

ПРОТОКОЛ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ БРЕМЕННОСТ С АНТИЕРИТРОЦИТНИ АНТИТЕЛА

Източници:

Препоръките за проследяване на бременност с антиеритроцитни антитела, изработени на базата на собствен клиничен опит и възможностите за извършване на медицинските услуги на територията на Република България и съобразени с изискванията за добра медицинска практика и действащия национален стандарт по трансфузна хематология.

Като структура на препоръката е залегнала подредбата на диагностично-лечебния алгоритъм, изработен като най-добра медицинска практика във Великобритания, основана на клиничния опит на работната група и въз основа на гайдлайн „The Management of Women with Red Cell Antibodies during Pregnancy” – Green-top Guideline No. 65, May 2014 на Royal College of Obstetricians & Gynaecologists.

Диагностично-лечебният алгоритъм е одобрен от NICE (National Institute for Health and Care Excellence).

Основна специалност: акушерство и гинекология

Ключови думи: антиеритроцитни антитела, резус-изоимунизация, хемолитична болест на плода, анти-D имунизация, цветен доплер (CFM) на средна мозъчна артерия (MCA PSV), кордоцентеза, втрематочно обменно кръвопреливане.

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Резус-изоимунизационната болест е състояние по време на бременност, което се характеризира с формиране на антитела в майчиния организъм срещу антигени, разположени върху феталните еритроцити, които антигени липсват върху еритроцитите на майката. Състоянието настъпва, когато фетални еритроцити преминават през плацентата и попаднат в майчината циркулация, което довежда до сенсibiliзиране на майчиния организъм.

Сенсibiliзация на майчиния организъм може да настъпи при следните състояния: спонтанен аборт; прекъсване на бременност (по желание/по медицински индикации); ясно кръвене по време на бременността след 8 г.с.; антепартална хеморагия (предлежаща плацента и преждевременно отлепване на плацентата); инвазивна пренатална диагностика (биопсия на хориона, плацентоцентеза, кордоцентеза, амниоцентеза и др.); интраутеринна смърт на плода фетален хидропс; коремна травма; външно верзио на плода; ектопична бременност.

При първичния имунен отговор се образуват IgM антитела, които са с голяма молекулярна маса и не могат да преминават през плацентата. При вторичния имунен отговор, който последва първичния, се образуват IgG антитела, кои-

то могат да преминават през плацентата и така попадат във феталната циркулация, предизвиквайки хемолиза на феталните еритроцити, което довежда до фетална анемия и хемолитична болест на новороденото (ХБН).

Съществуват около 300 кръвногрупови антигени, повечето от които принадлежат към 29 отделни групи. Най-честите антигени, към които се развива имунен отговор, водещ до тежка ХБН, са: D, с, Е и Kell [приложение 1]. От тях найчест е D-антигенът и образуваните към него анти-D антитела от майчиния организъм.

Поведението при жени с положителни антитела в голямата си част се осъществява от специалисти по фетална медицина, работещи в съответните отделения, тъй като най-важната стъпка е ранното откриване на феталната анемия и навременното извършване на интраутеринна хемотрансфузия, с цел намаляване на заболяемостта и смъртността, дължащи се на тежките форми на ХБН.

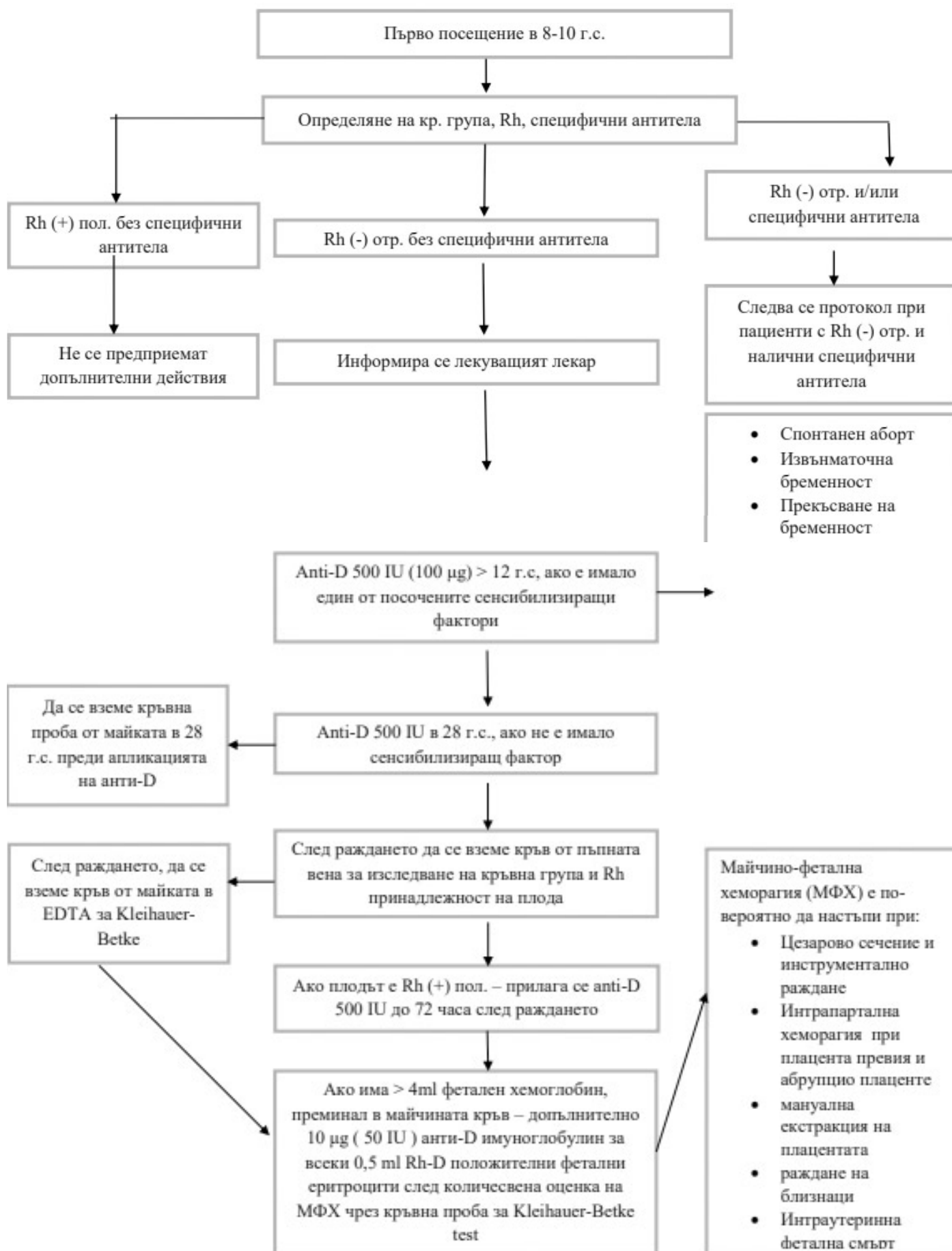
Профилактиката на Резус-изоимунизационната болест е въведена в България през 1968 година от проф. Карл Иванов Огнянов и е довела до намаляване на перинаталната детска смъртност (ПНДС), дължаща се на хемолитична болест на плода и новороденото (ХБПН) от Резус-алоимунизация. МНЗ (Министерство на Народното Здраве) утвърждава програми за наблюдение на Резус-отрицателните бременни.

