

LATVIJAS UNIVERSITĀTES  
MEDICĪNAS FAKULTĀTES  
ĀRSTNIECĪBAS OTRĀ LĪMEŅA PROFESIONĀLĀS AUGSTĀKĀS  
IZGLĪTĪBAS STUDIJU PROGRAMMA

**Anti- D antivielu titra korelācija ar augļa anēmijas  
ultrasonogrāfisko (arteria cerberi media maksimālplūsmas  
ātruma) atradni pirmreizēji un atkārtoti sensibilizētā  
grūtniecībā.**

Diplomdarbs

Autore: Agnese Plēpe  
Stud. apl. ap05013

Darba vadītāja: pasniedzēja, Dr. Zane Krastiņa

Rīga 2012

## ANOTĀCIJA

Neskatoties uz mūsdienu augstajiem medicīnas sasniegumiem un izmeklēšanas metodēm, Rh izosensibilizētu grūtnieču vadīšanā ir daudz neskaidrības, jo joprojām perinatālā mirstība Rh izosensibilizētu jaundzimušo vidū ir augsta.

ACM MPĀ (*arteria cerberi media* maksimālpļūsmas ātrums) mērījumi tiek uzskatīti par precīzu diagnostikas metodi, lai spriestu par augļa anēmijas esamību. Lai mēs varētu precīzāk spriest par augļa patieso stāvokli, ir papildus diagnostikas metodes, kas ļautu to izvērtēt. Viena no tām ir antieritrocitārās antivielas, ko nosaka pirmajā antenatālās vizītes laikā, grūtniecībai tupinoties, antivielu titrs tiek kontrolēts dinamikā. Pētījuma mērķis: izvērtēt anti-D antivielu titru korelāciju ar ACM MPĀ rādītājiem pirmreizēji un atkārtotas sensibilizācijas gadījumā. Pētījuma hipotēze: anti-D antivielu titrs korelē ar ACM MPĀ mērījumiem tikai pirmreizēji sensibilizētā grūtniecībā. Pētījuma veids: retrospektīvs pētījums, darbam turpinoties – prospektīvs pētījums, kura laikā tika izskatītas pacientes ar diagnozi Rh izosensibilizēta grūtniecība, kurām tika veikti ACM MPĀ mērījumi un ņemts anti-D antivielu titrs vienādos grūtniecības laikos. Pirmreizēji sensibilizētu grūtnieču anti-D antivielu titru ar ACM MPĀ, vidēji stipri, statistiski ticami korelē ar ACM MPĀ. ( $r_s=0.59$ ;  $p=0.00$ ) Atkārtoti sensibilizētām pacientēm korelācija arī ir vidēji stipra un statistiski ticama. ( $r_s=0.44$ ;  $p=0.01$ ) Korelācijas ciešums pirmreizēji sensibilizētām grūtniecēm un atkārtoti sensibilizētām grūtniecēm abās grupās neatšķiras. ( $z=0.89$ ;  $p=0.04$ )

## ABSTRACT

Despite modern medical advances and the high level of diagnostic methods, the management of Rh izosensibilization in pregnant women has a lot of unclear things and perinatal mortality of Rh izosensibilized newborns is high.

ACM MPA (arteria cerberi media maximum flow rate) measurements are considered to be an accurate diagnostic method for fetal anemia prediction. So that we can more accurately know the true state of the fetus, in addition to the diagnostic methods that allow to consider it. One of them is anti - erythrocyte antibody, diagnosed at the first antenatal visit, continuing the pregnancy antibody titer is controlled in dynamics. Aim: To evaluate the anti - D antibody titer correlations with ACM MPA at first affected pregnancy and at previously affected pregnancies. Hypothesis : anti - D antibody titers correlates with the MPA ACM only at first affected pregnancy. Methods: a retrospective study, and as the work continues - a prospective study, included patients with a diagnosis of Rh izosensibilized pregnancy, wich had the ACM MPA measured and anti-D antibody titer analyzed at the same pregnancy time. Results: In the first affected pregnancy anti - D antibody titer had moderate correlations with ACM MPA. ( $r_s = 0.59$ ,  $p = 0.00$ ) In previously affected pregnancy. patients correlation was moderate and statistically significant too. ( $r_s = 0.44$ ,  $p = 0.01$ )

Conclusion: Overall, it appears that there is no difference between correlations in primary affected pregnancies and previosely affected pregnancies ( $z = 0.89$ ,  $p = 0.04$ ) do not difference between groups. ( $z = 0.89$ ,  $p = 0.04$ ).

## SATURA RĀDĪTĀJS

ANOTĀCIJA.....	2
ABSTRACT .....	3
SATURA RĀDĪTĀJS .....	4
SAĪSINĀJUMI .....	6
DEFINĪCIJAS .....	7
IEVADS .....	9
LITERATŪRAS APSKATS .....	10
1. Izosensibilizētas grūtniecības sastopamība .....	10
2. Vēsturiskais apskats.....	10
3. Asins grupas .....	12
4. Rh antigēnu sistēma.....	12
4.1. RhD piederība.....	13
4.2. Rēzus jeb Rh D- piederības noteikšana .....	13
4.3. Anti-D antivielu klīniskā nozīme .....	13
4.4. Citu klīniski nozīmīgu sistēmu antigēni/antivielas.....	14
4.5. Antieritroitrāro antivielu skrīnings, identifikācija, titrēšana.....	14
4.6. Antivielu titrēšana .....	15
5. Patoģenēze.....	15
6. Asinsrades veidošanās embriogēzes periodā .....	17
7. Grūtniecības vadīšana.....	18
7.1. Nesensibilizētas grūtniecības vadīšana.....	18
7.2. Sensibilizētas grūtniecības vadīšana.....	19
8. Neinvazīvas diagnostikas metodes .....	20
8.1. Ultrasonogrāfija.....	20
9. Invazīvas diagnostikas metodes.....	26
9.1. Amniocentēze .....	26
9.2. Kordocentēze .....	28
10. Intrauterīna hemotransfūzija.....	28
10.1. Intrauterīnas hemotransfūzijas veikšanas tehnika .....	29
10.2. Intrauterīnas hemotransfūzijas komplikācijas .....	33
11. Grūtniecības atrisināšanas algoritms .....	33
12. Jaundzimušo hemolītiskā slimība.....	33
METODES UN MATERIĀLI .....	35

REZULTĀTI .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
DISKUSIJA .....	47
SECINĀJUMI .....	50
PATEICĪBAS .....	51
BIBLIOGRĀFS .....	52

## SAĪSINĀJUMI

**ACM MPĀ** – galvas smadzeņu vidējās artērijas maksimālās plūsmas ātrums, (*arteria cerberi media* maksimālās plūsmas ātrums).

**Av titrs** – antivienu titrs.

**IUHT** – intrauterīna hemotransfūzija.

**JHS** – jaundzimušo hemolītiskā slimība.

**MoM** – (*multiples of the median*).

**PSKUS** – Paula Stradiņa Klīniskā Universitātes slimnīca.

**RDzN** – Rīgas pilsētas Dzemdību nams.

**Rh-** Rēzus faktora negatīvs cilvēks.

**Rh izosensibilizācija** – rēzus izosensibilizācija.

**Rh+** Rēzus faktora pozitīvs cilvēks

**RhD** – Rēzus pozitīvi eritrocīti, uz kuru virsmas ir D antigēns.

## DEFINĪCIJAS

**Alloimunizācija** - ir stāvoklis, kad organisms iegūst imunitāti pret tās pašas sugas, citu personu antigēniem.

**Anti – D imunoglobulīns** – ir medikaments, intramuskulāras injekcijas veidā, ko izmanto, lai novērstu imunoloģisko stāvokli, ko sauc par rēzus konfliktu.

**Augļa hidrops (no angļu valodas – *hydrops fetalis*)** – ir smags augļa stāvoklis, kas tiek definēts kā patoloģiska šķidruma uzkrāšanās divās vai vairākās augļa daļās: ascīta, pleiras izsvīduma, perikarda izsvīduma un ādas tūskas veidošanās.

**Diagnostiska amniocentēze** – ir invazīva metode, augļa bioloģisko materiālu, augļūdeņu iegūšanai.

**Diagnostiska kordocentēze** – invazīva metode, kas ir perkutāna nabassaites vēnas punkcija augļa asiņu iegūšanai.

**Diagnostiska ultrasonogrāfija** – diagnostiska procedūra, kurā attēlu iegūšanai lieto augstas frekvences viļņus – ultraskaņu.

**Doplerogrāfija** – asinsvadu izmeklēšana ar ultraskaņu, kuras laikā ar ultrasonogrāfijas iekārtu iegūst asinsvadu attēlus, reģistrē asiņu plūsmas virzienu un ātrumu.

**Intrauterīna asins transfūzija. (Intrauterīna hemotransfūzija)** – invazīva procedūra, kuru veic grūtniecei, ultraskaņas kontrolē transabdomināli punktējot augļa nabassaiti ar sekojošu eritrocītu masas ievadīšanu – augļa anēmijas ārstēšanai.

**Izosensibilizēta grūtniecība** – ir situācija, kad sievietes organismā veidojas antivielas pret augļa eritrocītu virsmas antigēnu.

**Jaundzimušo hemolītiskā slimība** – ir smaga, bieži letāla slimība, ko izraisa neatbilstība starp Rh-negatīvu grūtnieci un Rh pozitīvu augli intrauterīni. Mātes izstrādātās anti – D antivielas piesaistās eritrocītu virsmai un notiek eritrocītu hemolīze, kas jaundzimušajam izpaužas kā anēmija.

**Nesensibilizēta grūtniecība** - ir rēzus faktora negatīva grūtniece un antieritrocitārās antivielas asinīs nav atrastas.

**Rēzus faktors** – ir antigēns – membrānu olbaltumviela, kas atrodas uz cilvēku eritrocītu virsmas.

**Sensibilizēta grūtniecība** – ir rēzus faktora negatīva grūtniece un antieritrocitārās antivielas asinīs ir atrastas.

## IEVADS

Rh izosensibilizētas grūtniecības gadījumā jaundzimušajam ir augsts perinatalās saslimstības un mirstības risks. Būtiska ir pareiza Rh izosensibilizētas grūtniecības vadīšana, lai novērstu intrauterīnu augļa nāvi, jaundzimušā saslimstību un komplikāciju iespējamību, kā arī mazinātu perinatālu mirstību. (Krastiņa Z., 2011)

Izosensibilizācija ir situācija, kad sievietes organismā veidojas antivielas pret augļa eritrocītu virsmas antigēnu. (Lawrence et al., 2010)

Aptuveni 85% Eiropas pārstāvju ir RhD pozitīvi. Rh antigēni ir membrānu olbaltumi, kuri izvietoti uz eritrocītu virsmas. Ja augļa asinis nonāk mātes asinsritē un, ja māte ir Rh - savukārt bērns ir Rh +, tad mātes asinsritē nonākušie eritrocīti sensibilizē māti un viņas asinīs rodas anti-D antivielas. Nākamajā grūtniecībā, ja bērns atkal ir Rh +, anti-D antivielas caur placentu nonāk bērna asinsritē, piesaistās eritrocītu virsmai un notiek bērna eritrocītu hemolīze. (Grife J., 2008; Hamilton et al., 2008)

Neraugoties uz mūsdienās samērā biežo Rh izosensibilizēto pacienšu sastopamību, joprojām ir daudz neskaidrību par Rh izosensibilizētu grūtnieču antenatālo aprūpi

Neskaidrības ir par antivielu titra korelāciju ar augļa anēmijas rādītājiem, intrauterīnas retransfūziju biežumu. Pasaulē tiek veikti pētījumi par Rh izosensibilizētām grūtniecēm, lai pēc iespējas kvalitatīvāk un sekmīgāk varētu aprūpēt šīs pacientes, bet tādu ir maz.

Šis pētījums ir daļa no pētījuma, kas tika veikts 2010.gadā apkopojot Latvijas pieredzi izosensibilizētu grūtniecību vadīšanā un atrisināšanā. Laika posmā no 2003.gada janvāra līdz 2011.gada decembrim Rīgas pilsētas Dzemdību namā (RDzN) un Paula Stradiņa Klīniskajā Universitātes slimnīcā (PSKUS). Latvijā šis ir pirmais tik liela apjoma pētījums apkopojot Rh izosensibilizētu grūtnieču vadīšanas un atrisināšanas pieredzi Latvijā. Mans diplomdarbs ir daļa no šī pētnieciskā darba, lai izvērtētu anti-D antivielu titru korelāciju ar ACM MPĀ mērījumiem pirmreizēji un atkārtoti sensibilizētā grūtniecībā.

# LITERATŪRAS APSKATS

## 1. Izosensibilizētas grūtniecības sastopamība

RhD nesaderības incidence variē atkarībā no rases, etniskās piederības un pasaules reģioniem. Apmēram 15% no Eiropas populācijas ir RhD negatīvi. (Precis, 2005) Lielākoties citās populācijās RhD negatīva izplatība ir zemāka. Āfroamerikāņu vidū tā ir 5% – 8%, Aziātu un Amerikāņu 1% – 2%. (Grife J., 2008; Hacker et al., 1998)

Eiropas RhD negatīvām sievietēm ir 85% varbūtība, ka sieviešu partneri būs RhD pozitīvi, 60% heterozigotiski un 40% homozigotiski RhD lokusā. 10% no visiem grūtniecības gadījumiem var rasties situācija kur RhD negatīvai sievietei būs RhD pozitīvs bērns un apmēram, 60% no RhD negatīvajām sievietēm būs RhD pozitīvs bērns pirmajā grūtniecības laikā. (Lawrence et al., 2010)

Amerikas Savienotajās Valstīs 2001. gadā sastopamība RhD alloimunizācijai bija 6.7 gadījumu uz 1000 iedzīvotājiem. (Martin et al., 2002) Japānā un Ķīnā incidence ir 1% (Moise et al., 2002) Baski (robeža starp Franciju un Spāniju) vairāk par 25% (Daftary et al., 2010) Centrālajā Eiropā sastopamība ir 1. uz 1000 grūtniecībām. (Rodeck H., et al. 2009)

## 2. Vēsturiskais apskats

Senākās liecības par jaundzimušo hemolītisko slimību datētas ar 1690. gadu, kad to aprakstījusi franču vecmāte. Tika pieminēti dvīņi, viens no bērniem piedzima nedzīvs ar izteiktām tūskām, otrs bijis ikterisks un drīz pēc dzemdībām miris ar neiroloģisku simptomu kompleksu, ko šodien pazīst kā kernikterus, kas veidojas izgulsnējoties eritrocītiem, tiem sabrūkot un izgulsnējoties smadzeņu kodolos. Gadsimta sākumā šo slimību dēvēja par *erythroblastosis fetalis*. (John M., et al. 1998)

1932. gadā *Louis K. Diamond* medicīnas literatūrā aprakstīja tādas pazīmes kā hepatosplenomegālija, kernikterus, tūska, viņš bija pirmais, kas šos simptomus sasaistīja kopā. (Rodeck H., et al. 2009) Viņš pierādīja, ka *hydrops fetalis* un jaundzimušo dzelte kombinācijā ar smagu anēmiju ir daļa no tā paša hemolītiskā procesa, kas sācies jau

intrauterīni. Eritroblastu klātbūtne fetālajās un jaundzimušā asinīs ir iemesls šīs hemolītiskās slimības nosaukumam: *erythroblastosis fetalis*. (John M., 1998)

1940. gadā tika atklāta Rh asins grupu sistēma, un līdz ar to radās neliela skaidrība par RhD konfliktu un tā sekām. Tika noskaidrots, ka ātrākas dzemdības uzlabo augļa izdzīvošanas iespējas. *Hydrops fetalis* ietekmi uz perinatālo mirstību mēģināja samazināt ar priekšlaicīgi inducētām dzemdībām un ķeizargrieziena palīdzību, sākot no 32. grūtniecības nedēļas. (John M., 1998)

1941. gadā *Philip Levine* pierādīja, ka mātes antivielas ierosina, *erythroblastosis fetalis*, kas raksturojas ar augļa sirds mazspēju, dzelti un smagu jaundzimušo anēmiju. Ap 1956.–1960. gadu *Dr. Bevis* pierādīja, ka augļa hemolīzes smaguma pakāpi var noteikt ar amniocentēzi. 1961. gadā tika ieviesta amnija šķidrums spektrofotometriskā analīze, kas uzlaboja diagnostisko precizitāti. Šajā laika posmā mēģināja veikt intravaskulāru transfūziju, bet bija nepieciešams veikt histerektomiju, jo uzskatīja, ka tas ir pārāk liels risks mātei un auglim. Divdesmit gadus vēlāk *Rodeck H. Charley* ziņoja par perkutānu tehnoloģiju intravaskulārai augļa hemotransfūzijai izmantojot fetoskopu. (Rodeck H., et al. 2009)

1961. gadā profesors *Ciril Clarke* ar savu grupu izstrādāja anti-D immunoglobulīnu. 1964. gada 31. janvārī *Dr. Gorman* pusmāsa bija pirmā, kas saņēma anti-D immunoglobulīnu. (Rodeck H., et al. 2009)

1961. gadā *Sir William Liley (1929-1983)* izstrādāja diagrammas balstoties uz *Dr. Bevis* veikto darbu. (Deshpande H., 2011) Ievērojamākais ārstēšanas sasniegums notika 1963. gadā, kad *Sir William Liley* pirmais ieviesa intrauterīnas transfūzijas konceptu. *Sir William Liley* veiksmīgi veica pirmo intraperitoneālo asins transfūziju auglim atrodoties dzemdē, izmantojot pieauguša cilvēka eritrocītus. (Rodeck H., et al. 2009)

1993. gadā diagnostikas precizēšanai tika ieviesta polimerāzes ķēdes reakcija amnija šķīdumā esošās DNS analīzei, tādejādi kļuva iespējams noteikt augļa RhD statusu.

