocimskiej 5, telefon kontaktowy (22) 34-96-600 wew. 154. Kierownikiem pracowni jest prof. Ewa Brojer. Przy wy-

sokim mianie przeciwciał badanie może być wykonane bezpłatnie, koszt badania płatnego to około 700 zł.

3. **Możliwość oceny stopnia nasilenia niedokrwistości za pomocą oceny maksymalnej prędkości szczytowej w tętnicy środkowej mózgu.** Jeśli dysponujemy kolorowym doplerem, badanie jest naprawdę bardzo proste. Starajmy się tylko ustawić wiązkę ultradźwiękową równoległą do osi naczynia. Dokonujemy pomiaru dwa, trzy razy, wybieramy ten, w którym kąt między kierunkiem przepływu krwi i wiązką ultradźwięków był najbliższy zera stopni, wchodzimy do internetu, wpisujemy <http://www.perinatology.com/calculators/MCA.htm>, podajemy wiek ciążowy, wpisujemy wartość MCA-PSV i odczytujemy wartość MoM. Jeżeli uzyskany wynik przekracza 1,5 MoM, możemy podejrzewać niedokrwistość u płodu, natomiast nie wiemy jak ciężką. Najprostszym sposobem jest skierowanie w takim przypadku pacjentki do ośrodka posiadającego możliwość pełnej diagnostyki i terapii prenatalnej.
4. **Profilaktyka śródciążowa konfliktu serologicznego, wprowadzona już rutynowo w niektórych krajach.** W Polsce obowiązuje podanie immunoglobuliny bezpośrednio po zakończeniu potencjalnie immunogennej ciąży lub po przeprowadzeniu procedury inwazyjnej. Ale coraz większa grupa kobiet decyduje się na podanie dawki profilaktycznej na początku trzeciego trymestru ciąży. Należy pamiętać, że jeżeli kobieta otrzymała immunoglobulinę w czasie ciąży, to po porodzie w ramach kwalifikacji ocenia się wyłącznie grupę krwi dziecka. Jeżeli dziecko ma grupę krwi Rh(D)(+), to położnica powinna otrzymać immunoglobulinę w typowej dawce poporodowej niezależnie od obecności przeciwciał w surowicy i dodatniego bezpośredniego odczynu Coombsa. Przeciwciała te nie są wynikiem immunizacji ciężarnej, ale wynika to z długiego okresu półtrwania przeciwciał anti-D w surowicy.