Успоредно с това започва национално производство на анти-D-имуноглобулин, който е утвърден в практиката и от тогава се прилага без усложнения и странични реакции.

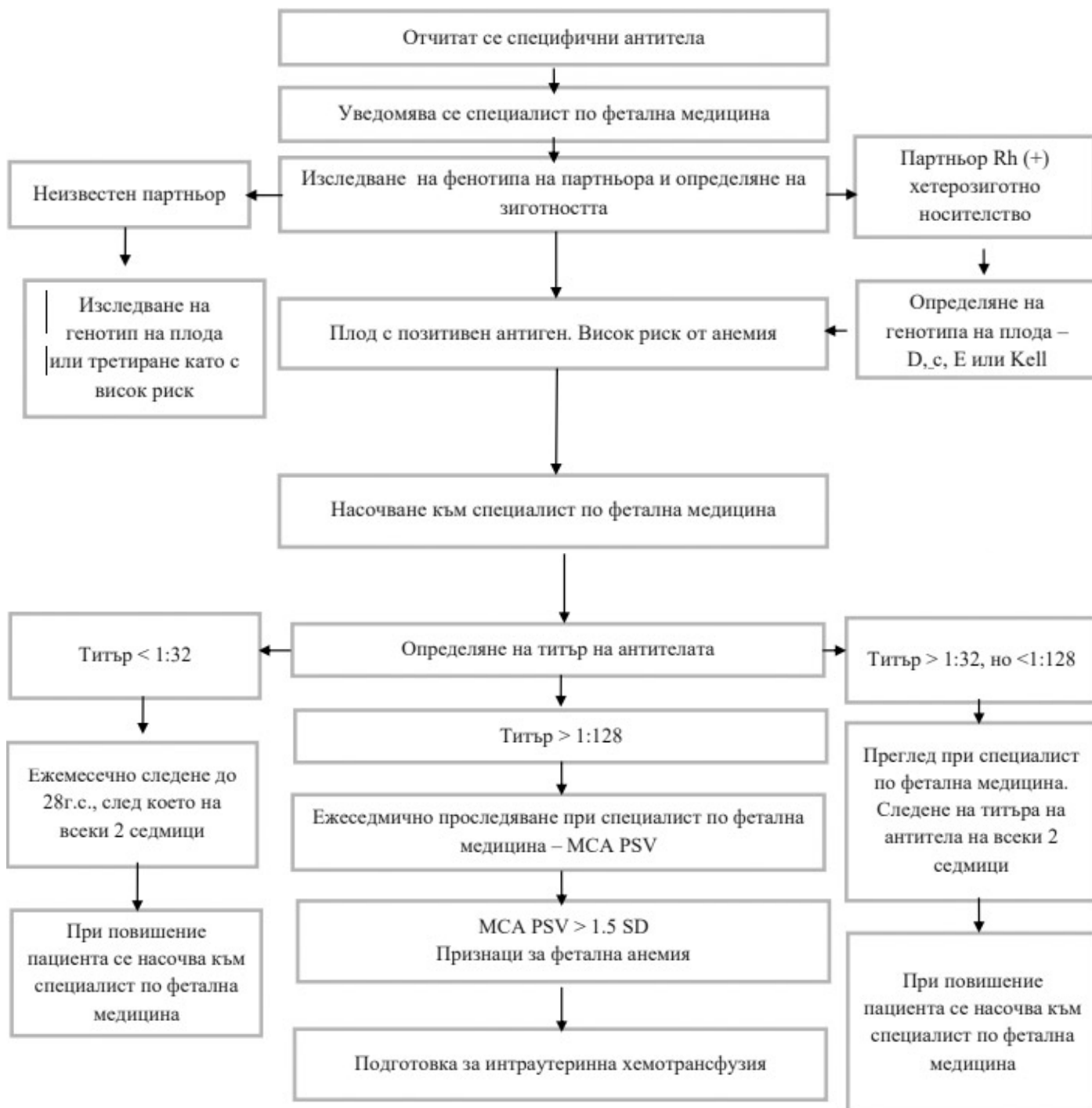
Въпреки това случаи на Резус-алоимунизация продължават да възникват. Практиката е богата на доказателства за пропуски в изпълнението на нормативните документи за прилагане на профилактиката с анти-D-имуноглобулин.