Ultrasonogrāfiskās izmeklēšanas iespēju parādīšanās 70. gadu beigās un augļa asins paraugu analīze, kas par realitāti kļuva 80. gados, paplašināja diagnostiskās metodes. (Rodeck H., et al. 2009) *Dr. Mary* ar saviem kolēģiem 2000. gadā sāka pielietot augļa doplerometriju (arteria cerberī media maksimālplūsmas ātruma mērījumu) kā izvēles metodi, lai diagnosticētu augļa anēmiju. (Deshpande H., 2011)

### 3. Asins grupas

Eritrocītu membrāna ietver specifiskus glikosfingolipīdus, kas funkcionē kā antigēns – aglutinogēns. Specifisko antivielu, kas ir izšķīdusi plazmā un reaģē ar aglutinogēnu, ko sauc par aglutinīnu. Ir zināmi vairāk nekā 30 aglutinogēni, no kuriem ABO, Rh, Kell, Lewis sistēmas. ABO sistēmā antigēni atšķiras ar terminālo ogļhidrātu: novietojoties glikosfingolipīdu galā, fruktozei veidojas H antigēns, acetilgalaktozamīnam – A antigēns, bet galaktozei – B antigēns. Aglutinīnam ir IgM un IgG imunoglobulīni. Asins grupas nosaukums atspoguļo specifisko aglutinogēnu. (Skat. 1. tabulu.), (Koroļova, 2007)

**1. tabula. Asins grupu sistēmas.** ( Koroļova, 2007)

Grupas nosaukums	Aglutinogēni eritrocītu virsmas	uz Aglutinīni asins plazmā
<b>O(I)</b>	Nav	Anti –A, Anti –B
<b>A(II)</b>	A	Anti –B
<b>B(III)</b>	B	Anti –A
<b>AB(IV)</b>	A, B	Nav
<b>Rh+</b>	D	Nav

Asins grupām var būt arī apakšgrupas, no kurām nozīmīgākās ir A1 un A2, kuras atšķiras kvantitatīvi. ( Koroļova, 2007)

### 4. Rh antigēnu sistēma

Uz eritrocītu membrānas bez ABO asins grupu antigēniem atrodas arī citu eritrocitāro antigēnu sistēmu antigēni, pret ko indivīdi var producēt antivielas grūtniecības laikā vai pēc asins pārļiešanas, ja viņa eritrocīti tādus nesatur. Visnozīmīgākā ir rēzus antigēnu sistēma, ko apzīmē kā Rh. (Tranf.valde, 2009)

Šobrīd zināmi 45 klīniski nozīmīgi antigēni ( īpaši C, c, E un e antigēni) un pat mazas šo antigēnu devas ir imunogēnas, t.i. līdzīgi D antigēnam var izraisīt antivielu veidošanos. Šos antigēnus atrod vienīgi eritrocītu membrānā, to nav citās organisma šūnās un šķidrums. (Tranf.valde, 2009)

## 4.1. RhD piederība

Klīniski visnozīmīgākais ir Rh sistēmas RhD jeb D antigēns, jo tas ir vissimunogēnākais no visu sistēmu antigēniem, kuru imunogēnā deva- 0,01 ml. Par personas rēzus piederību spriež pēc D antigēna: ja eritrocītu membrānā ir D antigēns – indivīds ir rēzus pozitīvs ( 85% populācijā), ja nav – rēzus negatīvs ( 15%). (Moise J., 2002)

D antigēns var izpausties kā spēcīgs vai vājš antigēns, atkarībā no tā daudzuma eritrocītu membrānā. Ja D antigēna daudzums ir samazināts, tas izraisa problēmas D-piederības noteikšanā. (Tranf.valde, 2009) Vāju D antigēna paveidu apzīmē ar Dw (angl. *weak*). Indivīdu ar Dw uzskata par D-pozitīvu, viņš nevar imunizēties ar citu eritrocītu D antigēnu un drīkst saņemt D-pozitīvu asins komponentu pārļiešanu. Taču gadījumos, kad antigēns ir tik vājš, ka to traktē kā D-negatīvu, slimnieks saņems atbilstoši D-negatīvu asins devu. (Tranf.valde, 2009)

Atsevišķiem indivīdiem novēro tā saucamo „parciālo-D antigēnu”. Kā donori šādi indivīdi traktējami kā D-pozitīvi, kā pacienti – D-negatīvi t.i. drīkst saņemt vienīgi D-negatīvu komponentu pārļiešanu. (Tranf.valde, 2009)

## 4.2. Rēzus jeb RhD- piederības noteikšana

RhD piederību nosaka laboratorijā, izmantojot divu klonu anti-D IgM reaģentus un monoklonālo reaģentu negatīvo kontroli. Pacientu asins paraugu izmeklēšanā izmanto anti-D (VI-) IgM reaģentu. (Tranf.valde, 2009)

## 4.3. Anti-D antivielu klīniskā nozīme

Anti-D antivielas ir klīniski visnozīmīgākās no visām antieritrocitārajām antivielām pēc anti-A un anti-B. Vienas rēzus RhD pozitīvas eritrocītu masas devas pārļiešana RhD negatīvam recipientam var provocēt antirēzus antivielu izstrādi, kas var būt cēlonis: jaundzimušo hemolītiskajai slimībai. (Alexander F., et al. 2002)

#### 4.4. Citu klīniski nozīmīgu sistēmu antigēni/antivielas

Kā iepriekš minēts, bez ABO un Rh sistēmas antigēniem uz eritrocītu membrānas ir vēl daudz citu antigēnu, kuri arī var izraisīt antivielu veidošanos grūtniecības laikā. (Tādēļ jāievēro potenciālā recipienta izmeklēšanas noteikumi, kas paredz alloimunizācijas izmeklēšanas testus. (Skat. 2. tabulu.), (Tranf.valde, 2009)

**2.tabula. Nozīmīgākās antigēnu sistēmas eritrocītu virsmā.** (Tranf.valde, 2009)

Klīniski nozīmīgās antigēnu sistēmas. Asins grupu sistēmas nosaukums	Atklāšanas gads	Svarīgākie antigēni
ABO	1901.g.	A; B; H
MNS	1927.g.	M; N; S; s; U
P	1927.g.	P <sub>1</sub> ; P ;p;
RH	1939.g.	D; C; E; c; e;
Lutheran	1945.g.	L <sub>u</sub> a; L <sub>u</sub> b
Kell	1946.g.	K; k
Lewis	1946.g.	L <sub>e</sub> a; L <sub>e</sub> b
Duffy	1950.g.	F <sub>y</sub> a; F <sub>y</sub> b
Kidd	1951.g.	J <sub>k</sub> a; J <sub>k</sub> b

#### 4.5. Antieritrocitāro antivielu skrīnings, identifikācija, titrēšana

Imunizācijas ceļā radušās antieritrocitārās antivielas var būt iemesls jaundzimušo hemolītiskajai slimībai. Antivielu skrīningam izmanto pacienta serumu. Izmeklējuma pamatā – netiešais antiglobulīna tests, izmanto speciālus standartizētus O grupas eritrocītus, kuri satur visus svarīgos antigēnus: C,c,D,E,e,K,k, F<sub>y</sub>a; F<sub>y</sub>b, J<sub>k</sub>a; J<sub>k</sub>b, L<sub>e</sub>a, S,s,M,N;

Antivielu skrīninga rezultāts ir derīgs 3 dienas (72 stundas) pēc eritrocītu masas transfūzijas vai četras nedēļas pēc izmeklēšanas, ja šajā laikā nav bijusi asins komponentu pārļiešana.

Antieritrocitāro antivielu skrīningu izdara jebkuras ārstniecības iestādes laboratorijā paralēli ABO asins grupas un RhD (Tranf.valde, 2009) piederības noteikšanai. Rezultātu ārsts ieraksta

laboratorijas darba protokolā, pēc tam – pacienta asins kartes B daļā vai izmeklēšanas rezultātu pārskatā. (Tranf.valde, 2009)

Pozitīva antivielu skrīninga gadījumā obligāti veicama antivielu identifikācija (specifitātes noteikšana) un recipienta eritrocītu fenotipizācija, lai varētu :

- spriest par antivielu klīnisko nozīmi (aktivitāti 37o C temperatūrā, spēju hemolizēt pārlietos eritrocītus),
- izvēlēties atbilstošu EM devu bez antigēna, pret kuru vērstas antivielas (korespondējošais antigēns),
- prognozēt JHS iespējamību un smagumu. (Tranf.valde, 2009)

#### **4.6. Antivielu titrēšana**

Titrēšanu pielieto vienīgi grūtnieču izmeklēšanā, titrējot antivielas ar jau noteiktu specifitāti. Lielākais atšķaidījums, kurā novēro aglutināciju ir antivielu titrs. Titrēšanu veic vienu reizi mēnesī līdz 28. grūtniecības nedēļai un ik pēc divām nedēļām pēc 28. grūtniecības nedēļas. Ja ir nepieciešamība, tad var titrēt biežāk. (Tranf.valde, 2009)

Titrēšana jāizdara vienā laboratorijā, kurā, ticamu rezultātu ieguves nolūkā, noteikti ievēro šādus nosacījumus: saglabā iepriekšējās reizes titrēto seruma paraugu saldētā veidā, vienmēr titrē paralēli ar iepriekšējo paraugu un izmanto speciālu anti-D references materiālu. Antivielu skrīnings un identifikācija neatbrīvo no asins saderības izmeklējumiem. Antivielu skrīninga rezultāti jāpārraksta uz slimības vēstures titullapas blakus RhD. (Tranf.valde,2009)

#### **5. Patogēnēze**

Asins šūnas auglim sāk veidoties apmēram trešajā attīstības nedēļā. Rh antigēns uz augļa eritrocīta virsmas tika identificēts jau 38 dienas pēc ieligzdošanās. (Bergstrom H.,et al. 1967)

Primārās imūnās sistēmas atbildes reakcija uz svešo eritrocītu antigēnu ir vāja, pārsvarā IgM klases antivielas, kas izstrādājas pēc latentā perioda dažu nedēļu laikā. Šīs IgM klases antivielas nespēj šķērsot placentu, tādēļ auglis paliek neskarts. Taču pat gadu pēc

primārās atbildes reakcijas var konstatēt antivielu esamību mātes asinīs, tādējādi norādot uz mātes sensibilizāciju. Atkārtoti saskaroties ar augļa eritrocītu virsmas antigēnu (visbiežāk atkārtota grūtniecība) tiek aktivētas galvenās B atmiņu šūnas, kas strauji sāk izstrādāt IgG klases antivielas. Sekundārajai atbildes reakcijai ir nepieciešams krietni mazāks antigēnu stimulants, taču salīdzinot ar primāru iedarbību – antivielu tīturs ir daudz lielāks. Sensibilizācija var notikt vairāku iemeslu dēļ. (Skat. 3. tabulu.), (Rodeck H., et al. 2009)

**3.tabula. Sensibilizāciju radošie iemesli.** (Rodeck H., et al.2009)

Iemesls	Incidence %
Legāls aborts	3 – 5%
Spontāns aborts	6 – 20%
Ārpusdzemdes grūtniecības	5 – 8%
Pūslīšu mola	Zema
Horiona bārkstiņu biopsija	Zema
Augļa intrauterīna bojāeja	Mainīgs
Ārējais augļa apgrozījums	Mainīgs
Vēdera trauma	Mainīgs
Manuāla placentas abrupcija	Zema
Asiņošana grūtniecības laikā	Mainīgs
Ķeizargrieziens	Zema
Amniocentēze	4 – 11%
Kordocentēze	30 – 50%

Mātes IgG antivielas aktīvi šķērso placentu caur receptoriem uz sincitiotrofoblāsta IgFc daļu. Eritrocītu destrukcijā piedalās arī IgG1 un IgG3 subklases. IgG padara jutīgus eritrocītus ar antivielu molekulas Fc daļu, iedarbojoties uz Fcγ receptoriem, kas atrodas uz mononukleārajiem fagocītiem, augļa retikuloendoteliālās sistēmā. Notiek eritrocītu fagocitoze un/vai citolīze. Pavisam ir identificētas trīs Fcγ receptoru klases. Otrā trimestra sākumā ar Fcγ receptoru starpniecību tiek ierosināta fagocitoze, ko veic monocīti un makrofāgi, tas ir kādu laiku pirms sākas smaga RhD hemolītiska slimība. (Rodeck H., et al. 2009)

Ir pierādīts, ka IgG klases antivielas šķērso placentāro barjeru jau sākot ar 6 – 10 gestācijas nedēļas, tomēr nozīmīgu daudzumu antivielu atrod tikai otrajā trimestrī, kad sievietes organisms producē IgG klases anti-D antivielas. (Rodeck H., et al. 2009)

Tās šķērso placentu, ieplūst augļa asinīs un piesaistās eritrocītu virsmi un notiek eritrocītu hemolīze augļa liesā. Vieglas vai vidēji smagas hemolīzes izpaužas ar netiešā bilirubīna palielināšanos. Smagas hemolīzes gadījumā notiek kompensatora hemopoēze no kaulu smadzenēm, liesas un aknām. (Michael L., 1998) Pieaugošā anēmija ir cēlonis progresējošai augļa hipoksijai un acidozei, kā rezultātā veidojas aknu un sirds mazspēja. (Grife et al. 2008) Aknu asinsrites obstrukcija (portāla hipertensija), aknu bojājumu rezultātā samazinās albumīna sintēze, kas veicina anasarkas attīstību. (Hacker et al., 2008) Veidojas perikardiāls un pleirāls izvīdums. Šo sindromu sauc par *hydrops fetalis* un šis sindroms var būt letāls. (Williams, 2001) Hemolīzes gadījumā pieaug netiešais bilirubīns, kas šķērso placentu un tiek izvadīts caur māti. Pēc dzimšanas jaundzimušā aknas nespēj pietiekami efektīvi metabolizēt bilirubīnu un tādēļ notiek tā paaugstināšanās. (Grife et al., 2008)

Neuzsākot aktīvu terapiju bilirubīns pieaug un tiek bojāta nervu sistēma, notiek bilirubīna uzkrāšanās bazālajos ganglijos, šo stāvokli sauc par kernikterus. (Grife et al., 2008; Williams, 2001) Daļa augļa bilirubīna nonāk arī augļa urīnā un pēc tam amnioskajā šķīdumā. Amnijā bilirubīna līmenis ir kā indikators hemolīzes smagumam. (Grife et al., 2008)

## 6. Asinsrades veidošanās embriogēnēzes periodā

Asins formelementu veidošanās gaitā ir redzama to vēsturiskā attīstība. Vispirms veidojas eritrocīti, graudainie leukocīti, megakariocīti, limfocīti un tikai pēc tam monocīti. Dzeltenuma asinsrade ir pati pirmā un arī intravaskulārā asinsrade. Tā sākas 3. attīstības nedēļā dzeltenuma maisa sienas mezenhīmā, mijiedarbībā ar šā maisa endodermas šūnu izstrādātiem induktoriem. Te veidojas asins saliņas. Saliņu malējās šūnas ir angioblasti. Dzeltenuma maisa asinsradē diferencējas asins cilmes šūnas, dažādi eritroblasti, kodolaini eritrocīti un embrionālu hemoglobīnu. Pirmo asinsrades periodu nomaina otrais – aknu, liesu asinsrades periods. Aknās sākas ne ātrāk kā 5. – 6. embrionālās attīstības nedēļā, bet liesā – augļa periodā. Asins šūnas šajā laikā veidojas ekstravaskulāri. Aknās starp asins kapilāriem un hepatocītiem veidojas eritrocīti un granulocīti. Aknu asinsrade darbojas apmēram līdz 5. attīstības mēnesim. Laika posmā no 3. – 5. mēnesim pakāpeniski samazinās kodolaino eritrocītu attīstība, pieaug bezkodolaino eritrocītu attīstība. (Dālmane u.c., 2011)

Hemoglobīns ir kļuvis par augļa hemoglobīnu. Pirms dzimšanas veidojas defīnīvais hemoglobīns, bet fetālā hemoglobīna daudzums ir mazinājies. 6. attīstības mēnesī veidojas medulārais periods, sāk funkcionēt sarkanās kaula smadzenes. Embriionālajā attīstības periodā kaula smadzenes ir plašāk izplatītas nekā pēc dzimšanas. (Dālmane u.c., 2011)