II. ПРИМЕРЕН ДИАГНОСТИЧНО-ЛЕЧЕБЕН АЛГОРИТЪМ

В случаи, когато майката е RhD(-) отр. и **НЕ СЕ ОТЧИТАТ** специфични антитела



В случаи, когато майката е (Rh-) отр. и **СЕ ОТЧИТАТ** специфични антитела



III. СКРИНИНГ ЗА РЕЗУС-ИЗОИМУНИЗАЦИЯ ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТ

На всички жени трябва да се предлага скрининг за резус-изоимунизация по време на бременност между 8-10 г.с. и в 28 г.с.	Клас I	Ниво A
При визитата 8 -10 г.с. да се предложи определяне на кръвно групова (A, B, 0, AB) и резус (Rh) принадлежност, както и изследване на наличието/отсъствието на специфични антитела. <i>Национален стандарт по трансфузионна хематология, раздел III, изисквания за имунохематологична диагностика на пациенти:</i> 9.1.2. кръвните групи от системата ABO се определят на всички бременни жени при регистриране на бременността (10–16 гестационна седмица); 9.2.2. Rh (D) антиген се определя на всички бременни жени при регистриране на бременността (10–16 гестационна седмица);	Клас I	Ниво A

<p><i>Национален стандарт по трансфузионна хематология, раздел III, изисквания за имунохематологична диагностика на пациенти, изследвания за търсене на антиеритроцитни антитела:</i></p> <p>9.5.6. изследване за антиеритроцитни антитела се извършва на всяка бременна жена при регистриране на бременността (10 - 16 гестационна седмица) и в периода от 28 до 34 гестационна седмица;</p> <p>9.5.7. изследването включва следните методи:</p> <p>9.5.7.1. директен антиглобулинов тест с полиспецифичен антиглобулинов серум;</p> <p>9.5.7.2. индиректен антиглобулинов тест с полиспецифичен антиглобулинов серум;</p>		
9.5.7.3. аглутинационен и ензимен тест или други тестове с еквивалентна чувствителност;		

IV. ПРИЛОЖЕНИЕ НА ANTI-D ГАМАГЛОБУЛИН С ЦЕЛ ПРОФИЛАКТИКА НА RH (-) ОТР. БРЕМЕННИ ЖЕНИ

Ако жената е RhD отрицателна и НЕ СЕ ОТЧИТАТ специфични антитела е необходима профилактика с анти-D имуноглобулин при възникването на сенсibiliзиращи фактори като: спонтанен аборт; ектопична бременност; прекъсване на бременност по желание/по медицински индикации; ясно кървене по време на бременността след 8 г.с; антепартална хеморагия; коремна травма; инвазивна пренатална диагностика: плацентоцентеза, амниоцентеза и др.; външно верзио на плода; фетален хидропс; интраутеринна смърт на плода	Клас I	Ниво А
RhD отрицателните жени, които не са образували анти-D антитела , подлежат на профилактика с анти-D имуноглобулин след аборт в доза: 500 IU (100 µg) <i>След 20 г.с. се препоръчва количествено измерване на ФМХ чрез тест на Kleihauer-Betke за определяне на дозата анти- D имуноглобулин</i> <i>За всеки 0,5 ml Rh-D положителни фетални еритроцити в майчината циркулация се прибавят 10 µg (50 IU) анти-D имуноглобулин</i>	Клас I	Ниво А
Извънматочна бременност: Всички несенсибилизирани RhD отрицателни жени трябва да получат анти-D имуноглобулин при наличие на извънматочна бременност.	Клас I	Ниво А
Спонтанен аборт: Всички несенсибилизирани RhD отрицателни жени трябва да получат анти-D имуноглобулин при при комплетен или инкомплетен аборт след 8 г.с. , ако е извършена инструментална евакуация на продуктите на концепцията.	Клас I	Ниво А
Спонтанен аборт: Рискът от имунизация при спонтанните аборти преди 8 г.с. е пренебрежимо малък когато не е прилагана инструментална евакуация на продуктите на концепцията и при тези обстоятелства не се изисква приложение на анти-D имуноглобулин.	Клас IIb	Ниво В
Заплашващ аборт: След маточно кървене през първите 8 г.с. при наличие на жизнеспособен плод и при запазване на бременността не се препоръчва рутинна профилактика с анти-D имуноглобулин.	Клас IIb	Ниво В
Заплашващ аборт: Но при обилни и повтарящи се кръвотечения или когато те са придружени с абдоминална болка, особено ако събитията възникват непосредствено около 12 г.с., профилактиката с анти-D	Клас I	Ниво А
Състояния, водещи до сенсibiliзиране по време на бременността: Всички несенсибилизирани RhD отрицателни жени трябва да получат анти-D имуноглобулин при следните потенциални за възникване на сенсibiliзация събития в хода на бременността: <ul style="list-style-type: none"> • инвазивна пренатална диагностика (биопсия на хориона, амниоцентеза, кордоцентеза) 	Клас I	Ниво А

<ul style="list-style-type: none"> • други втрематочни процедури (поставяне на шънтове, ембриоредукция, лазерна коагулация на плацентарни съдови анастомози и дрл) • прекъсване на бременност по медицински показания • кръвотечение преди раждането • пряка абдоминална травма • втрематочна смърт на плода 		
<p>Между 12-20 г.с. Прилага се анти-D имуноглобулин 500IU (100 µg) до 72 час от възникването на сенсibiliзиращия фактор (макар, че е ефективно и до 10-тия ден). Дозата се повтаря на всеки 6 седмици при повтарящи се кръвоизливи.</p>	Клас I	Ниво A
<p>Между 20-28 г.с. Прави се <i>количествено измерване на ФМХ чрез тест на Kleihauer-Betke.</i> Прилага се 500 IU анти-D имуноглобулин още преди да е готов резултата от кръвния тест на Kleihauer-Betke. Допълнителна доза anti-D имуноглобулин се прилага в зависимост от резултата от кръвния тест. До 72 час от приложението на допълнителната доза anti-D имуноглобулин отново се извършва кръвен тест на Kleihauer-Betke. При повтарящи се кръвоизливи дозата се повтаря на всеки 6 седмици, а <i>тестът на Kleihauer-Betke на всеки 2 седмици.</i></p>	Клас I	Ниво A
<p>В 28 г.с. при извършена профилактика с anti-D имуноглобулин през бременността Изследва се наличието на специфични анти-D антитела. Независимо от наличието на специфични anti-D антитела, се извършва приложение на anti-D 500 IU.</p>	Клас I	Ниво A
<p>След 28 г.с. Прилага се anti-D 500 IU преди резултата от кръвния тест, независимо от това дали до момента е извършвана профилактика с anti-D. При позитивен кръвен тест на Kleihauer-Betke се дава допълнителна доза anti-D и се прави нов кръвен тест до 72 час след приложението на anti-D. При повтарящи се кръвотечения дозата на anti-D 500IU се повтаря на всеки 2 седмици. При два последователни отрицателни теста на Kleihauer-Betke и ако вече няма кръвотечения, проследяването се преустановява.</p>	Клас I	Ниво A
<p>При първа бременност: Всички несенсибилизиращи RhD отрицателни първескини трябва да получат най-малко 500 IU (100 µg) анти-D имуноглобулин еднократно в 28 г.с.</p>	Клас I	Ниво A
<p>При раждане: Всички несенсибилизиращи RhD отрицателни жени трябва да получат най-малко 500 IU (100 µg) анти-D имуноглобулин в рамките на 72 часа след раждането на RhD положителен плод.</p>	Клас I	Ниво A
<p>При раждане: При обстоятелства, които водат до по-голяма ФМХ, всички несенсибилизиращи RhD отрицателни жени трябва да получат най-малко 1500 IU (300 µg) анти-D имуноглобулин в рамките на 72 часа след раждането на RhD положителен плод. <i>Извършва се количествено измерване за ФМХ над 4,0 мл еритроцити за определяне на допълнителна доза анти-D имуноглобулин.</i> <i>Допълнителната доза анти-D имуноглобулин се изчислява на база неутрализиране на 0,5 ml Rh-D положителни фетални еритроцити от приблизително 10 µg (50 IU) анти-D имуноглобулин.</i></p>	Клас I	Ниво A
<p>Това изключва жените с еритроалоантитела, различни от анти-D.</p>	Клас III	Ниво A

В кръвта на родилките, които са получили антенатална профилактика с анти- D имуноглобулин, може да се открият анти-D антитела. Тъй като разграничаването на пасивния анти-D имуноглобулин от слабите анти-D антитела вследствие от ранна имунизация е трудно или невъзможно, всяка родилка с наличие на следи анти-D антитела трябва да получи анти-D имуноглобулин.	Клас I	Ниво А
След раждане на дете с Du фактор , се препоръчва на RhD негативна майка да се приложи доза от 500 µg (2 500 IU) анти-D имуноглобулин.	Клас I	Ниво А
Не получават анти-D имуноглобулин само родилките с ясно доказана резус-алоимунизация.	Клас III	Ниво А
Жените със слаба експресия на RhD кръвна група (Du) не образуват анти-D антитела и не подлежат (не се изсква) на профилактика.	Клас III	Ниво А
Ако жената е RhD отрицателна и СЕ ОТЧИТАТ положителни специфични антитела, то е необходимо да се определи тяхното количество (титър)	Клас I	Ниво А

АНТИ-D ИМУНОГЛОБУЛИНОВИ ПРЕПАРАТИ, НАЛИЧНИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ В РБЪЛГАРИЯ

JO6VV01 Анти-D (rh) имуноглобулин

Търговско име на лекарствения продукт 1. HUMAN ANTI-D (Rh ₀) IMMUNOGLOBULIN -NCHT АНТИ Д (Rh ₀) ИМУНОГЛОБУЛИН – НЦХТ; Инжекционен разтвор	Клас I	Ниво А
Количествен и качествен състав Човешки анти-D имуноглобулин Човешки нормален имуноглобулин 100 g/L, от който поне 90% е IgG, съдържа специфичен анти-D имуноглобулин 150 µg/ml (750 IU). Една доза (ампула) съдържа 150 µg/ml (750 IU) специфичен анти-D имуноглобулин.		
Търговско име на лекарствения продукт 2. Резонатив 625 IU/ml инжекционен разтвор	Клас I	Ниво А
Човешки анти-D имуноглобулин Rhesonativ 625 IU/ml solution for injection Human anti-D immunoglobulin		
Количествен и качествен състав Активното вещество е: човешки анти-D имуноглобулин. 1 ml съдържа 625 IU (125 µg) човешки анти-D имуноглобулин. Ампулата от 1 ml съдържа 625 IU (125 µg) човешки анти-D имуноглобулин. Ампулата от 2 ml съдържа 1250 IU (250 µg) човешки анти-D имуноглобулин. Съдържанието на човешки белтък е 165 mg/ml, от които имуноглобулин G е минимум 95%.		