## 7. Grūtniecības vadīšana

Visām grūtniecēm pirmajā antenatālās vizītes laikā ir jānosaka asins grupa ABO sistēmā, rēzus piederība un antieritrocītārās antivielas. Tām sievietēm, kuras ir RhD negatīvas antieritrocītārās, antivielas jānosaka atkārtoti 25/26 gestācijas nedēļās un 34/36 gestācijas nedēļās. Šobrīd tiek rekomendēts Rh statusu noteikt arī tēvam. ( Hackney DN., et al. 2004;Rezeberga u.c., 2010) Ja tēvs ir Rh pozitīvs, tad ir nepieciešams noteikt, vai tēvs ir Rh antigēna homozigotisks. Ja, jā, tad tēvs Rh pozitīvu antigēnu nodos bērnam vienmēr, ja tēvs būs Rh antigēna hererozigotisks, tad iespēja bērnam būt Rh pozitīvam ir 50%. (Pirelli K., et al. 2006)

### 7.1. Nesensibilizētas grūtniecības vadīšana

Ja sieviete ir **Rh negatīva un antieritrocītārās antivielas asinīs nav atrastas**, tad pēc Latvijā tiek rekomendēts no 28 līdz 30 gestācijas nedēļai ievadīt anti-D imūnglobulīnu 625 SV (pieļaujamā deva 500-1650 SV). (Rezeberga u.c., 2010)

Ja sievietei **nav atrastas antieritrocītārās antivielas**, bet grūtniecības laikā ir bijusi situācija ar **paaugstinātu izosensibilizācijas risku**, rekomendē ievadīt anti-D imūnglobulīnu 625 SV **72h laikā pēc dzemdībām**, ja RhD negatīvai sievietei ir dzimis RhD pozitīvs jaundzimušais sievietei ir laikā jāsaņem anti D imūnglobulīns 1250 SV (pieļaujamā deva 1000-1650 SV). ( Rezeberga u.c., 2010)

Ja no antenatālās profilakses līdz dzemdībām pagājušas mazāk kā 3 nedēļas, pēc dzemdībām atkārtoti antiD imūnglobulīnu ievadīt nerekomendē. (Daftary et al., 2010);

## 7.2. Sensibilizētas grūtniecības vadīšana

### 7.2.1. Antivielu identificēšana un titrēšana

Precīza, regulāra antivielu titrēšana un noteikšana ir svarīga RhD negatīvas sensibilizētas grūtniecības vadīšanas sastāvdaļa. (Daftary et al., 2010)

Lai noteiktu asins plazmā cirkulējošo antivielu titru, lieto Kumbsa testu. Netiešo Kumbsa testu (netiešais antiglobulīna tests) lieto, lai noteiktu in –vitro antivielu – antigēnu reakciju. To izmanto, lai atklātu ļoti zemas koncentrācijas antivielas, kas atrodas pacientas plazmā/ serumā pirms asins pārlišanas. Kumbsa tests pirmo reizi tika aprakstīts 1945. gadā. To aprakstīja Kembridžas imunologs Robins Kumbs ar saviem kolēģiem Artūru Mourantsu un Robu Reisu. (Coombs et al., 1945) Kumbsa tests balstās uz anti– cilvēka antivielām, kas ir radītas imunizējot ne cilvēku sugas antivielas ar cilvēku serumu, kas saistās ar cilvēka antivielām, parasti tās ir IgG vai IgM. Anti cilvēku antivielas saistās ar cilvēku antivielām, kas piestiprinās uz eritrocītu virsmas antigēnu. Atbilstošos apstākļos tas noved pie aglutinācijas, kas ir redzama mēģenē. Ja aglutinācija notiek, tad tests ir pozitīvs. (ACOG, 1996)

Ir vairākas klases antivielas, bet sensibilizētas grūtniecības gadījumā izdalās divas klases – IgM klases antivielas, kas nespēj šķērsot placentu un līdz ar to ietekmēt augli, savukārt IgG klases antivielas var izraisīt jaundzimušo hemolītisko slimību. Ir sastopamas antivielas, kas vērtas pret Rh antigēniem, kas var ierosināt jaundzimušo hemolītisko slimību un ir tādas antivielas, kas to neizraisa.

Antigēni, kas netiek asociēti ar jaundzimušo hemolītisko slimību.

- Lewis: Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>
- Lutheran: Lu<sup>a</sup>, Lu<sup>b</sup>
- I
- Duffy, Fy<sup>b</sup>
- P
- Jk<sup>b</sup> Vw, Mur, Hil, Hut, Batty, Becker, Berrens, Evans, Gonzales, Hunt, Jobbins, Rm, Ven, Wright<sup>b</sup>·Yt<sup>b</sup>, Ge, Jr<sup>a</sup>, Co<sup>a-b</sup>, Xg<sup>a</sup> (ACOG, 1996)

Antigēni, kas tiek asociēti ar jaundzimušo hemolītisko slimību.

- Rh: D, E, c, C, C<sup>w</sup>, e
- Kell: K<sub>1</sub>, Kp<sup>a</sup>, k, J<sub>s</sub><sup>a</sup>, J<sub>s</sub><sup>b</sup>
- Duffy: Fy<sup>a</sup> (ACOG, 1996)

- MNS: M, S,s, N
- Kidd: Jk<sup>a</sup>
- Di<sup>a</sup>, Di<sup>b</sup>, PP<sub>1</sub>P<sup>k</sup>, Far, Good, Lan, LW, Mt<sup>a</sup>, U, Wr<sup>a</sup>, Zd. (ACOG, 1996).

Antivielu titrs bieži korelē ar slimības smagumu, bet ir gadījumi, kad tā nav. Iespējams, ka tas atspoguļo to, kāda ir antivielu kvalitāte un IgG saistošo molekulu skaits. (Alexander F., 2002) Vēl pastāv uzskats, ka antivielu titrs korelē ar augļa anēmiju, tikai tādos gadījumos, ja grūtniecība ir pirmreizēji sensibilizēta. Par anti – D antivielu titru korelāciju vēl aizvien nav skaidrības. (Rodeck H., et al. 2009; Arias F., 2008)

Laboratoriski izmantojot titrus ir tā saucamais „kritiskais titrs,” kas norāda uz *hydrops fetalis* risku, parasti tas ir 1:32 (pēc ASV datiem). (Rodeck H., et al. 2009) Ja antivielu koncentrācija ir  $\geq 15\text{IU/ml}$ , tad risks uz smagu anēmiju ir 50% (Grife et al., 2008) Ja titrs ir  $\leq 1:16$ , tad nepieciešama novērošana, nosakot atkāroti antivielu titru ik 4 nedēļas pēc 28 grūtniecības nedēļas ik 2 nedēļas. (Williams et al., 2001; Arias F., 2008)

Latvijas pieņemtās vadlīnijas šobrīd paredz: Ja anti-D antivielu titrs ir  $\geq 1:16$ , tad tas var norādīt uz varbūtēju augļa hemolītisko slimību. Un, ja anti D - antivielu titrs ir  $\geq 1:16$ , paciente ir jānosūta uz Perinatālās aprūpe centru, to šobrīd rekomendē 2010.g. Latvijas ginekologu un dzemdību asociācijas pieņemtās vadlīnijas “Izosensibilizētas grūtniecības vadīšana.”(Rezeberga u.c., 2010)

## 8. Neinvazīvas diagnostikas metodes

### 8.1. Ultrasonogrāfija

Ultrasonogrāfiju izmanto kā galveno neinvazīvo izmeklēšanas metodi RhD alloimunizētām grūtniecēm. (Hadley et al., 2002) Tā tiek pielietota, lai diagnosticētu *hydrops fetalis* un konstatētu augļa anēmijas esamību. (Hacker et al., 1998). Jaundzimušo hemolītiskā slimība un *hydrops fetalis* veidošanās incidence ir ciešā mērā saistīta ar prenatālās aprūpes un prenatālo centru pieredzi RhD izoimunizācijas diagnostikā un ārstēšanā. Grūtniecēm, kurām anamnēzē nav bijušas izoimunizācijas, kuras ir saņēmušas kvalitatīvu antenatālo aprūpi, ieskaitot intrauterīnu ārstēšanu *hydrops fetalis* risks ir zems (2 – 3%) no visām izosensibilizētām grūtniecībām. (Hacker et al., 1998; Merz, 2005) Ir aprakstīti *hydrops fetalis*

tipiski sejas vaibsti, ascīts, perikardiāls un pleirāls izsvīdums, zemādas un skalpa tūska, polihidramnions un placentas sabiezināšanās. (Skat. 4. tabulu.) Ģeneralizēts *hydrops fetalis* attīstības risks pieaug, kad hemoglobīna koncentrācija ir 7g/dL. (Hacker et al., 1998). Citos literatūras avotos minēts zem 5g/dL, hematokrīta koncentrācija zem 15%, citos zem 4g/dl. (Rodeck H., et al., 2009)

Tikai divām trešdaļām no augļiem ar zemu hemoglobīnu būs redzams ascīts. Pie agrīnajām pazīmēm *hydrops fetalis* pieskaita ne tikai ascītu, bet arī „*bowel halo*” – (no angļu valodas), kas ir pazīme par brīvu šķidrumu peritoneja dobumā. Agrīna pazīme ir arī brīvs šķidrums perikarda dobumā. (Rodeck H., et al., 2009)

Ir svarīgi laikus identificēts augļa stāvokļa pasliktināšanos, pirms vēl nav diagnosticēts *hidrops fetalis*. (Hacker et al., 1998; Benacerraf et al., 1985)

#### **4. tabula. *Hydrops fetalis* pazīmes.** (Rodeck H., et al., 2009)

##### ***Hydrops fetalis* pazīmes.**

Prehidropiskas izmaiņas (agrīns ascīts un polihidramnions).

Pleirāls un perikardiāls izsvīdums, skalpa tūska, subkutāna tūska.

Placentas sabiezināšanās vairāk par 30mm, starp 18 – 21 grūtniecības nedēļu (ja vien nav saspiešana polihidramniona dēļ).

Hepatomegālija, splenomegālija.

Arteria media maksimāļplūsmas ātruma paaugstināšanās.

*Hydrops fetalis* cēloņi.

- Smaga anēmija, kas rezultējas ar sirds mazspēju.
- Zems seruma albumīna līmenis, kas veicina aknu mazspēju.
- Portāla hipertensija.
- Samazināts koloīdais osmotiskais spiediens.
- Endotēliju šūnu disfunkcija.
- Miokarda disfunkcija.
- Audu hipoksija ar palielinātu kapilāru caurlaidību. (Deshpande, 2011)

**Ultrasonogrāfijas nespecifiskās pazīmes.** Ultrasonogrāfiskā atradne, kas liecina par iespējamu *hydrops fetalis* attīstību ietver samazinātu amnija šķidruma daudzumu, hepatomegāliju, placentas sabiezināšanās un kardiomegāliju. (Whitecar P., et al., 2000)

**Ultrasonogrāfijas anēmijas pazīmes.** Maksimālās asins plūsmas ātruma paātrināšanās augļa asinsritē (augļa aortā, a.cerebri media, ductus venosus) ir anēmijas rezultāts. (Deshpande, 2011)

Pirms hidrops fetalis nav attīstījies, ultrasonogrāfiskajā izmeklēšanā bez doplerometrijas nav iespējams izvērtēt augļa anēmijas smaguma pakāpi, kā arī prognozēt turpmāko slimības norisi un laiku, kad attīstīsies *hidrops fetalis*, jo agrīnas izmaiņas skar un ir redzamas tikai nelielai daļai augļu un *hydrops fetalis* var attīstīties dažu dienu laikā notiekot agresīvai hemolīzei, pat, ja mātes antivielu titrs paliek nemainīgs. (Deshpande, 2011)

Normāli augļa hemoglobīns palielinās lineāri grūtniecības laikam, aptuveni 10–11g/dl 17. gestācijas nedēļā līdz 14 – 15g/dl līdz iznестai grūtniecībai. Pastāv dažādi viedokļi par to, pie kāda hemoglobīna līmeņa veidojās *hydrops fetalis*. Ir autori, kas apstiprina, ka Hb 7 – 10g/dl veicina *hydrops fetalis* attīstību. (Nicolaides et al., 1988). Pēc citu autoru datiem Hb līmenim jābūt no 5,8 – 7,4g/dl, lai veidotos hidrops fetalis un būtu jāuzsāk intrauterīna hemotransfūzija. (Mari et al., 2000)

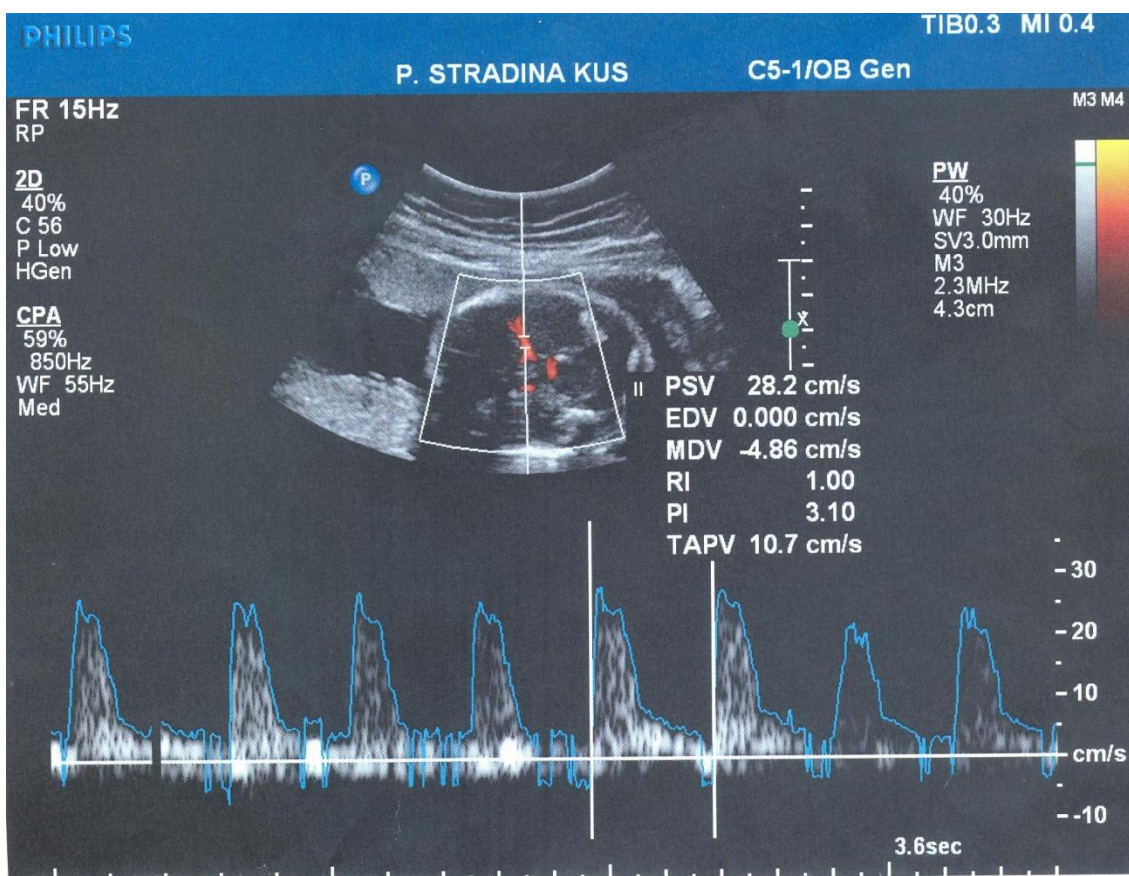
### **8.1.1. Ultrasonogrāfija ar augļa doplerometriju**

Augļa doplerogrāfijas novērtējums: augļa smadzeņu vidējās artērijas (arteria cerebri media ACM) sistoles maksimālās plūsmas ātruma novērtēšana ir šobrīd labākais pieejamais prognostiskais faktors augļa anēmijas esamībai. (Dukler D., et al., 2003), (Skat.1. attēlu)

Šis mērījums balstās uz to, ka anēmisks auglis saglabā skābekļa piegādi smadzenēm, palielinot asins plūsmu, samazinot asins viskozitāti. (Detti et al., 2002; Moise et al., 2008)

1.attēls. ACM MPĀ mērījums ar augļa ultrasonogrāfijas dopleometriju.

(No PSKUS medicīniskās kartiņas, USG kabinets)



Anēmijas pakāpe korelē ar asins plūsmas ātrumu augļa asinsvados. Izmantojot iegūtās MOM no normas un ACM MPĀ vērtības attiecībā pret gestācijas laiku, iespējams spriest par anēmijas pakāpi. (Skat.5 .tabulu; skat 6. tabulu)

#### 5.tabula.Augļa hemoglobīna vērtības atbilstoši grūtniecības laikam.

(Rezeberga u.c., 2010)

Augļa hemoglobīns (g/dl)					
MOM					
Grūtniecības nedēļas	1.16	1.00	0.84	0.65	0.55
	(vidējais)				
18	12.3	10.6	8.9	6.9	5.8
20	12.9	11.1	9.3	7.2	6.1

22	13.4	11.6	9.7	7.5	6.4
24	13.9	12.0	10.1	7.8	6.6
26	14.3	12.3	10.3	8.0	6.8
28	14.6	12.6	10.6	8.2	6.9
30	14.8	12.8	10.8	8.3	7.1
32	15.2	13.1	10.9	8.5	7.2
34	15.4	13.3	11.2	8.6	7.3
36	15.6	13.5	11.3	8.7	7.4
38	15.8	13.6	11.4	8.9	7.5
40	16.0	13.8	11.6	9.0	7.6

Viegla anēmija – hemoglobīna koncentrācija no 0.84 līdz 0.65 MOM.