Приложение

Препоръчва се мускулната апликация на анти-D имуноглобулин да се извършва в делтоидния мускул, тъй като при инжектиране в глутеалната област препаратът по-често попада субкутанно и това забавя абсорбцията му.	Клас I	Ниво А
За успешна имунопрофилактика анти-D имуноглобулин трябва да се приложи колкото се може по-рано след събитията, довело до сенсibiliзация, но винаги до 72-я час.	Клас I	Ниво А

Ако анти-D имуноглобулин не е приложен до 72-я час, трябва да се положат всички усилия да се извърши имунопрофилактиката, тъй като известна протекция може да се получи от доза, приложена в рамките на 10 дни.	Клас I	Ниво A
На жените, които вече са сенсibiliзирани, не се извършва имунопрофилактика, те не получават анти-D имуноглобулин	Клас I	Ниво A

Да не се забравя, че анти-D имуноглобулинът НЕ ПРЕДПАЗВА от развитие на антитела към други антигени, които могат да причинят хемолитична болест на плода.

V. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ БРЕМЕННИ ЖЕНИ С ПОЛОЖИТЕЛНИ ANTI - D АНТИТЕЛА

Най-честите алоеритроантитела, които се откриват по време на бременност, са: anti-D, anti-Kell, anti-c и anti-E. Други по-рядко срещани са anti-e, anti-Jка и Jkb, anti-Fya и Fyb и anti-Cw.

Асоциираният риск при наличието на тези антитела е свързан с тяхното трансплацентарно преминаване във феталната циркулация, което довежда до хемолиза на феталните еритроцити и фетална анемия. Поради тази причина основният акцент при тези пациенти е ранното откриване на белези за фетална анемия при плода и при наличието на такива – извършване на интраутеринна хемотрансфузия.

Изключение прави наличието на anti-Kell антитела, които довеждат до фетална анемия не само поради хемолиза на феталните еритроцити, но и в резултат на потискане на феталната хемопоеза

При титър < 1:32 – ежемесечно изследване до 28 г.с., след което на всеки 2 седмици. Ако има повишение, пациентът е насочен към специалист по фетална медицина	Клас I	Ниво A
При титър >1:32 и <1:128 – изследване на титър на антитела на всеки 2 седмици, насочване на бременната към специалист по фетална медицина	Клас I	Ниво A
При титър >1:128 – ежеседмично следене на титъра на антителата, насочване към специалист по фетална медицина	Клас I	Ниво A
Единствено изключение правят anti-Kell антителата, които могат да предизвикат фетална анемия дори и при ниски концентрации. При откриване на такъв тип антитела в майчиния организъм, независимо от тяхното количество (титър), се налага насочване на пациента към специалист по фетална медицина с цел изготвяне на план за проследяване на бременността	Клас I	Ниво A

Оценка на риска за възможността от развитие на фетална анемия

При анамнеза за предишна афектирана бременност (предишна интраутеринна хемотрансфузия на плода, мъртвораждане, неонатална смърт или постнатално обменно кръвопреливане) от същия партньор, не е необходимо допълнително тестване на партньора, тъй като имаме доказателство за възникнал конфликт „майка-плод“ при предишна бременност. Тези пациенти се насочват към специалист по фетална медицина още в първия триместър на бременността	Клас I	Ниво A
Във всички други случаи при позитивиране на антитела в майчиния организъм е необходимо тестване на партньора – определяне на фенотипизацията за съответния антиген Ако партньорът е хомозиготен носител на алела за съответния антиген (например D антиген), то тогава плодът ще бъде 100% носител на съответния антиген.	Клас I	Ниво A
Извършване на генотипизиране на плода преди 16 г.с чрез изследване на фетална ДНК фракция в майчината кръв (cell free DNA), ако партньорът е хетерозиготен носител на алела за съответния антиген (например D антиген), тъй като тогава плодът има шанс 50% да бъде	Клас I	Ниво A

съответния антиген.		
Извършване на генотипизиране на плода преди 16 г.с чрез изследване на фетална ДНК фракция в майчината кръв (cell free DNA), ако партньорът е хетерозиготен носител на алела за съответния антиген (например D антиген), тъй като тогава плодът има шанс 50% да бъде носител на съответния антиген.	Клас I	Ниво А
Клинично значими са фетусите с позитивен RhD антиген	Клас I	Ниво А
Ако плодът е позитивен за съответния антиген (например D антиген), следваща стъпка е мониториране на титъра на майчините антитела	Клас I	Ниво А
При наличието на титър >1:128 , бременната се насочва по спешност към специалист по фетална медицина за ежеседмично ехографско мониториране на плода за установяване на ранни признаци за фетална анемия чрез: извършване на доплерова велосиметрия на средна мозъчна артерия (MCA) и маркери за ХБП (асцит, плеврален излив, перикарден излив, оток оток на скалпа и кожата, задебеляване на плацентата, полихидрамнион) [Приложение2]	Клас I	Ниво А
Ако Доплеровата велосиметрия на средна мозъчна артерия на плода (MCA) покаже стойности на върховата систолна скорост PSV MCA < 1.5 SD е необходимо ежеседмично проследяване		
При стойности на PSV MCA >1.5 SD и налични признаци за фетална анемия е необходимо извършване на кордоцентеза за определяне на количеството на феталния хемоглобин и последваща интраутеринна хемотрансфузия (ИУХТ).	Клас I	Ниво А

VI. ПОДГОТОВКА И ИЗВЪРШВАНЕ НА ИНТРАУТЕРИННА ХЕМОТРАНСФУЗИЯ

Подробно обяснение на пациента за възможните рискове и ползи от процедурата. Запознаване на пациента с информираното съгласие, което трябва да бъде внимателно прочетено, разбрано и подписано. Едно копие остава за пациента и едно за лекаря.	Клас I	
При всички случаи на ИУХТ трябва да се осигури възможност за спешно родоразрешение и поемане на възможните усложнения от акушерски и неонатологичен екип (ЛЗ от III ниво).	Клас I	Ниво А
ИУХТ се извършва в пълна координация с екип от лабораторията по трансфузионна хематология.	Клас I	Ниво А
Определяне на кръвната група от кръвна проба на майката с тест серуми и последваща кръстосана проба (еритроцити от донорската кръв се смесват със серум от майката) в лабораторията по трансфузионна хематология след предварително уведомяване на екипа, че ще бъде извършвана интраутеринна хемотрансфузия	Клас I	Ниво А
Проверка за алергии от страна на майката.	Клас I	Ниво А
Осигуряване на донорска кръв с принадлежност 0(αβ), RhD отрицателна, която трябва да бъде облъчена, обезлеукоцитена, негативна за CMV (цитомегаловирус) и антиген негативна за майчините антитела. Такъв тип кръвен продукт има срок на годност 24 часа след обработката.	Клас I	Ниво А
Определяне на количеството донорска кръв по формула, <i>възприета от съответното отделение като стандарт</i> . Тя включва задължително: <ul style="list-style-type: none"> - гестационна възраст към момента на процедурата - измерен фетален хемоглобин преди процедурата 	Клас I	Ниво А

<ul style="list-style-type: none"> – измерено количество Hb в донорската кръв – желано количество фетален хемоглобин след кръвопреливането. 		
<p>Изискване към инструментариум:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 10 мл. спринцовка с 0,1 мл хепарин – 1 бр. – 10 мл. спринцовка с лидокаин – 1 бр. – 2 мл. спринцовки с 2 мл 0,9 % NaCl – 2 бр. – 5 мл. спринцовки за трансфузия на донорската кръв-2 бр. – трипътник – 1 бр. – сет за кръвопреливане – 1 бр. – маркуч (удължител) – 1 бр. – игла за амниоцентеза (20 G) – 1 бр. – EDTA спруветки – 5 бр., ползват се за: определяне на Hb на донорската кръв; определяне на Hb на плода преди и след кръвопреливането; тест на Kleihauer, Agrau-CGH на плода. – Литиево хепаринова спруветка – 1 бр. за QF-PCR и кариотипизиране. – Немосие машина. 	Клас I	Ниво A
<p>Антибиотична профилактика на майката се провежда 30-45 минути преди процедурата. Препоръчват се антибиотици от групата на Цефалоспорици (напр. Cefuroxime 1,5 g i.v.).</p>	Клас I	Ниво A
<p>Разпределение на отговорностите в асистентския екип на лекаря осъществяващ кръвопреливането: Първи асистент – асистира за извършване на самата процедурата, помага за взимането на кръвните проби от пъпната вена на плода преди и след хемотрансфузията.</p>	Клас I	Ниво A
<p>Разпределение на отговорностите в асистентския екип на лекаря осъществяващ кръвопреливането: Втори асистент – осигурява бавното (5-10 мл/мин) инжектиране на донорската кръв чрез спринцовка, прикрепена с удължител за иглата на оператора. Осигурява правилната връзка между трипътника, спринцовката и тръбичката към банката с кръв, както и внимава да няма въздушни мехурчета в системата.</p>	Клас I	Ниво A
<p>Разпределение на отговорностите в асистентския екип на лекаря осъществяващ кръвопреливането: Трети асистент – приема кръвните проби от първия асистент, определя количеството на феталния хемоглобин и осъществява транспортирането на EDTA и литиево-хепариновата спруветки до отделението по хематология, където се изследва ПКК и се извършва кариотипизиране.</p>	Клас I	Ниво A
<p>След завършване на процедурата задължително се проверява сърдечната честота на плода чрез PW (пулсов доплер).</p>	Клас I	Ниво A
<p>Провеждане на NST 1 час след процедурата.</p>	Клас I	Ниво A
<p>Бременната може да бъде изписана 2 часа след процедурата, ако няма усложнения.</p>	Клас I	Ниво A
<p>Провежда се контролен преглед след 1 седмица.</p>	Клас I	Ниво A

VII. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Кръвнотрупови антигени, асоциирани с ХБН