Vidēja anēmija – hemoglobīna koncentrācija no 0.65 līdz 0.55 MOM.

Smaga anēmija – hemoglobīna koncentrācija < 0.55 MOM.

**6.tabula. ACM MPĀ atbilstoši grūtniecības laikam.** (Rezeberga u.c., 2010)

Grūtniecības nedēļas	ACM MPĀ(cm/s)			
	1.00 (vidējais)	1.29	1.50	1.55
18	23.2	29.9	34.8	36.0
20	25.5	32.8	38.2	39.5
22	27.9	36.0	41.9	43.3
24	30.7	39.5	46.0	47.5
26	33.6	43.3	50.4	52.1
28	36.9	47.9	55.4	57.2
30	40.5	52.2	60.7	62.8
32	44.4	57.3	66.6	68.9
34	48.7	62.9	73.1	75.6
36	53.5	69.0	80.2	82.9
38	58.7	75.7	88.00	91.0
40	64.4	83.0	96.6	99.8

Viegla anēmija – ACM MPĀ no 1.29 līdz 1.49 MOM.

Vidēja anēmija – ACM MPĀ no 1.50 līdz 1.54 MOM.

Smaga anēmija – ACM MPĀ  $\geq$  1.55 MOM. (Rezeberga u.c., 2010)

Augļa anēmijas gadījumā metode izmantojama sākot ar 18 – 20 grūtniecības nedēļai. (Moise et al., 2008) Pēc citu autoru datiem, šo metodi var izmantot arī agrāk: sākot no 16. grūtniecības nedēļas. (Canlorbe G., et al., 2011)

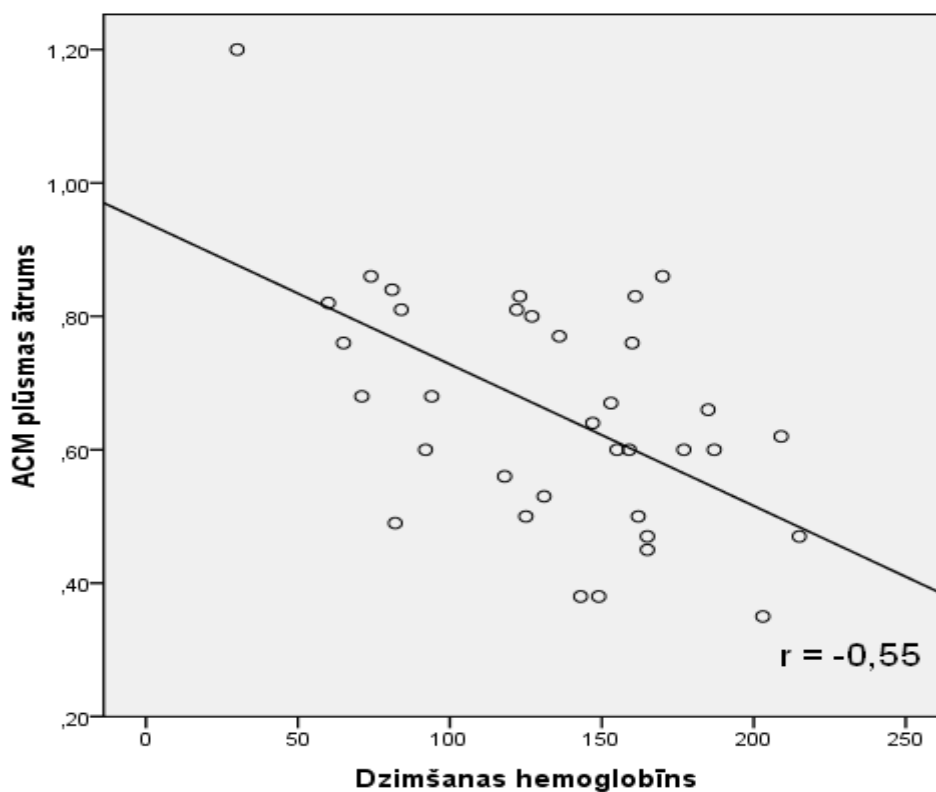
Šobrīd pastāv diskusijas un tiek pētīts, kādam ir jābūt optimālajam intervālam starp izmeklējumiem. (Zimmerman et al., 2002)

Pēc 35. grūtniecības nedēļas viltus pozitīvu ACM MPĀ rādītāju skaits pieaug. To varētu izskaidrot ar augļa uzvedības stāvokli, jo visprecīzākie mērījumi ir iespējami auglim atrodoties miera stāvoklī. (Zimmerman et al., 2002)

Lai apstiprinātu, ka ACM MPĀ mērījumi ir šobrīd labākais pieejamais prognostiskais faktors augļa anēmijas esamībai 2011. gadā tika veikts pētījums „Arteria cerberi media maksimālās plūsmas ātruma noteikšana kā izvēles diagnostikas metode augļa labsajūtas un jaundzimušā anēmijas izvērtēšanai Rh izosensibilizētās grūtniecībās.” Darba uzdevums bija izvērtēt ACM MPA korelāciju ar augļa labsajūtu un jaundzimušā hemoglobīnu kā anēmijas rādītāju. (Skat.2.attēlu) Pētījuma gaitā tika secināts, ka izosensibilizētas grūtniecības gadījumā veicot augļa ultrasonogrāfiju ar augļa doplerometriju, ACM MPA ir precīza diagnostikas metode augļa labsajūtas un anēmijas diagnostikai. (Krastiņa u.c., 2011)

## 2.attēls. ACM plūsmas ātruma korelācija ar augļa dzimšanas hemoglobīnu.

(Kraščiņa u.c., 2011)



## 9. Invazīvas diagnostikas metodes

### 9.1. Amniocentēze

Amniocentēze ir invazīva metode, tā tiek veikta, lai iegūtu augļa bioloģisko materiālu – augļūdeņus. (Rezeberga u.c., 2010)

Bilirubīns ir eritrocītu sabrukšanas gala produkts, tādēļ auglim ar hemolītisko anēmiju ir paaugstināts seruma bilirubīna līmenis. Kaut arī lielākā daļa bilirubīna tiek izvadīta caur placentu, neliela daļa tiek izvadīta ar augļa urīnu un parādās amnija šķīdumā. 1961. gadā *William Liley* bija pirmais, kas ieviesa amniocentēzi klīniskajā praksē, izmantojot spektrālanalīzi, kas ir netieša augļa hemoglobīna noteikšana, nosakot bilirubīna koncentrāciju augļūdeņos ( $\Delta OD_{450}$ ) starp 27 un 35 gestācijas nedēļām. (Mari G., et al., 2005)

William Liley skalu sadalīja trīs zonās

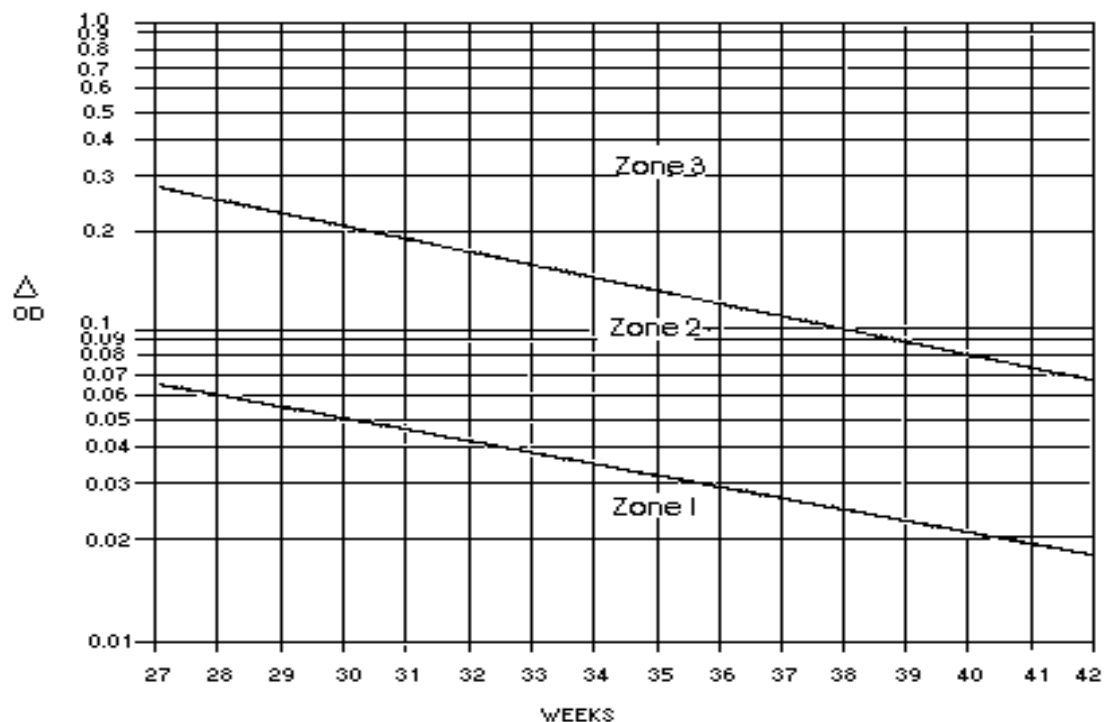
**1. zona** – norāda, ka ietekme uz augli nav vai tā ir maza, tādēļ nepieciešama atkārtota amniocentēze pēc 2 – 4 nedēļām. Ja atkārtoti 1. zona – USG auglim ik 1 – 2 nedēļas līdz dzemdībām. (Liley, 1963)

**2. zona – (apakšējā vidējā trešdaļa)** norāda, ka auglis tiek skarts un nepieciešama tālāka izmeklēšana. Atkārtot amniocentēzi pēc 2 nedēļām. Ja atkārtoti 2. zonas apakšējā trešdaļa, USG auglim ik nedēļu līdz dzemdībām. Ja atkārtot 2. zonas augšējā trešdaļa, apsvērt kordocentēzi. (Liley, 1963)

**2. zona (augšējā trešdaļa)** – apsvērt kordocentēzi vai atkārtot amniocentēzi pēc 7 dienām. Ja atkārtot 2. zonas augšējā trešdaļa vai augstāk, jāveic kordocentēze.

**3. zona** – jāveic kordocentēze. (Liley, 1963), (Skat.3. attēlu)

**3.attēls. Liley skala.** (Liley, 1963)



## 9.2.Kordocentēze

Kordocentēze – perkutāna nabassaites vēnas punkcija augļa asiņu iegūšanai. Tiek uzskatīta par „zelta standartu” – precīza augļa hematoloģiskā stāvokļa noteikšanai. (Hadley et al., 2002).

Grūtniecēm, kurām tika diagnosticēts paaugstināta bilirubīna koncentrācija augļūdeņos  $\Delta OD_{450}$ , vai arī ACM MPĀ, kordocentēzes iznākums 1 – 2% var būt augļa bojāeja. (Moise et al., 2002). Kordocentēze ir invazīva procedūra, kas ir risks gan mātei, gan auglim. Var sākties priekšlaicīgs augļūdens apvalku plīsums, priekšlaicīgas dzemdības, veidoties horionamnionīts, fetomaternālas hemorāģijas, augļa asiņošana un augļa bradikardija. Kopumā katra no šīm komplikācijām nepārsniedz 5% un augļa bojāeja iespējama 1% gadījumā. (Saade et al., 2000) Indikācijas kordocentēzes un augļa Hb, Hct noteikšana nabassaites vēnā.

1. ACM MPĀ ir  $\geq 1.5$  MOM.
2. Augļūdeņu spektrālanalizē  $\Delta OD_{450}$  rādītāji ir 2. zonas augšējā trešdaļā vai 3. zonā.
3. USG konstatēta ģeneralizēta augļa tūska (Rezeberga u. c., 2010)

Ja tiek apstiprināta augļa anēmija: hemoglobīna - Hb deficīts zem 0,65 MOM attiecīgajam grūtniecības laikam, hematokrīta - Hct zem 30%, tad ir indicēta intrauterīna hemotransfūzija (IUHT) (Rezeberga u.c., 2010)

### **Kontrindikācijas augļa intrauterīnai hemotransfūzijai:**

- Nav saņemta grūtnieces piekrišana.
- Auglim termināls stāvoklis. (Hamilton D., 2008)

## 10. Intrauterīna hemotransfūzija

Metodes mērķis ir augļa hemolītiskās slimības ārstēšana, nepārtraucot grūtniecību. Ar intrauterīnu hemotransfūziju tiek ārstēta jaundzimušo hemolītiskā slimība vēl nedzimušam auglim intrauterīni. (Edmond K., 2006) Tiek prolongēta grūtniecība līdz tādā laikam, kad jaundzimušais piedzimst iznests vai tuvu iznestam (36 grūtniecības nedēļām) un līdz ar to pēc bērna piedzimšanas nepastāv ar neiznēsātību saistītas veselības problēmas, kas uzlabo izdzīvošanas prognozi un samazina ārstēšanas izmaksas pēc piedzimšanas. Tiek samazināta jaundzimušā hemolītiskās slimības pakāpe, uzlabota jaundzimušā veselība piedzimstot,

samazināts viņa ārstēšanās ilgums pēc piedzimšanas sakarā ar izoimunizāciju. (Christopher D., et al., 2004)

Augļa intrauterīna hemotransfūzija (IUHT) ir invazīva procedūra, kuru veic grūtniecei, transabdomināli punktējot, ultraskaņas kontrolē, augļa nabassaiti ar sekojošu eritrocītu masas ievadīšanu augļa anēmijas ārstēšanai. (Christopher D. et al., 2004) Intrauterīnas hemotransfūzijas mērķis ir sekmīgi ārstēt smagu augļa hemolītisko slimību *in utero* un maksimāli samazinātu perinatālo mirstību un jaundzimušo saslimstību. (Hadley et al., 2002)

Pirmais mēģinājums veikt augļa intravaskulāru apmaiņas transfūziju bija 1960 gadā. Augļa asinsvados, tādus, kā femorālā artērija tika ievadīta atvērta kanula, bet iznākums gandrīz visos šajos gadījumos bija ķeizargrieziens un praktiski 100% augļa bojāeja. Nedaudz vēlāk – 1963. gadā *William Liley* aprakstīja daudz drošāku un veiksmīgāku perkutānu intraperitoneālu asins pārlišanu, un tā kalpoja par vienīgo praktisko veidu intrauterīnai hemotransfūzijai nākamās divdesmit gadus. (Christopher D. et al., 2005) Pirms ultrasonogrāfijas ieviešanas, *William Liley* pielietoja rentgena diagnostikas metodes, lai pareizi novietotu adatu un katetru peritoneja dobumā – asins pārlišanai. Izmantoja arī kontrastvielu urogrāfinu, ko injicēja amnija dobumā. Auglim norijot šo kontrastvielu, ar rentgena palīdzību varēja vizualizēt tā zarnas. (Liley, 1963)

Ieviešot ultrasonogrāfiju intraperitoneālajā asins pārlišanā, tika paildzināta dzīvildze, samazinājās augļa nāves risks un augļa traumatisko komplikāciju iespēja – iekšējo orgānu bojājumi, kas sastāda 50% no kopējās mirstības. Ja *hidrops fetalis* tika konstatēts agrāk par 26. grūtniecības nedēļu, tad asins pārlišanu neveica. *F. Daffos* bija pirmais, kas veica nabas saites punkciju. (Lemery et al., 1989)

Intrauterīnas asins transfūzijas vislabākie rezultāti ir tad, ja tā tiek veikta laika posmā no 18. – 36. grūtniecības nedēļai. Līdz 18. grūtniecības nedēļai procedūrai ir ierobežojumi, jo to ir veikt tehniski grūtāk, ierobežotas vizualizācijas dēļ. (Daffos et al., 1988)

## **10.1. Intrauterīnas hemotransfūzijas veikšanas tehnika**

Augļa IUHT tiek veikta stacionāra apstākļos. Iepriekš izmeklēta grūtniece ar apstiprinātu augļa anēmijas diagnozi vienu dienu pirms medicīniskās tehnoloģijas veikšanas iestājas stacionārā. (Rezeberga u.c., 2010)

Ārsts informē grūtnieci par paredzamās operācijas gaitu, rezultātiem, komplikācijām un saņem viņas rakstisku informētu piekrišanu šai manipulācijai. Ārstējošais ārsts vai US speciālists, kurš veiks manipulāciju, pasūta Valsts asinsdonoru centrā atbilstošu eritrocītu masu. (Rezeberga u.c., 2010)

**Prasības eritrocītu masai:** 0 grupas, RhD negatīvas, apstarotas, atmazgātas, filtrētas, svaigas (ne vecākas kā 72 h), Hct 70 – 80%, citomegalovīrusa negatīvas. (Gonsoulin WJ., 1990)

Operācijas dienas rītā paņem pacientes venozu asins paraugu un nogādā laboratorijā saderināšanai ar donora asinīm. Nogādā donora eritrocītu masu laboratorijā asins saderināšanai. Laboratorijas ārsts veic donora un pacientes asiņu saderināšanu (1h). Saderināto eritrocītu masu pirms transfūzijas sasilda līdz ķermeņa temperatūrai speciālā šai nolūkā paredzētā iekārtā. ( Tawfik, 2005).

Uzsākot hemotransfūziju pārbauda ABO asins grupas. Pirms asins pārļiešanas veic diagnostisko kordocentēzi (ar amniocentēzes adatu, punktējot nabas saites vēnu), lai noteiktu Cito, Hb, Hct un eritrocītu (Er) skaitu. Pārlejamo asins daudzumu aprēķina pēc iepriekš iegūtām klīniskām analīzēm (iepriekš kordocentēzes laikā iegūstot Hb, Hct un eritrocītu skaitu), US rādītājiem un augļa masas. (Rezeberga u.c., 2010)

Pēc Melbrota:

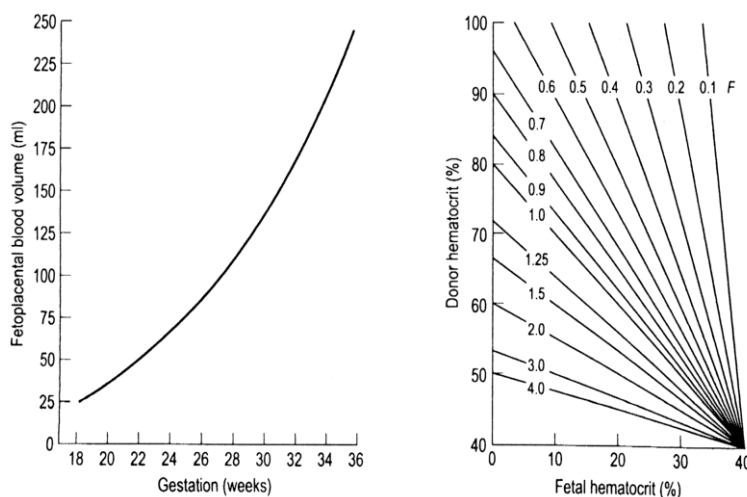
$$\text{Pārlejamais asins tilpums} = [\text{fetoplacentārais asins tilpums}] \times (\text{Ht pēc transfūzijas} - \text{Ht pēc transfūzijas}) / \text{Ht donora eritrocītos}$$

Fetoplacentārais asins tilpums ir = 1,046 + aprēķinātais augļa svars ultraskaņā x 0,14.

K. Nicolaides ieteiktos grafikus pārlejamās eritrocītu masas tilpumu aprēķināšanai.

Nomogrammas tika izveidotas, lai varētu noteikt nepieciešamo donora asiņu daudzumu, lai paaugstinātu augļa Ht līdz 40% (Mandelbrot et al., 1988), (Skat.4. attēlu)

#### 4.attēls. Pārlejamā asins tilpuma aprēķins. (Mandelbrot et al., 1988)



Nomogramma intrauterīnai hemotransfūzijai nepieciešamai, lai aprēķinātu nepieciešamo donora asiņu daudzumu, lai augļa Ht sasniegtu 40%. Aprēķinātais fetoplacentārais asins tilpums( skat. diagrammu pa kreisi, piemēram, 100ml 27 grūtniecības nedēļās) reizina ar F (skat. diagrammu pa labi), augļa Ht pirms transfūzijas ir 10%, donora Ht 80% , tad  $F=0.8$

Premedikācija. Šī procedūra asociējas ar minimālu mātes diskomfortu un minimālām sāpēm. (Trevett TN., et al. 2005) Ja nepieciešama premedikācija, tad grūtniece no rīta var saņemt – *Midozalamum* 7,5 – 15 mg p.o. (Rezeberga u.c., 2010)

Literatūrā tiek aprakstīti pētījumi, kas apstiprina labākus procedūras rezultātus, ja arī auglim tiek izmantoti medikamenti. Tiek lietoti īsas darbības paralītiskie aģenti, kas samazina augļa kustības maksimāli līdz 2h. Iespējams pielietot vektoruniju (0,1 mg/kg ultrasonogrāfijā uzrādīto svaru), vai arī atrakūrija bisolāts (0,4mg/kg ultrasonogrāfijā uzrādīto svaru). (Daffos et al., 1988; Bernstein et al., 1988). Šie medikamenti samazinot iespējamo kardioloģisko komplikāciju skaitu auglim par 80%. (Bernstein et al., 1988)

Pirms sāk procedūru – veic pilnu grūtnieces ultrasonogrāfisko izmeklēšanu – augļa biometrija + ķermeņa masa + doplerometrija auglim ar obligātu ACM asins plūsmas mērījumu, augļūdeņu, placentas un nabassaites izvērtēšanu un izvēlas optimālāko punkcijas vietu. (Rezeberga u.c., 2010)

Iekārto medicīnas tehnoloģijas veikšanas vietu: US iekārtas darba zondi un kušeti apstrādā ar dezinfekcijas līdzekli, uzklāj sterilu manipulāciju galdiņu, grūtniecei uzvelk tīru veļu. (Rezeberga u.c., 2010) Ar dezinfekcijas līdzekli apstrādā pacientes vēdera priekšējo sienu. Norobežo manipulācijas lauku ar sterilu operācijas veļu. Ārsts operators fiksē adatu un zondi, ārsts asistents viņam palīdz, un nepārtrauktā US kontrolē, vērojot asins plūsmu nabas vēnā, lēni ievada eritrocītu masu ar šļirci, kas savienota ar perfuzora vada otru galu. Eritrocītu masas ievadīšanas ātrums 5 ml/min (vai 300 – 600 ml/h), notiek nepārtraukta augļa sirdsdarbības US kontrole. Bradikardijas gadījumā manipulāciju pārtrauc. Ja bradikardija saglabājas vairāk par 30 min., jāveic akūts ķeizargrieziena. (Shirish N., 2010). Transfūziju pabeidz ar 3 – 4 ml sterila 0,9% NaCl ievadīšanu caur perfuzora vadu, tad atvieno perfuzora vadu no amniocentēzes adatas. (Rezeberga u.c., 2010)

Nogaidot dažas minūtes, amniocentēzes adai pievieno sterilu šļirci, iegūstot 0,5 – 1 ml asiņu no nabas vēnas, atkārtotai Hb, Er, Hct noteikšanai, ko nosūta uz laboratoriju. Izņem adatu un uzliek sterilu apsēju brūcei. Manipulācija ir pabeigta. (Christopher D., 2007)

Pēc procedūras ir obligāta augļa sirdsdarbības kontrole 2 – 3 stundas ar KTG metodi. Augļa bojāejas risks 1 – 2%. (Rezeberga u.c., 2010)

Plānojot turpmākās intrauterīnās hemotransfūzijas auglim, ir jāņem vērā, ka augļa sagaidāmais hematokrīta zudums ir 1% dienā, tādēļ būtu vēlams ieplānot nākamo intrauterīno hemotransfūziju pēc 10 – 14 dienām. (Lobato et al., 2007; Egberts et al., 2004)

Pēc pirmajām divām vai trim transfūzijām, turpmāko procedūru intervālu parasti var pagarināt no trīs līdz četrām nedēļām, jo ir nomākta augļa eritrocītu veidošanās. (Egberts et al., 2004)

Uzskata, ka doplerometrijas novērtējums, ACM MPĀ efektivitāte un precizitāte krītas līdz ar transfūziju skaitu, jo vairāk transfūzijas, jo zemāka ACM MPĀ precizitāte. Varbūt tas izskaidrojams, ka pieaugušo eritrocīti ir mazāki, nekustīgāki, lielāka eritrocītu agregācija, salīdzinot ar augļa eritrocītiem, tādēļ asins plūsma un hemoglobīna koncentrācija atšķiras. Visprecīzākie rādītāji ir pirmajās divās hemotransfūzijās. (Mari et al., 2005; Scheier et al., 2006) Lielāko centru pieredze rāda, ka transfūzijas ir jāveic līdz 35. grūtniecības nedēļai. Iesaka pēc pēdējās transfūzijas pacientei lietot fenobarbitālu 30mg per os 3 reizes dienā – 10 dienas pēc kārtas, jo tas veicina augļa aknu nobriešanu. Ramdomizētos pētījumos ir pierādīts, ka pacientes, kuras saņēma fenobarbiturātu kursu 10 dienas, jaundzimušajiem bija samazināts asins pārliešanu skaits pēc dzimšanas. (Trevett et al., 2005)

## 10.2. Intrauterīnas hemotransfūzijas komplikācijas

- Viena no visbiežākajām komplikācijām, kas sastāda aptuveni 8 % ir pārejoša vai persistējoša augļa bradikardija.
- Nabas saites hematoma.
- Nabas saites artērijas spazms. (Van Kamp IL., et al., 2005)
- Nabas vēnas tromboze.
- Intrakraniālas hematomas.
- Horionamnionīts.
- Priekšlaicīgs augļūdens apvalku plīsums, priekšlaicīgas dzemdības (sastop reti).
- Augļa bojāeja. ( 0.6% – 4%) (Friesen et al., 1971)

## 11. Grūtniecības atrisināšanas algoritms

- Ja grūtniecība ir < par 35. grūtniecības nedēļām, ACM MPĀ mērījumi un amniocentēze norāda uz smagu anēmiju, ir nepieciešams veikt kordocentēzi un nepieciešamības gadījumā – intrauterīnu hemotransfūziju. (Moise JK., 2006)
- Ja grūtniecība ir > par 35 nedēļām un ACM MPĀ un invazīvie mērījumi norāda uz smagu anēmiju, apsverama grūtniecības atrisināšana. (Moise JK., 2006)
- Ja grūtniecība ir > par 35 nedēļām un ACM MPĀ un amniocentēze neuzrāda smagu anēmiju, tad pēc 35. nedēļas ACM MPĀ jākontrolē katru nedēļu līdz grūtniecība tiek atrisināta. (Moise JK., 2006)

## 12. Jaundzimušo hemolītiskā slimība

Rh izosensibilizētas grūtniecības gadījumā jaundzimušo hemolītiskā slimība JHS rodas mātes izstrādāto antivielu dēļ, kas rada eritrocītu destrūkciju. (Chávez et al., 1991)

Neskatoties uz to, ka 1960. gadā tika ieviest anti – D imunoglobulīns – saslimstība ir augsta. (Geifman-Holtzman O., 2007) Pēc ASV datiem 1991. gadā jaundzimušo hemolītiskā slimība Rh sensibilizācijas gadījumā bija 10,6 uz 100 00 jaundzimušajiem. ( Chávez et al., 1991)

Klīniskās izpausmes JHS gadījumā var būt no vieglas hiperbilirubinēmijas līdz smagam hidrops fetalis stāvoklis. Hiperbilirubinēmija – vieglākos gadījumos zīdaiņiem parasti novēro hiperilirubinēmiju dzīves pirmajās 24 stundās. Hiperbilirubinēmija var izpausties ar vieglu anēmiju (piem. letarģiju, paātrinātu sirds darbību vai elpošanu), smagākos gadījumos iespējams respirators distress, kas var būt saistīts arī ar pleiras izsvīdumu. *Hydrops fetalis* – bērniem ar hidrops fetalis ir izteikta ādas tūska, iespējams pleirāls vai perikardiāls izsvīdumu, ascīts. (Peterec SM., 1995)

Visos gadījumos kad ir aizdomas par JHS ir jāpaņem asins analīzes no nabas saites vēnas un jānosūta tālākai izmeklēšanai. (Kenneth R., 2002)Kur tālāk nosaka asins grupas, veic antiglobulīna (Kumbsa) testu, lai apstiprinātu diagnozi. Nosaka hematokrītu, hemoglobīnu, leukocītu skaitu un bilirubīna koncentrāciju. Pēc JHS smaguma pakāpes varēs izlemt ārstēšanas taktiku. (Peterec SM., 1995)

## METODES UN MATERIĀLI

**Pētījuma mērķis:** Izvērtēt anti-D antivielu titru korelāciju ar ACM MPĀ rādītājiem, salīdzinot pirmreizēji un atkārtoti sensibilizētas grūtniecības.

**Pētījuma hipotēze:** : Anti-D antivielu titrs korelē ar ACM MPĀ mērījumiem tikai pirmreizēji sensibilizētā grūtniecībā.

### Pētījuma darba uzdevumi:

1. Apkopot literatūras datus par pētījuma tēmu: Rh izosensibilizēta grūtniecība.
2. Izvērtēt Rh izosensibilizētas grūtniecības norisi PSKUS un RDzN, apkopojot pieejamās diagnostiskās metodes.
3. Apkopot datus par ārstēšanas metodēm un grūtniecības atrisināšanas rezultātiem.
4. Izvērtēt anti-D antivielu titru korelāciju ar ACM MPĀ rādītājiem, pirmreizēji un atkārtoti sensibilizētā grūtniecībā.
5. Turpināt izvērtēt Rh izosensibilizētas pacientes prospektīvā pētījumā.

## A - retrospektīvā pētījuma sadaļa

**Pētījuma veids :** Retrospektīvs - aprakstošs.

**Pētījuma populācija:** 66 Rh izosensibilizētas grūtnieces un dzemdētājas, kas tika stacionētas PSKUS un RDzN laika posmā no 2003.gada janvāra līdz 2011.gada decembrim.

### Primārie atlases kritēriji:

1. Pacientes ar diagnozi izosensibilizēta grūtniecība
2. Anti-D antivielu titrs  $\geq 1:16$

Slimības vēsturēm tika pieņemti izslēgšanas kritēriji.

### Sekundārie atlases - izslēgšanas kritēriji:

1. Nav datu par to vai grūtniecība ir pirmreizēji vai atkārtoti sensibilizēta.
2. ACM MPĀ mērījums nav veikts vienā laikā, kad tika noteikts anti-D antivielu titrs.

**Pētījuma metode:** Strukturēta datu savākšana, analīze un apkopošana no 64 pacientu (grūtnieču un dzemdētāju) slimības vēsturēm. Kopā izanalizētas 172 klīniskās slimības vēstures, jo pacientes tika stacionētas vairākas reizes. Datu apkopošana tika veikta izmantojot speciāli izstrādātu anketu, kurā tika fiksēts:

1. Grūtnieču un dzemdētāju vecums.
2. Grūtniecību skaits anamnēzē.
3. Stacionēšanās skaits esošajā grūtniecībā.
4. Veikto amniocentēžu, kodrocentēžu un intrauterīno hemotransfūziju skaits.
5. Grūtniecību atrisināšanas vieta un veids.
6. Grūtniecības laiks, kad atrisinās grūtniecība un to iznākums.
7. ACM MPĀ mērījumi un anti – D antivielu titru korelācija vienādā grūtniecības laikā.
8. Pacientu sensibilizācija.(pirmreizēji vai atkāroti sensibilizēta grūtniecība),  
(Skat.1.pielikumu)

Veicot slimības vēsturu analīzi, balstoties uz izslēgšanas kritērijiem pētījumā netika iekļautas 20 pacientes, līdz ar to galīgā pētījuma grupa ir 44 pacientes.

**Datu apstrāde:** Datu apstrāde veikta izmantojot Microsoft Excel un statistikas programmu SPSS v.18.0

Darbā izmantotās definīcijas: (SD) ± standartdeviācijas - Kvantitatīvo datu atspoguļošana, kā to vidējās vērtības. Kvantitatīvo datu korelāciju aprēķins tika veikts izmantojot

- Pīrsona (angļu val. *Pearson's*) korelācijas formulu (grafikos attēlots kā r)
- Spīrmena (angļu val. *Spearman's*) korelācijas formulu (grafikos attēlots kā rs)

Korelācija tiek definēta kā:

- Nav vērā ņemama korelācija- r, vai rs < 0,2
- Vāja korelācija –r, vai rs robežās no 0,2-0,4
- Vidēji stipra (cieša) korelācija- r, vai rs robežās no 0,4-0,7
- Stipra (cieša) korelācija- r, vai rs > 0,7

P < 0,05 – pastāv statistiska ticamība.

P > 0,05 – nav statistiski ticami dati.

**Pētījuma laiks:** Pētījums veikts laika posmā no 2010.g.oktobra līdz 2011.gada decembrim.

Darbs noritēja ievērojot cilvēktiesības, un ir saņēmis Latvijas Universitātes eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūta zinātniskās izpētes ētikas komisijas apstiprinājumu.

## **B-prospektīvā pētījuma sadaļa**

**Pētījuma veids :** Prospektīvs.

**Pētījuma populācija:** PSKUS un privātprakses „Auksilia prima” Rh izosensibilizētas grūtnieces, kurām nepieciešama papildus izmeklēšana laika posmā no 2012.gada janvāra.

**Pētījuma metode:** Strukturēta datu savākšana, analīze un apkopošana no pacienšu (grūtnieču un dzemdētāju) slimības vēsturēm un ambulatorajām kartiņām. Datu apkopošana tika veikta izmantojot speciāli izstrādātu anketu, kurā tika fiksēti sekojoši dati.

1. Grūtnieču un dzemdētāju vecums.
2. Grūtniecību skaits anamnēzē.
3. Stacionēšanās skaits esošajā grūtniecībā.
4. Veikto amniocentēžu, kodrocentēžu un intrauterīno hemotransfūziju skaits.
5. Grūtniecību atrisināšanas vieta un veids.
6. Grūtniecības laiks, kad atrisinās grūtniecība un to iznākums.
7. ACM MPĀ mērījumi un anti – D antivielu titru korelācija vienādā grūtniecības laikā. Pacienšu sensibilizācija. (pirmreizēji vai atkāroti sensibilizēta grūtniecība),  
(Skat.1. pielikumu)

**Datu apstrāde:** Datu apstrāde veikta izmantojot Microsoft Excel un statistikas programmu SPSS v.18.0

**Pētījuma laiks:** Pētījums veikts laika posmā no 2012.g.1.maijam. Pētījumu plānots turpināt līdz 2015.gadam.

Darbs noritēja ievērojot cilvēktiesības, un ir saņēmis Latvijas Universitātes eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūta zinātniskās izpētes ētikas komisijas apstiprinājumu.