Кръвнотрупова система	Специфични и антитела	Риск за ХБН	Тестуване на бащата
Rh система (D, C/c and E/e)	Anti-D	Да	Да
	Anti-c	Да	Да
	Anti-C	Да	Да
	Anti-e	Да	Да
	Anti-E	Да	Да
	Anti-Cw	Да	Да
Kell система (K and k)	Anti-K	Да	Да
	Anti-k	Да	Да
	Anti-Kpa	Да	Да
Kidd система (Jk^a and Jk^b)	Anti-Jk ^a	Да	Да
	Anti-Jk ^b	Да	Да
Duffy система (Fy^a and Fy^b)	Anti-Fy ^a	Да	Да
	Anti-Fy ^b	Да	Да
MNS	Anti-M	Да	Не
	Anti-N	Да	Не
	Anti-S	Да	Не
	Anti-s	Да	Не
	Anti-U	Да	Не
ABO	Anti-H	Рядко	Не
Lutheran	Anti-Lu ^a	Рядко	Не
	Anti-Lu ^b	Рядко	Не
Lewis	Anti-Le ^a	Не	Не
	Anti-Le ^b	Не	Не
P	Anti-Pl	Не	Не
Други активни антитела при температура 37°C		Не	Не

Приложение 2. Правила за измерване на кръвотока в средната мозъчна артерия (MCA) и стандартни отклонения (SD) в стойностите на максималната систолна скорост (PSV) в зависимост от гестационната седмица

<ul style="list-style-type: none"> • Трансверзален срез на главата с визуализация на os. sphenoidale
<ul style="list-style-type: none"> • Използване на цветен доплер (CFM) за визуализация на Веллизевия кръг и визуализация на средната мозъчна артерия (MCA)
<ul style="list-style-type: none"> • Използване на пулсов доплер, като самият "gate" трябва да бъде поставен в проксималната 1/3 на съда
<ul style="list-style-type: none"> • Ъгълът на инсонация да бъде <20°
<ul style="list-style-type: none"> • Избягвайте излишен натиск върху феталната глава, тъй като това довежда до фалшиво увеличаване на PSV
<ul style="list-style-type: none"> • Изисква се да има налични поне 3 еднакви вълнови комплекса
<ul style="list-style-type: none"> • Измерване на най-високата систолна скорост в см/сек

VIII. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Карагъзова, Ж. – "Накои изследвания на околоплодната течност и ултразвукова диагноза с оглед прогнозиране състоянието на плода при Резусизоимунизация", Докторска дисертация, София, 1983 г.

2. Мазнейкова, В., В. Димитрова, Ж. Карагъзова, М. Иванова, Е. Михайлова, А. Стефанова, Б. Слънчева, К. Цекова, С. Лекова, Ц. Фурнаджиева, З. Велева, С. Иванов, Т. Чернев, и И. Кременски – Бременност с Rh-изоимунизация. Резултати от ретроспективен анализ в СБАЛАГ "Майчин дом (1996-2001). Акуш. и гинекол., XL, 2001,3, 3-7.

3. Наредба № 9 на МЗ от 25 април 2006 г. за утвърждаване на медицински стандарт "трансфузионна хематология", Дв. Бр.42 от 23 май 2006г., изм. Дв. Бр.37 от 8 май 2007г., изм. Дв. Бр.92 от 23 ноември 2010г. Koelewijn JM, Vrijkotte 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;48:941-52.

4. Robson SC, Lee D, Urbaniak S. Anti-D immunoglobulin in RhD prophylaxis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:129-34.

5. British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force,

Gooch A, Parker J, Wray J, Qureshi H. Guideline for blood grouping and antibody testing in pregnancy. *Transfus Med* 2007;17:252-62.

6. Koelewijn JM, Vrijkotte TG, de Haas M, van der Schoot CE, Bonsel GJ. Risk factors for the presence of non-rhesus D red blood cell antibodies in pregnancy. *BJOG* 2009;116:655-64.

7. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for blood grouping and red cell antibody testing during pregnancy. *Transfus Med* 1996;6:71-4.

8. Goodrick MJ, Hadley AG, Poole G. Haemolytic disease of the fetus and newborn due to anti-Fy(a) and the potential clinical value of Duffy genotyping in pregnancies at risk. *Transfus Med* 1997;7:3014.

9. Moise KJ Jr. Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:75-81.

10. Moran P, Robson SC, Reid MM. Anti-E in pre-

gnancy. *BJOG* 2000;107:1436–8.

11. Joint Working Group of the British Blood Transfusion Society and the RCOG.

12. Recommendations for the use of anti-D immunoglobulin for Rh prophylaxis. *Transfusion*

13. *Medicine* 1999, 9:93–7.

14. Jorgensen J. Feto-maternal bleeding. MD Thesis, University of Copenhagen, 1975.

15. Matthews CD, Matthews AE. Transplacental haemorrhages in spontaneous and induced abortion. *Lancet* 1969; 1:694–5.

16. Ghosh, Murphy WG. Implementation of the rhesus prevention programme: a prospective study. *Scott Med J* 1994; 39:147–9.

17. Whitfield CR. Personal communication, 1997.

18. Controlled trial of various anti-D dosages in suppression of Rh sensitization following pregnancy. Report to the Medical Research Council of a Working Party on the use of anti-D-immunoglobulin for the prevention of isoimmunization of Rh-negative women during pregnancy. *BMJ* 1974; 2:75–80.

19. Daniels G, Poole J, de Silva M, Callaghan T, MacLennan S, Smith N. The clinical significance of blood group antibodies. *Transfus Med* 2002;12: 287–95.

20. Schumacher B, Moise KJ Jr. Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996;88:137–50.

21. Daniels G, Hadley A, Green CA. Causes of fetal anemia in hemolytic disease due to anti-K [letter]. *Transfusion* 2003;43:115–6.