## REZULTĀTI

### A – prospektīvā pētījuma aprakstošā sadaļa

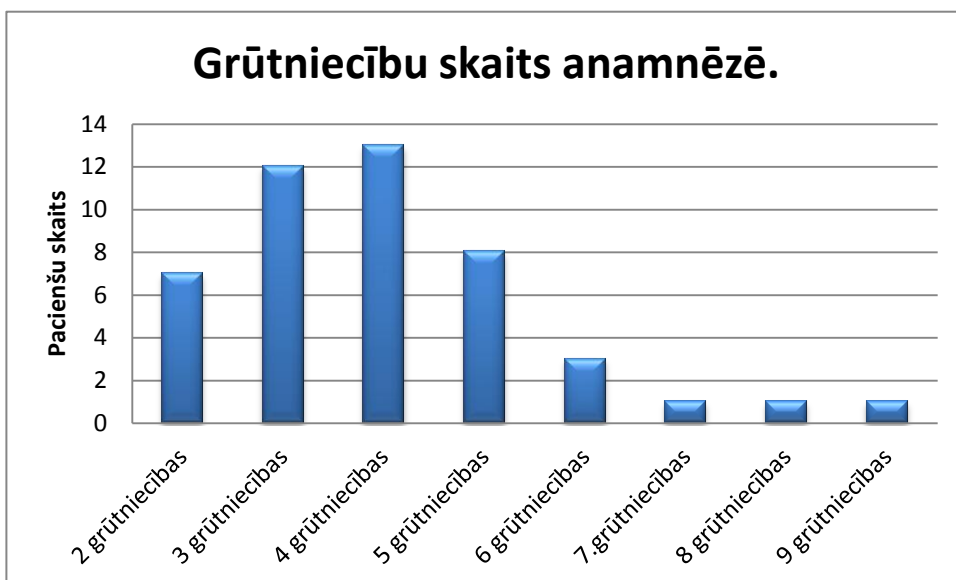
#### Pacienšu demogrāfiskie rādītāji

##### 1. Vecums

Pacientes bija vecumā no 20 - 41 gadam. Vidējais pacienšu vecums bija 31 gads ( $\pm 5$  SD). Pirmreizēji sensibilizētu pacienšu vidējais vecums ir no 20 - 41 gadam, vidēji pacientes vecums bija 31 gads ( $\pm 6,2$  SD). Starp atkārtoti sensibilizētām pacientēm vecums bija no 25 - 39 gadi, vidējais pacienšu vecums bija 32 gadi ( $\pm 3,9$ SD).

##### 2. Grūtniecību skaits anamnēzē

##### 1.attēls. Izosensibilizētu grūtnieču grūtniecības skaits anamnēzē.



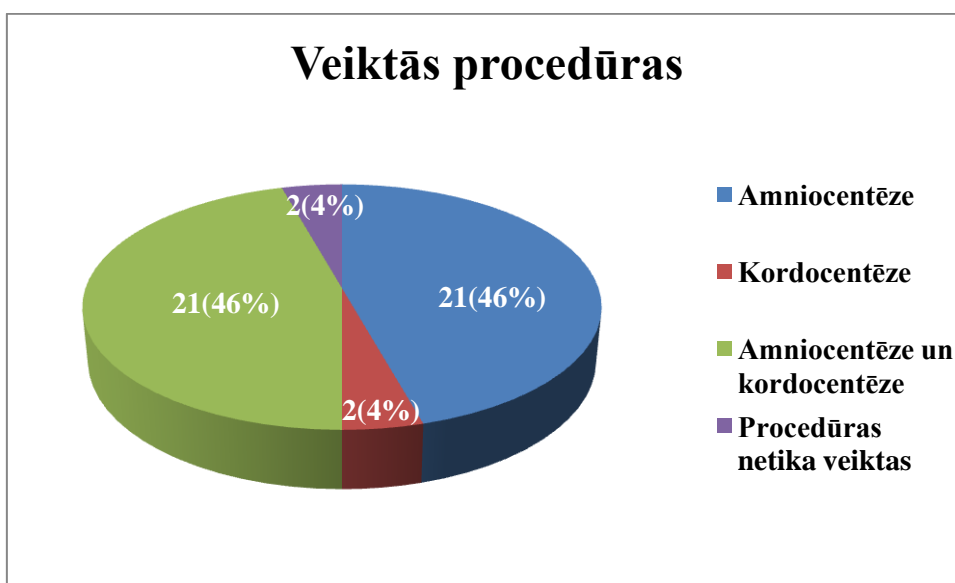
Pacienšu grūtniecības skaits anamnēzē variē no 2 līdz 9 grūtniecībām, vidēji vienai pacientei 4 grūtniecības. Grūtniecību skaits pirmreizēji sensibilizētām grūtniecēm variē no 2 – 7 grūtniecībām, vidēji 4 grūtniecības pacienšu anamnēzē, savukārt atkārtoti sensibilizētām grūtniecēm grūtniecības anamnēzē ir no 2 – 9 grūtniecībām vidēji 4 grūtniecības. (Skat.1. attēlu)

### 3. Stacionēšanās skaits grūtniecības laikā un Rh izosensibilizēto grūtnieču pielietotās izmeklēšanas metodes

Stacionēšanās skaits grūtniecības laikā variē no 1 līdz 7 reizēm, vidēji 2,5 reizes grūtniecības laikā. Izvērtējot stacionēšanās skaitu pirmreizēji sensibilizētām grūtniecēm, tas bija no 1 līdz 5 reizēm, vidēji 2 reizes, savukārt atkārtoti sensibilizētām grūtniecēm tas variēja no 1 līdz 7, vidēji 2 reizes.

Pacientēm tika pielietotas vairākas izmeklēšanas metodes, lai varētu sekmīgāk izvērtēt grūtniecības norisi. Pie invazīvām izmeklēšanas metodēm pieder diagnostiska amniocentēze un kordocentēze.

2.attēls. Veiktās procedūras izosensibilizētu grūtniecību laikā.



Diagnostiskas amniocentēzes pacientēm tika veiktas maksimāli 5 reizes, bija pacientes, kurām šī diagnostikas metode netika pielietota. Vidēji amniocentēze tika veikta 1,3 reizes (1 SD). Pirmreizēji sensibilizētām grūtniecēm amniocentēze tika veikta maksimāli 3 reizes vienai pacientei, vidēji 1 reizi (0,7 SD). Pie atkārtoti sensibilizētām pacientēm amniocentēze tika veikta maksimāli 5 reizes, vidēji 1 reizi (1,2 SD).

Kordocentēze pacientēm tika pielietota maksimāli 5 reizes, vidēji 1,2 reizes (1,5 SD). Pirmreizēji sensibilizētām grūtniecēm vienā grūtniecības laikā kordocentēze maksimāli tika veikta 5 reizes, vidēji 1 reizi (1,5 SD). Atkārtoti sensibilizētām pacientēm kordocentēze tika veikta no 0 – 4 reizēm, vidēji 1 reizi (1,5 SD). Bija pacientes, kurām amniocentēze un kordocentēze vispār netika pielietota.

Kopumā tikai amniocentēze tika veikta 21 pacientei, amniocentēze un kordocentēze tika veikta 21 pacientei. Tikai kordocentēze tika veikta 2 pacientēm. Un bija divas patientes, kurām vispār netika veiktas šīs diagnostiskās procedūras. (Skat.2. attēlu)

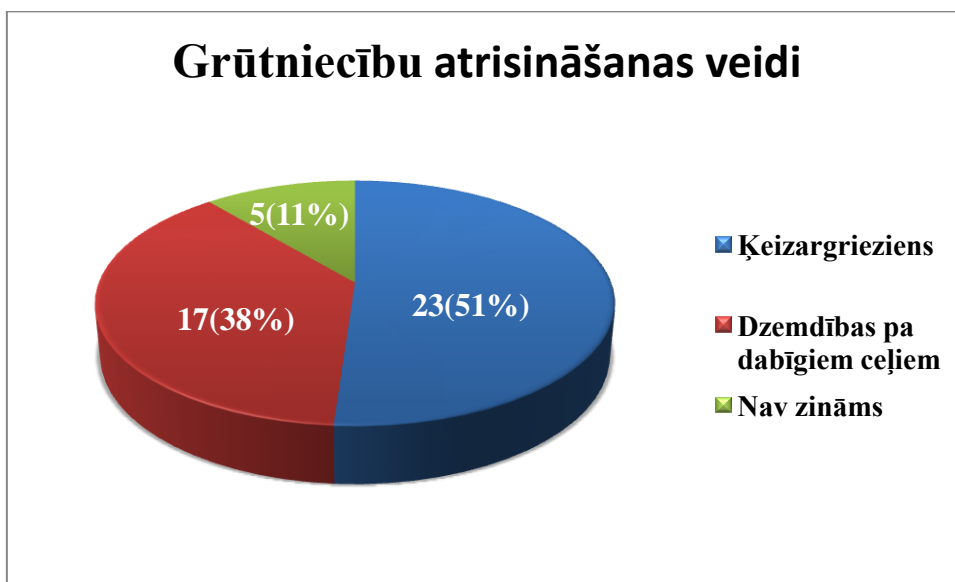
#### 4. Pielietotā ārstēšanas metode grūtniecības laikā

Šobrīd visticamāk pareizākā ārstēšanas metode ir intrauterīna hemotransfūzija, ko pielieto Rh izosensibilizētu grūtniecību gadījumā, augļa hemolītiskās anēmijas ārstēšanai. Kopā intrauterīnas hemotransfūzijas tika veikta 19 pacientēm, no 1 – 5 reizēm, vidēji 2,5 reizes vienā grūtniecības laikā. (1,3 SD) Kopā IUHT tika veikta 46 reizes visām pacientēm.

#### 5. Grūtniecības atrisinājums un tā atrisināšanas veids

Rh izosensibilizētas grūtniecības atrisināšanas laiks variē no 26,5 gestācijas nedēļām līdz 39 gestācijas nedēļām, vidēji grūtniecības tika atrisinātas 34,5 gestācijas nedēļās. (3,2 SD) Pirmreizēji un atkārtoti sensibilizētām grūtniecēm atrisināšanas laiks neatšķiras.

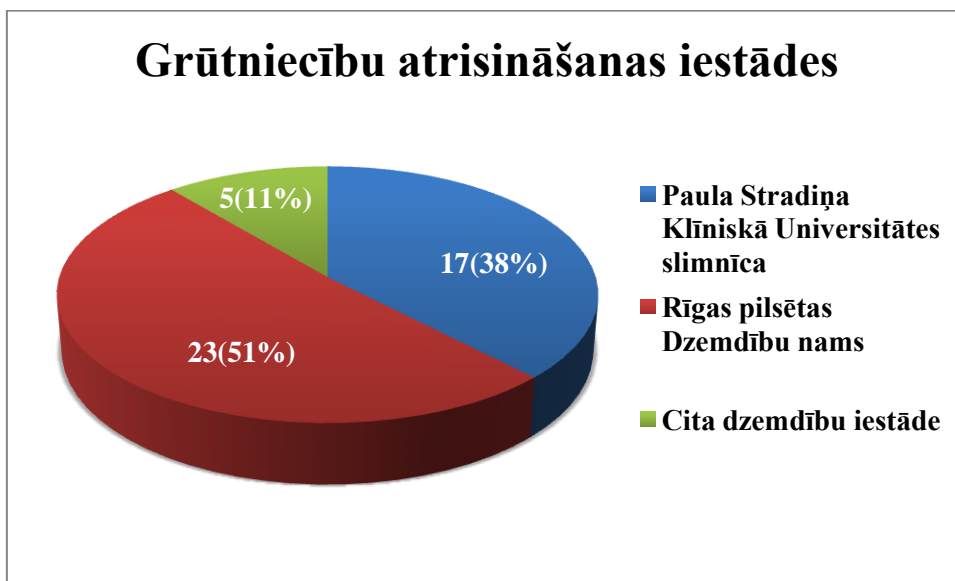
#### 3.attēls. Grūtniecību atrisināšanas veidi izosensibilizētām grūtniecēm.



Grūtniecības tika atrisinātas ar ķeizargriezienu palīdzību, kā arī ar vaginālām dzemdībām. Ķeizargrieziens tika veikts 23 pacientēm, savukārt vaginālas dzemdības tika pielietotas 17

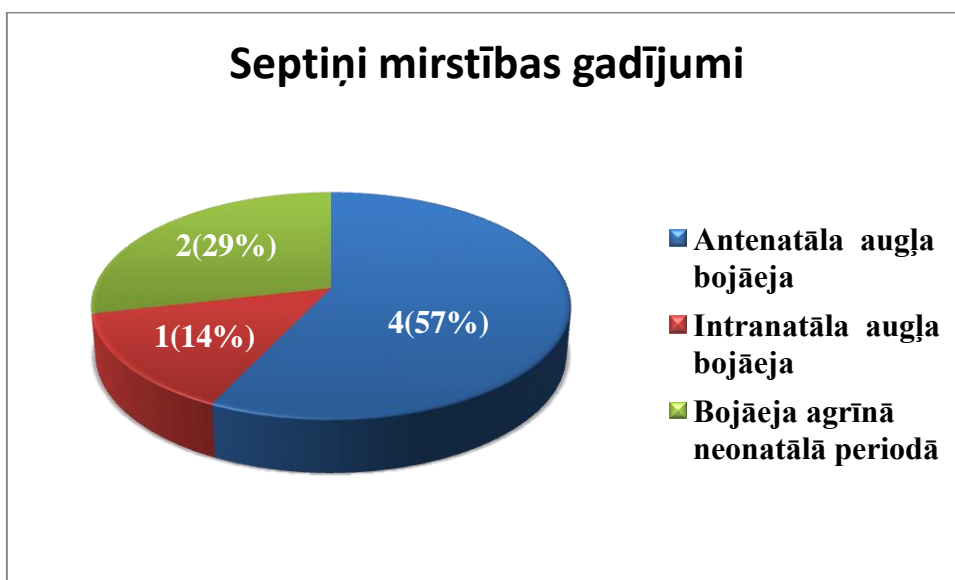
grūtniecēm. 5 gadījumos atrisināšanas veids nav zināms, jo grūtniecība tika atrisināta citās dzemdību iestādēs. (Skat.3. attēlu.)

**4.attēls. Izosensibilizētu grūtniecību atrisināšanas iestādes.**



PKUS tika atrisinātas 17 grūtniecības, savukārt RDzN tika atrisinātas 23 grūtniecības. Piecos gadījumos dzemdības netika atrisinātas ne Rīgas pilsētas Dzemdību namā(RDzN), ne Paula Stradiņa Klīniskajā Universitātes slimnīcā (PSKUS), tādēļ grūtniecības atrisinājums nav zināms.(Skat.4. attēlu)

**5.attēls. Izosensibilizētu grūtniecību atrisinājumi ar pārlicinoši negatīvu iznākumu.**



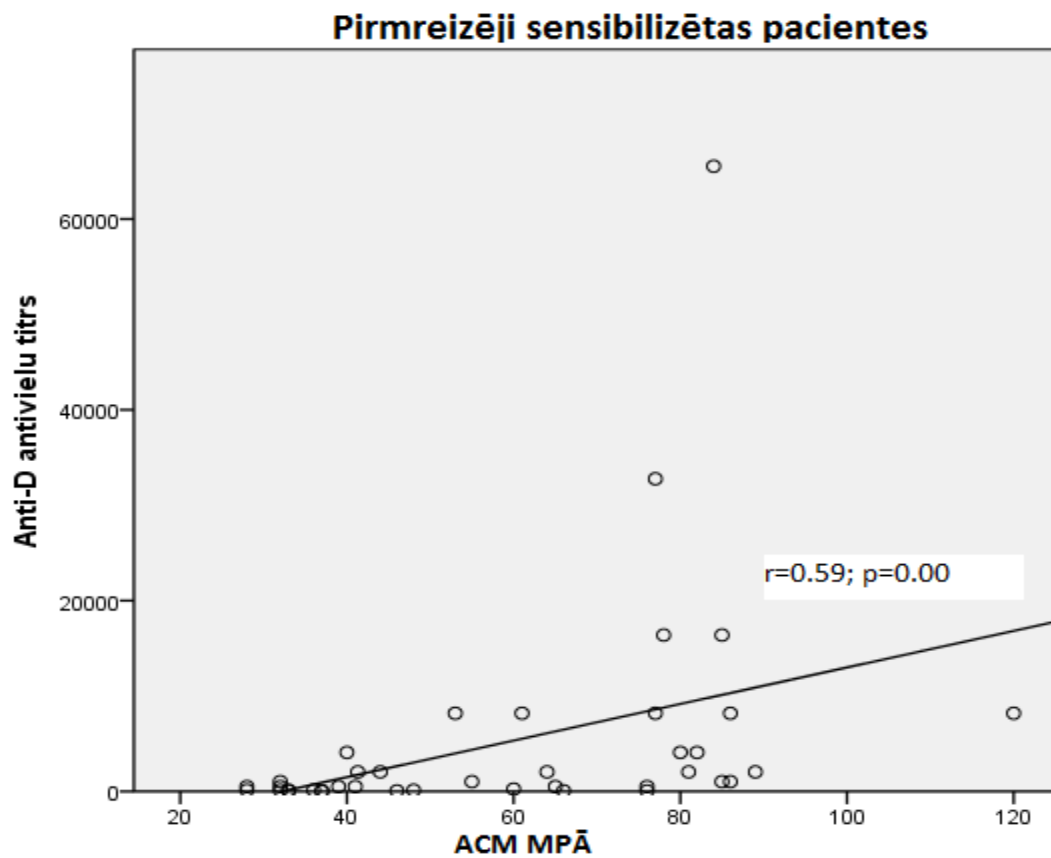
No gadījumiem ar pārliecinoši negatīvu rezultātu bija 4 antenatālas bojāejas gadījumi, 1 intranatālas un 2 mirstības gadījumi agrīnā neonatālā periodā. (Skat.5. attēlu)

Analizējot mirstības iespējamus iemeslus, vienā no gadījumiem pievienojusies infekcija un sākušās priekšlaicīgas dzemdības. Vienā gadījumā pacientei bija strauji progresējoša preeklamsija, kas pasliktinājusi augļa vispārējo stāvokli un notika antenatāla bojāeja. Piecos gadījumos tika uzsākta vēlīna diagnostika un terapija.