22. Ahaded A, Brossard Y, Debbia M, Lambin P. Quantitative determination of anti-K (KEL1) IgG and IgG subclasses in the serum of severely alloimmunized pregnant women by ELISA. *Transfusion* 2000;40:1239–45.

23. Lo YM. Fetal DNA in maternal plasma: application to non-invasive blood group genotyping of the fetus. *Transfus Clin Biol* 2001;8:306–10.

24. Geifman-Holtzman O, Grotegut CA, Gaughan JP, Holtzman EJ, Floro C, Hernandez E. Noninvasive fetal RhCE genotyping from maternal blood. *BJOG* 2009;116:144–51.

25. Scheffer PG, van der Schoot CE, Page-Christiaens GC, de Haas M. Noninvasive fetal blood group genotyping of rhesus D, c, E and of K in alloimmunised pregnant women: evaluation of a 7-year clinical experience. *BJOG* 2011;118:1340–8.

26. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis. Green-top Guideline No. 22. London: RCOG; 2011.

27. Nicolaidis KH, Rodeck CH. Maternal serum anti-D antibody concentration and assessment of rhesus isoimmunisation. *BMJ* 1992;304:1155–6.

28. Kozłowski CL, Lee D, Shwe KH, Love EM. Quantification of anti-c in haemolytic disease of the newborn. *Transfus Med* 1995;5:37–42.

29. Bowman JM, Pollock JM, Manning FA, Harman CR, Menticoglou S. Maternal Kell blood group alloimmunization. *Obstet Gynecol* 1992;79: 239–44.

30. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, et al.; Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Noninvasive diagnosis by

Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000;342:9–14.

31. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, et al. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41: 233–9.

32. British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004;124:433–53.

33. Transfusion Task Force. Amendments and corrections to the 'Transfusion Guidelines for neonates and older children' (BCSH, 2004a); and to the 'Guidelines for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant' (BCSH, 2004b). *Br J Haematol* 2007;136:514–6.

34. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. London: BCSH; 2012 [www.bcshtguidelines.com/documents/Compat_Guideline_for_submission_to_TTF_011012.pdf].

35. Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs (SaBTO). Cytomegalovirus tested blood components: position statement. London: Department of Health; 2012 [www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_132965].

36. Pilgrim H, Lloyd-Jones M, Rees A. Routine antenatal anti-D prophylaxis for RhDnegative women: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13(10).

37. Woodcock BE, Walker S, Adams K. Haemolytic transfusion reaction—successful attenuation with methylprednisolone and high dose immunoglobulin. *Clin Lab Haematol* 1993;15:59–61.

38. Tinegate H, Birchall J, Gray A, Haggas R, Massey E, Norfolk D, et al.; BCSH Blood Transfusion Task Force. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol* 2012;159:143–53.

39. National Institute for Health and Clinical Excellence. Intrapartum care: Care of healthy women and their babies during childbirth. NICE clinical guideline 55. Manchester: NICE; 2007.

40. National Institute for Health and Care Excellence. Neonatal jaundice. NICE clinical guideline 98. Manchester: NICE; 2010.

41. Working Party of British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines for compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfus Med* 2004;14:59–73.

42. Millard DD, Gidding SS, Socol ML, MacGregor SN, Dooley SL, Ney JA, et al. Effects of intravascular, intrauterine transfusion on prenatal and postnatal hemolysis and erythropoiesis in severe fetal isoimmunization. *J Pediatr* 1990;117:447–54.

43. Zuppa AA, Alighieri G, Calabrese V, Visintini F, Cota F, Carducci C, et al. Recombinant human erythropoietin in the prevention of late anemia in intrauterine transfused neonates with Rh-isoimmunization. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32: e95–e101.

44. Erduran E, Bahadir A. The effectiveness of recombinant human erythropoietin (EPO) treatment in a neonate with hyporegenerative anemia following Rh isoimmunization in spite of normal serum Epo level [letter]. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28:721–2.

45. Zuppa AA, Alighieri G, Fracchiolla A, Catenazzi P, D'Antuono A, Riccardi R, et al. Comparison between two treatment protocols with recombinant human erythropoietin (rHuEpo) in the treatment of late anemia in neonates with Rh-isoimmunization. *Pediatr Med Chir* 2012;34:186–91.

46. Hudon L, Moise KJ Jr, Hegemier SE, Hill RM, Moise AA, Smith EO, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:858–63.

47. Ruma MS, Moise KJ Jr, Kim E, Murtha AP, Prutsman WJ, Hassan SS, et al. Combined plasmapheresis and intravenous immune globulin for the treatment of severe maternal red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:138.e1–6.

48. Novak DJ, Tyler LN, Reddy RL, Barsoom MJ. Plasmapheresis and intravenous immune globulin for the treatment of D alloimmunization in pregnancy. *J Clin Apher* 2008;23:183–5.

49. Joy SD, Rossi KQ, Krugh D, O'Shaughnessy RW. Management of pregnancies complicated by anti-E alloimmunization. *Obstet Gynecol* 2005;105:24–8.

50. Chao AS, Chao A, Ho SY, Chang YL, Lien R. Anti-E alloimmunization: a rare cause of severe fetal hemolytic disease resulting in pregnancy loss. *Case Report Med* 2009;2009:471623.

51. Wikman A, Edner A, Gryfelt G, Jonsson B, Henter JI. Fetal hemolytic anemia and intrauterine death caused by anti-M immunization. *Transfusion* 2007;47:911–7.

52. Bowman JM, Harman FA, Manning CR, Pollock JM. Erythroblastosis fetalis produced by anti-k. *Vox Sang* 1989;56:187–9.