## B–prospektīvā pētījuma korelācijas sadaļa

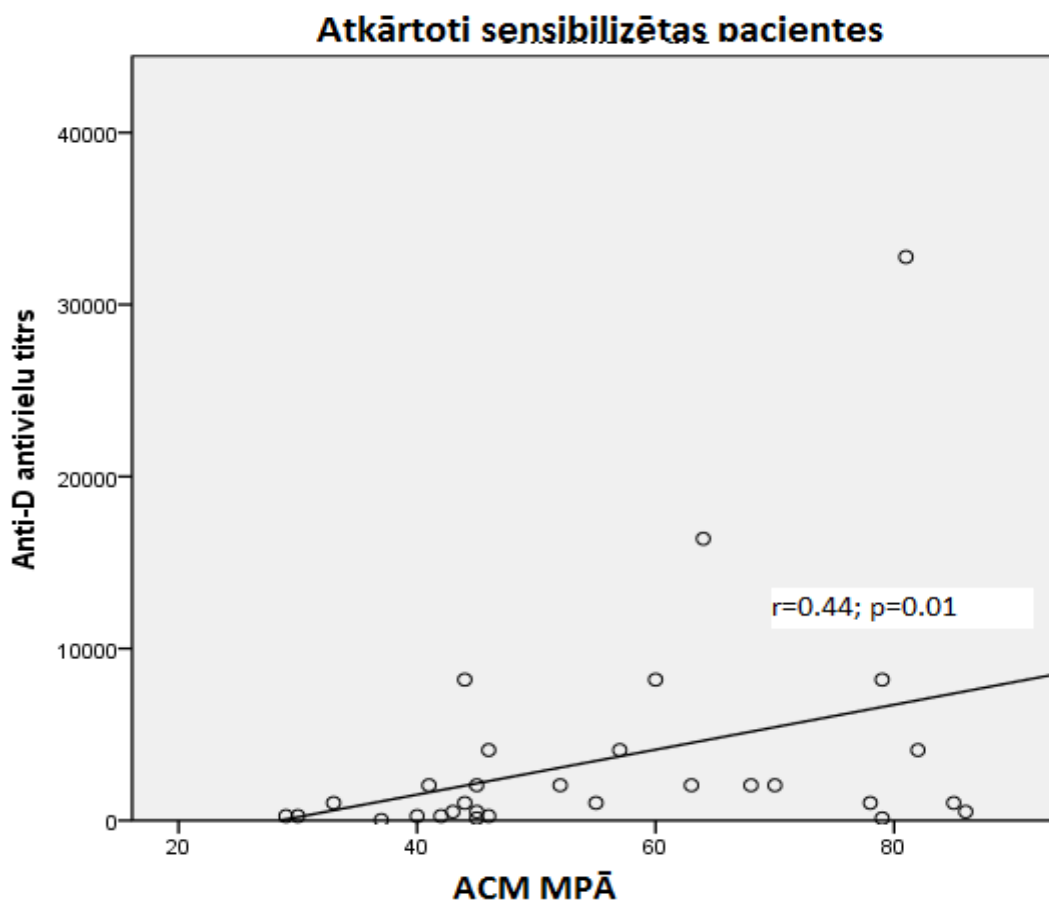
Salīdzinot pirmreizēji sensibilizētu grūtnieču anti–D antivielu titru ar ACM MPĀ, vidēji stipri, statistiski ticami korelē ar ACM MPĀ ar anti-D antivielu titru ( $r_s=0.59$ ;  $p=0.00$ ). (Skat.6. attēlu)

**6.attēls. Anti–D antivielu titra korelācija ar ACM MPĀ pirmreizēji sensibilizētā grūtniecībā.**



Atkārtoti sensibilizētām pacientēm korelācija arī ir vidēji stipra un statistiski ticama ( $r_s=0,44$ ;  $p=0.01$ ). (Skat.7. attēlu)

**7.attēls. Anti–D antivielu titra korelācija ar ACM MPā atkārtoti sensibilizētā grūtniecībā.**



Korelācijas ciešums pirmreizēji sensibilizētām grūtniecēm un atkārtoti sensibilizētām grūtniecēm abās grupās neatšķiras ( $z=0.89$ ;  $p=0.04$ ).

**Anti - D antivienu titra korelācija ciešums ar ACM MPĀ mainoties grūtniecības laikam**

Sadalot grūtniecības laiku intervālos (1. intervāls no 16 – 24 grūtniecības nedēļām, 2. intervāls no 24 – 31 grūtniecības nedēļām un 3. intervāls no 31 – iznestai grūtniecībai), atsevišķos intervālos nav vērojama cieša, vai vidēji cieša korelācija starp ACM MPĀ un anti-D antivienu titru. (Skat.1. tabula)

**1.tabula. Anti–D antivienu titra korelācija ar ACM MPĀ mērījumiem atsevišķos intervālos.**

	Pirmreizēji sensibilizētas	Atkārtoti sensibilizētas
<b>1.intervāls</b>	$r_s=0.53$ ( $p=0.36$ ); $n=5$	$r_s=0.21$ ( $p=0.79$ ); $n=4$

<b>2.intervāls</b>	$r_s=0.27$ ( $p=0.4$ ); $n=11$	$r_s=0.23$ ( $p=0.53$ ); $n=10$
<b>3.intervāls</b>	$r_s=0.56$ ( $p=0.00$ ); $n=23$	$r_s=0.43$ ( $p=0.09$ ); $n=16$

$r_s$ -korelācijas koeficients

n-pacientu skaits grupā

## A1 – prospektīvā pētījuma sadaļa

No 2012. gada janvāra līdz 2012. gada maijam tika analizētas 6 izosensibilizētas grūtnieces. (Skat.2. tabulu)

**2.tabula. Rh izosensibilizētu grūtnieču apkopojums līdz 2012.gada 1.maijam**

Nr.	Vecums	Grūtniecības skaits anamnēzē	P/A sensibiliz.	Anti-D antivielas I trim.	Amniocentēze	Kordocentēze	IUHT
1.	30	II	A	-	-	-	-
2.	30 a	III	A	11.ned. 1:512	-	-	-
3.	29	VI	A		-	-	-
4.	35	II	A	-	-	-	-
5.	40	V	A	-	+	+	-
6.	40	V	A	-	+	+	+

**3.tabula. Rh izosensibilizētas grūtnieces anti-D antivielu korelācija ar ACM MPĀ 1.pacientei.**

Grūtniecības nedēļas	Anti –D antivielu titrs	ACM MPĀ
24.nedēļas	1:128	27cm/s
26.nedēļas	1:64	38,3cm/s
28.nedēļas	1:128	36,9cm/s

- Otrai pacientei šobrīd ACM MPĀ mērījumi nav veikti.

**4.tabula. Rh izosensibilizētas grūtnieces anti-D antivienu korelācija ar ACM MPĀ 3.pacientei.**

<b>Grūtniecības nedēļas</b>	<b>Anti –D antivienu titrs</b>	<b>ACM MPĀ</b>
18.nedēļas	1:16	17cm/s
24.nedēļas	1:16	22cm/s
26.nedēļas	1:16	33,7cm/s

- Ceturtaī pacientei šobrīd ACM MPĀ mērijumi nav veikti.

**5.tabula. Rh izosensibilizētas grūtnieces anti-D antivienu korelācija ar ACM MPĀ 5.pacientei.**

<b>Grūtniecības nedēļas</b>	<b>Anti –D antivienu titrs</b>	<b>ACM MPĀ</b>
16.nedēļas	1:256	
18.nedēļas	1:256	36,3cm/s
22.nedēļas	1:256	44,4cm/s
24.nedēļas	1:256	53,5cm/s

**6.tabula. Rh izosensibilizētas grūtnieces anti-D antivienu korelācija ar ACM MPĀ 6.pacientei.**

<b>Grūtniecības nedēļas</b>	<b>Anti –D antivienu titrs</b>	<b>ACM MPĀ</b>
28.nedēļas	1:2048	56,4cm/s
30.nedēļas	1:2048	60,8cm/s
32.nedēļas	1:2048	81cm/s

## DISKUSIJA

Savā pētījumā secināju, ka pacienšu vidējais vecums ir 31 gads ( $\pm 5$  SD). Tas sakrīt ar Sociālajām tendencēm Kanādā un citur pasaulē, kad sievietes paliek stāvoklī tikai ap 30 gadu vecumu. (Kimberly Liu., 2011). Manā pētījumā šo tendenci var uzskatīt par nedaudz labvēlīgāku, jo pētījuma pacientēm grūtniecība nav pirmreizēja.

Izosensibilizācija Rh sistēmā raksturojas ar antivielu veidošanos sievietes organismā. Primārās imūnās sistēmas atbildes reakcija uz svešo eritrocītu antigēnu ir vāja, izstrādājas IgM klases antivielas, tās nešķērso placentu. Sekundārajai atbildes reakcijai ir nepieciešams krietni mazāks antigēnu stimulants, taču salīdzinot ar primāru iedarbību – antivielu titrs ir daudz lielāks. (Rodeck H., et al., 2009) Tādēļ ir nepiecieša atkārtota grūtniecība, lai notiktu sensibilizācija. Manā pētījumā pacienšu grūtniecību skaits variē no 2 līdz 9 grūtniecībām, vidēji vienai pacientei 4 grūtniecības, kas ir pietiekams skaits, lai rastos smaga sensibilizācija.

Pētījums, kas tika veikts Londonas Universitātes slimnīcā parāda, ka arī citās valstīs Rh izosensibilizētu grūtnieču veiksmīgākai vadīšanai priekšroku dod neinvazīvām diagnostikas metodēm. Pētījumā tika salīdzinātas divas grupas: viena, kurai tika veiktas invazīvas diagnostikas metodes un ņemts antivielu titrs. Otrajā grupā iekļāva pacientes, kurām tika veikti ACM MPĀ mērījumi. Grūtniecības iznākumi abās grupās bija līdzīgi. Pirmajā grupā bija iekļauti 10 bērni, no tiem 8 jaundzimušie izdzīvoja un otrajā grupā tika iekļauti 21 jaundzimušie no kuriem izdzīvoja 20. (Sau A., et al. 2009) Noteikti ir jāapsver amniocentēzes un kordocentēzes nepieciešamību un procedūru iespējamās komplikācijas kā, piemēram, infekcija, priekšlaicīgas dzemdības un sensibilizācija ar katru invazīvo procedūru var pieaugt. (Ghidini A., 1993)

ACM MPĀ noteikšana šobrīd ir labākais pieejamais prognostiskais rādītājs, lai spriestu par augļa anēmijas esamību, tādēļ arī mēs savā pētījumā to izvirzījām, kā visprecīzāko rādītāju, lai turpinātu savu pētījumu.

Apskatot literatūras datus, pētījumos ir minēts, ka ACM MPĀ ir labākais neinvazīvais diagnostiskais izmeklējums, lai spriestu par augļu anēmijas esamību. *López-Carpintero N.*, ar saviem kolēģim veica pētījumu, iekļaujot 68 pacientes, kuras tika stacionētas La Paz slimnīcā Madridē. Tika veikti ACM MPA mērījumi un ņemts augļa hemoglobīns kordocentēzes laikā, vai pēc dzemdībām. Pārsona korelācijas koeficients starp ACM MPĀ un augļa hemoglobīnu bija 0,71. Tika pierādīts, ka ACM MPĀ ir korelācija ar augļa anēmiju ( $p < 0,01$ ) un

jaundzimušo asins pārļiešanām pirmajās dzīves dienās ( $p < 0,05$ ). (López-Carpintero N., et al., 2010)

Pētījumā, ko mēs veicām 2010. gadā „Arteria cerberi media maksimālās plūsmas ātruma noteikšana kā izvēles diagnostikas metode augļa labsajūtas un jaundzimušā anēmijas izvērtēšanai Rh izosensibilizētās grūtniecībās”, apkopojot rezultātus tika secināts, ka ACM MPĀ ir precīza diagnostikas metode augļa labsajūtas un anēmijas diagnostikai, korelācija starp ACM MPĀ un augļa anēmiju bija 75% gadījumu. (Krastiņa u.c., 2010)

Santpaulo Federālajā universitātē tika veikts pētījums, kur 74 izosensibilizētām grūtniecēm tika pielietota diagnostiska amniocentēze, otrā grupā ietilpa 25 izosensibilizētas grūtnieces, kurām tika veikti tikai ACM MPĀ mērījumi. Pētījuma rezultātā perinatālā mirstība saglabājas vienlīdz augsta abās grupās. Un šis ir viens no ļoti retajiem pētījumiem, kas apgalvo, ka veicot invazīvas diagnostikas metodes rezultāti ir vienlīdzīgi kā izmantojot neinvazīvas metodes. (Nardoza LM., et al., 2006)

Izanalizējot veikto intrauterīno hemotransfūziju skaitu, mūsu Latvijas pieredze ir ļoti maza salīdzinot ar citu valstu pieredzēm. Manā pētījumā IUHT tika veikta 19 pacientēm. Skotijā tika veikts pētījums, kurā tika apkopota Skotijas pieredze intrauterīnajās hemotransfūzijās no 1993 līdz 2004.gadam. IUHT tika pielietotas 116 augļiem, kopā tika veiktas 457 IUHT (Mc Glone L., 2009). Pētījums, kurā tika apkopota Meksikas pieredze 20.gadu laikā tika veiktas 531 IUHT 150 augļiem. (Ramírez-Robles LJ., 2010)

Rh izosensibilizētu grūtnieču augļu un jaundzimušo mirstība neskatoties uz ārstēšanu joprojām ir augsta. Apkopojot mana diplomdarba rezultātus mirstība augļiem, kuriem tika veikta IUHT bija 37 %. Apskatot citu pētījumu, kurā tika iekļauti 17 jaundzimušie, kuriem tika veikta intrauterīna hemotransfūzija mirstība bija 23%. (Monico-Ramos R., et al., 2011) Citā pētījumā, kurā tika iekļautas 116 izosensibilizētas grūtnieces, kurām tika veikta IUHT, mirstība bija tikai 2,6%. (Mc Glone L., 2009)

Augsto mirstību manā pētījumā var izskaidrot ar Latvijas mazo pieredzi IUHT. Citās valstīs IUHT sāka veikt jau ap 1990.gadu, Latvijā šo ārstēšanas metodi sāka pielietot tikai 2003.gadā, un pieredze šobrīd ir salīdzinoši maza. Klīnisko gadījumu skaits ir salīdzinoši neliels, tādēļ būtu būtiski koncentrēti ārstēt tos vienā klīniskajā centrā, lai vairotu pieredzi un praktiskās iemaņas.

Mana pētījuma galvenais mērķis bija izvērtēt anti – D antivielu titru korelāciju ar ACM MPĀ rādītājiem, pirmreizēji un atkārtoti sensibilizētas grūtniecības gadījumos.

Līdz ar to izvirzīju hipotēzi: Anti – D antivielu titrs korelē ar ACM MPĀ mērījumiem tikai pirmreizēji sensibilizētā grūtniecībā.

Ir autori, kas uzsver, ka anti-D antivielas atkārtoti sensibilizētā grūtniecībā nav objektīvi novērtējamas. Tiek uzsvērts, ja grūtniecība ir bijusi jau sensibilizēta, tad nākošajās grūtniecībās auglis noteikti būs anēmisks un antivielu titrs neparāda patieso augļa anēmijas stāvokli. (Nikolaides KH., et al. 1992).

Arī citi autori uzver tikai antivielu korelāciju ar augļa anēmiju tikai pirmreizēji sensibilizētā grūtniecībā. (Arias F., et al. 1992).

Manā pētījumā korelācijas ciešums pirmreizēji sensibilizētām grūtniecēm un atkārtoti sensibilizētām grūtniecēm abās grupās neatšķiras ( $z=0.89$ ;  $p=0.04$ ). Un abās grupās korelācija ir vidēji cieša. Līdz ar to noslēdzot pētījuma prospektīvo daļu mana izvirzītā hipotēze apstiprinās daļēji, jo vienlīdz ciešu korelāciju sastop abās grupās. Rezultāti varētu mainīties, ja palielinātu pacientu skaitu. Pēc mana pētījuma rezultātiem, korelācija kļūst ciešāka un iegūst statistisko ticamību grūtniecības laikam palielinoties, jeb no 31.grūtniecības nedēļas līdz iznestai grūtniecībai. To, es varētu skaidrot ar to, ka no 31.gr.nedēļas līdz 35.grūtniecības nedēļām daudz tehniski vieglāk ir veikt ACM MPĀ mērījumus. (Zimmerman et al., 2002)

Šobrīd tiek veikts prospektīvs pētījums, lai precīzāk izvērtētu korelāciju starp anti –D antivielu titru un ACM MPĀ mērījumiem.

Izskatot pieejamos literatūras datus netika atrasts neviens publicēts pētījums, kas atspoguļotu anti-D antivielu titru korelāciju ar ACM MPĀ mērījumiem līdz ar to, šo var uzskatīt par unikālu pētījumu, kāds līdz šim nav veikts. Pētījumi vēl turpinās.

## SECINĀJUMI

1. PSKUS un RDZN izosensibilizētu grūtnieču aprūpē pielieto mūsdienīgas diagnostikas metodes, ultrasonogrāfiju ar doplerometriju, amniocentēzi un kordocentēzi.
2. No 2003.gada tiek pielietota intrauterīna hemotransfūzija auglim, kas ļauj veiksmīgāk atrisināt grūtniecības un līdz ar to šī ir vienīgā pieejamā ārstniecības metode auglim atrodoties intrauterīni.
3. Neskatoties pieejamo ārstēšanu prenetālā mirstība ir augsta.
4. Šobrīd prospektīvajā pētījumā esošās pacientes nav pietiekamas skaita ziņā, lai varētu izteikt kādus secinājumus par korelāciju starp ACM MPĀ un anti-D antivielu titru. Pētījumu nepieciešams turpināt.
- 5. Anti – D antivielu titrs korelē ar ACM MPĀ gan pirmreizēji, gan atkārtoti sensibilizētās grūtniecībās, korelācijas ciešums ir vienāds. ( $z=0.89$ ;  $p=0.04$ ) Pētījumam izvirzītā hipotēze apstiprinās daļēji.**

## **PATEICĪBAS**

1. Vislielāko pateicību izsaku sava diplomdarba vadītājai Dr.Zanei Krastiņai. Par atsaucību diplomdarba izstrādē, par padomu došanu un lielu atsaucību visā darba tapšanas gaitā. Paldies par draudzīgu sadarbību visu šo gadu laikā.
2. Liels paldies arī maniem ģimenes locekļiem un draugiem, par atbalstu, sapratni un iecietību šajā darba rakstīšanas periodā.
3. Paldies, ļoti cienījamai profesorei Ilzei Vībergai, par padomu došanu, labiem ieteikumiem diplomdarba izstrādē un mūsu pētnieciskajā darbā.
4. Paldies, Dr.Lāsmai Līdakai par apmācību SPSS programmas lietošanā.

## BIBLIOGRĀFIJA

1. Alwxander F. Burnett, Clinical Obstetrics & Gynaecology.2002 p.106-111
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of Isoimmunization in Pregnancy ACOG Technical Bulletin 227. Washington, DC: ACOG, 1996
3. Benacerraf BR., FrigolettoFD., Sonographic sign for the detection of early fetal ascites in the management of severe isoimmune disease without intrauterine transfusion. American Journal Obstetric & Gynecologyl 152: 1039-1041, 1985
4. Bergstrom H et al. :Demonstration of Rh antigens in a 38-day-old fetus. American Journal Obstetric& Gynecologyl 99:130,1967.
5. Bernstein HH., Chitkara U., Plosker H., et al. Use of atracurium besylate to arrest fetal activity during intrauterine intravascular transfusions. Obstet Gynecol 1988; 72:813.
6. Canlorbe G, Macé G, Cortey A, et al. Management of very early fetal anemia resulting from red-cell alloimmunization before 20 weeks of gestation. Obstet Gynecol 2011; 118:1323.
7. Chávez GF., Mulinare J., Edmonds LD., Epidemiology of Rh hemolytic disease of the newborn in the United States. JAMA 1991; 265:3270.
8. Christopher D. Hillyer, Beth H. Shaz., James C., Zimring, Thomas C., Abshire Transfusion, Medicine and Hemostasis: Clinical and Laboratory Aspects, First edition 2009, p.235-251
9. Christopher D. Hillyer, Blood banking and transfusion medicine: basic principles & practice, second edition 2007 p.496 – 510
10. Christopher D. Hillyer, Ronald G.Strauss, Naomi L.C. Luban Handbook of pediatric transfusion medicine 2004 p.191-205
11. Coombs RRA, Mourant AE., Race RR., A new test for the detection of weak and "incomplete" Rh agglutinins. International Journal of Experimental Pathology 1945;26:255
12. Daffos F., Forestier F., Mac Aleese J., et al. Fetal curarization for prenatal magnetic resonance imaging. Prenat Diagn 1988; 8:312.
13. Dālmane A., Kalniņa M., Koroļova O., Kukaine.,S "Cilvēka embriogēnēze."Latvijas Universitāte, 2011, lpp-193
14. Deshpande H., Textbook of High -Risk pregnancy. First edition 2011, Jaypee Brothers Medical Publishers

15. 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; 187:937.
16. Dukler D, Oepkes D, Seaward G, et al. Noninvasive tests to predict fetal anemia: a study comparing Doppler and ultrasound parameters. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1310.
17. Edmond K., *Obstetrics & Gynaecology seventh edition* 2006, p.273
18. Egberts J., Hardeman MR., Luykx LM., Decreased deformability of donor red blood cells after intrauterine transfusion in the human fetus: possible reason for their reduced life span? *Transfusion* 2004; 44:1231.
19. Fernando Aris, *Practical Guide to high-risks pregnancy & delivery. Third edition* 2008. Elsevier, p. 330-338
20. Friesen RF., *Complications of intrauterine transfusion. Clin Obstet Gynecol* 1971; 14:572.
21. Geifman-Holtzman O., Wojtowycz M., Kosmas E., Artal R., Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet Gynecol* 1997; 89:272.
22. Ghidini A., Sepulveda W., Lockwood CJ., Romero R., Complication of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 168:1339., 1993 /
23. Gonsoulin WJ, Moise KJ Jr, Milam JD, Sala JD, Weber VW, Carpenter RJ Jr. Serial maternal blood donations for intrauterine transfusion. *Obstet Gynecol* 1990;75:158–62.
24. Grife J., B. Magova, *Clinical Obstetrics & Gynaecology*.2008 p.387-391
25. Hacker, Moore JG., *Essential of Obstetrics and Gynaecology, 3rd edition*.1998 p.343-349
26. Hackney DN, Knudtson EJ, Rossi KQ, et al. Management of pregnancies complicated by anti-c isoimmunization. *Obstet Gynecol* 2004; 103:24.
27. Hadley G.A., Soothill P., *Alloimmune disorders of pregnancy: anaemia, thrombocytopenia, and neutropenia in the fetus un newborn. Cambridge University Press* 2002, 21-33, 73-97
28. Hamilton D., *Obstetrics and Gynaecology 3rd edition*. 2008, p 137-139
29. John M., Bowman, M.D. Rh disease of the Newborn.*The New England Journal of Medicine*, Vol.339,nr.24,1998
30. Kenneth R., Niswande, T.Evan, *Manual of Obstetrics, 5rd edition* 2002.
31. Koroļova O., Augškalne – Aberberga L. *Fizioloģija ārstiem*, 2007, lpp.173-174
32. *Latvijas transfuziologu vadle, Asins komponentu pielietošana, trešais izdevums, Rīga, 2009 gads, 32-40 lpp*

33. Lawrence J., Tim Child. *Obstetrics and Gynaecology* 3rd edition.2010, p.187-189
34. Lemery D., Urbain, P., Van Lieferinghen, J.C., Micorek
35. Liley AW., Intrauterine transfusion of the foetus in haemolytic disease. *British Medical Journal* 2: 1107-1109, 1963nov
36. Liley AW., Liquor amnii analysis in management of pregnancy complicated by rhesus immunization. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82:1359
37. Lobato G., Soncini CS.. Fetal hematocrit decrease after repeated intravascular transfusions in alloimmunized pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276:595.
38. López-Carpintero N., Rodríguez-González R., González-González A., Díez-Sánchez J., *Ginecología Y Obstetricia De México* 2010 Aug; Vol. 78 (8), pp. 410-7.
39. Mandelbrot L., Daffos F., Forestier F., et al. Assessment of fetal blood volume for computer-assisted management of in utero transfusion. *Fetal Ther* 1988; 3:60.
40. 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; 342:9.
41. Mari G., Zimmerman R., Segata M., *Am J Obstet Gynecol* 2005; 191:S149.
42. Merz.E., *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology Vol:1. Second Editio* 2005, p 184-187
43. Michael L., Socol, *Management of Blood Group Isoimmunization. In: Gleicher N et al (eds), Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy.*New York , Appleton & Lange, 1998.
44. Moise J. Management of rhesus alloimmunization inpregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002; 100: 600-11.
45. Moise J., Management of rhesus alloimmunization in
46. Moise KJ., Diagnosing hemolytic disease of the fetus--time to put the needles away? *N Engl J Med* 2006; 355:192.
47. Moise KJ., The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:161.e1.
48. Monico-Ramos R., Ochoa-Flores M., Hernández-Herrera RJ., Flores-Pompa E., Análisis y resultados perinatales posteriores a una transfusión intravascular. *Ginecología Y Obstetricia De México* 2011 Jun; Vol. 79 (6), pp. 351-7.
49. Nicolaides KH, Rodeck CH. Maternal serum anti-D antibody concentration and assessment of rhesus isoimmunisation. *BMJ* 1992; 304:1155.

50. Nicolaides KH., Soothill PW., Clewell WH., et al. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988; 1:1073.
51. Nicolaides.KH,Rodeck CH., Maternal serum anti-D antibody concentration and assessment of rhesus, isoimmunisation, *Britihs Medical Journal* 304:1155-1156, 1992
52. Peterec SM., Management of neonatal Rh disease. *Clin Perinatol* 1995; 22:561
53. Pirelli, K, Pietz, B, Johnson, S, Pinder, H, et al. Molecular determination of RhD zygosity. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:S172.
54. PRECIS, Obstetrics., Third edition 2005 p.31-33
55. pregnancy. *Obstetric & Gynecology*. 2002; 100: 600-11.
56. Rezeberga D. ar darba grupu. Vadlīnijas, Izosensibilizētas grūtniecības vadīšana, Rīga 2010
57. Rodeck H.Charley, Whittle J.Martin, *Fetal Medicine* 2rd edition 2009, p
58. Saade G., Noninvasive testing for fetal anemia. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342(1): 52-3.
59. Scheier M., Hernandez-Andrade E., Fonseca EB., Nicolaides KH., Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1550.
60. Shirish N., Daftary, Chakravarti S., *Manual of Obstetrics*,3rd edition 2010, p154-159
61. Tawfik H., Management of Alloimmune Fetal Anemia *Ain Shams Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005,262-267
62. Trevett TN Jr., Dorman K., Lamvu G., Moise KJ Jr., Antenatal maternal administration of phenobarbital for the prevention of exchange transfusion in neonates with hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:478.
63. Van Kamp IL., Klumper FJ., Oepkes D., et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:171.
64. Whitecar P., Moise K., Sonographic methods to detect fetal anemia in red blood cell alloimmunization. *Obstetrical& Gynecological Survey* 2000; 55: 240-50.
65. Williams, *Obstetrics* 21st edition, International Edition 2001, p.1057-1071
66. Z.Krastiņa, A.Plēpe, M.Jansone, 6.Latvijas Ginekologu un Dzemdību speciālistu kongress, tēze „Arteria cerberi media maksimālās plūsmas ātruma noteikšana kā izvēles diagnostikas metode augļa labsajūtas un jaundzimušā anēmijas izvērtēšanai Rh izosensibilizētās grūtniecībās.”Rīga, 81. Lpp

67. Zimmerman R., Carpenter RJ., Durig P., Mari G., Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. BJOG 2002; 109:746.

68. [http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui269CPG1111E\\_000.pdf](http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui269CPG1111E_000.pdf) (skat.20.05.12)  
Kimberly Liu., Advanced Reproductive Age and Fertility., 2011

69. <http://datubazes.lanet.lv:2070/ehost/detail?vid=7&hid=110&sid=4cf9f63b-1f7b-4e3e-9d59-5abf0e3e9fe6%40sessionmgr104&bdata=JnNpdGU9ZWhvc3QtbGl2ZQ%3d%3d#db=cmedm&AN=19235563> (skat.20.05.12)

Sau A., Management of red cell alloimmunized pregnancies using conventional methods compared with that of middle cerebral artery peak systolic velocity., 2009 (skat.03.04.2012)

70. <http://datubazes.lanet.lv:2070/ehost/detail?vid=9&hid=111&sid=3131c8a8-7c02-4e1b-8905-bc630f5d51d1%40sessionmgr115&bdata=JnNpdGU9ZWhvc3QtbGl2ZQ%3d%3d#db=cmedm&AN=16854514>

Nardozza LM., Perinatal mortality in Rh alloimmunized patients., 2006 (skat. 03.04.2012)

71. <http://datubazes.lanet.lv:2070/ehost/detail?vid=12&hid=17&sid=07e9b8ac-1d39-43c5-9261&bdata=JnNpdGU9ZWhvc3QtbGl2ZQ%3d%3d#db=cmedm&AN=19395394> skat. tās datu bāze autori datubāzes referencēs. r

McGlone L., Short-term outcomes following intrauterine transfusion in Scotland., 2009

72. <http://datubazes.lanet.lv:2070/ehost/detail?vid=24&hid=111&sid=3131c8a8-7c02-4e1b-8905-bc630f5d51d1%40sessionmgr115&bdata=JnNpdGU9ZWhvc3QtbGl2ZQ%3d%3d#db=cmedm&AN=21961364>

Ramírez-Robles LJ., Intrauterine transfusion in alloimmunization Rh in Mexico 1987-2008., 2010

# **PIELIKUMS**

### 1. Izosenibilizētu grūtnieču un dzemdētāju datu savākšanas anketa.

1. Iniciāli.
2. Vecums.
3. Grūtniecību skaits anamnēzē.
4. Iepriekšējo grūtniecību iznākumi. (Vai bijuši Rh konflikti, jaundzimušo hemolītiskā slimība, vai bijušas asins pārliešanas.)
5. Pacientes anti-D antivielas pirmajā trimestrī.

Anti D – antivielas un ACM MPĀ rādītāji.

<b>Grūtniecības nedēļas</b>	<b>Anti –D antivielu titrs</b>	<b>ACM MPĀ</b>	<b>Citas usg pazīmes</b>
<b>16.nedēļas</b>			
<b>18.nedēļas</b>			
<b>20.nedēļas</b>			
<b>22.nedēļas</b>			
<b>24.nedēļas</b>			
<b>26.nedēļas</b>			
<b>28.nedēļas</b>			
<b>30.nedēļas</b>			
<b>32.nedēļas</b>			
<b>34.nedēļas</b>			
<b>36.nedēļas</b>			
<b>38.nedēļas</b>			

7. Citas veiktās diagnostikas un ārstēšanas metodes, to laiks un rezultāti

## Amniocentēze

Laiks	Gestācijas nedēļa	Auglūdeņu krāsa	Bilir.opt.bl.▲OD	Risks	Sarežģījumi

Piezīmes:

## Kordocentēze

Laiks	Gestācijas nedēļas	Hb, Htc, Er rādītāji	Sarežģījumi

Piezīmes:

## Intrauterīna hemotransfūzija.

Laiks	Gestācijas nedēļas	Hb, Htc, Er pirms transfūzijas	Hb, Htc, Er pēc transfūzijas	Pārlietais asiņu daudzums	Augļa sirds darbība	Sarežģījumi.


8. Grūtniecības atrisināšanas veids un jaundzimušā veselības stāvoklis

## DOKUMENTĀRĀ LAPA

Diplomdarbs

**„Anti- D antivielu titra korelācija ar augļa anēmijas ultrasonogrāfisko (arteria cerberi media maksimālpļūsmas ātruma) atradni pirmreizēji un atkārtoti sensibilizētā grūtniecībā.”** izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: Agnese Plēpe \_\_\_\_\_  
(vārds, uzvārds) (paraksts)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītāja: \_\_\_\_\_  
(amats, grāds) (paraksts) (datums)

Recenzents: \_\_\_\_\_  
(amats, grāds) (paraksts) (datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē \_\_\_\_\_  
(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule \_\_\_\_\_  
(paraksts)

Diplomdarbs aizstāvēts Profesionālās augstākās izglītības studiju programmas „Ārstniecība”  
Valsts pārbaudījumu komisijas sēdē \_\_\_\_\_ . prot. Nr. \_\_\_\_\_ .

Komisijas sekretāre: \_\_\_\_\_

*(amats, grāds)*

*(paraksts)*