



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

Vaikų ligų katedra, Klinikinės medicinos institutas

Austėja Miliūtė, 6 kursas, 12 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Ar hemolizinė naujagimių liga vis dar yra didelė problema? Paskutiniojo
dešimtmečio pokyčiai**

**Is Hemolytic Disease of the Newborns Still a Big Problem? Developments in the
Last Decade**

Darbo vadovas

Dr. Ingrida Pilypienė

Klinikos vadovas

Prof. dr. Augustina Jankauskienė

Vilnius, 2025 m.

austeja.miliute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRUMPOS	4
2. SANTRAUKA.....	5
3. SUMMARY	6
4. ĮVADAS.....	7
5. LITERATŪROS APŽVALGA	8
5.1. ISTORINIS KONTEKSTAS.....	8
5.2. LIGOS ETIOPATOGENEZĖ	9
5.2.1. Ligos patogenezė	9
5.2.2. Kraujo grupės, lemiančios ligos išsivystymą.....	9
5.2.2.1. Rezus antigenų sukelta hemolizinė naujagimių liga	10
5.2.2.1.1. Sensibilizaciją skatinantys veiksniai	10
5.2.2.2. ABO kraujo grupės antigenų sukelta hemolizinė naujagimių liga	11
5.2.2.3. Kitų kraujo grupių sukelta hemolizinė naujagimių liga.....	12
5.3. IMUNOPROFILAKTIKOS VEIKIMO PRINCIPAS.....	13
5.4. IMUNOPROFILAKTIKOS STRATEGIJA PASAULYJE IR LIETUVOJE	13
5.4.1. Tarptautinė praktika	13
5.4.2. Imunoprofilaktikos strategija Lietuvoje.....	15
5.5. KLINIKINĖS APRAIŠKOS VAISIUI IR NAUJAGIMIUI	15
5.5. 1. Vaisiaus anemija.....	15
5.5.2. Vaisiaus vandenė	16
5.5.3. Hiperbilirubinemija.....	16
5.6. GYDYMAS	17
5.6.1. Fototerapija	17
5.6.2. Pakeičiamasis kraujo perpylimas.....	17
5.6.3. Eritrocitų transfuzija	17
5.6.4. Intraveninis imunoglobulinas.....	18
5.6.5. Terapinė plazmaferezė	18
5.7. LIGOS PAPLITIMAS IR PROFILAKTIKOS PRIEINAMUMAS.....	18
5.7.1. Didelių pajamų valstybės	18
5.7.2. Vidutinių ir mažų pajamų valstybės.....	19
6. TYRIMO METODIKA	19
6.1. MOKSLINĖS LITERATŪROS ANALIZĖ	19
6.2. DUOMENŲ RINKIMAS BEI TVARKYMAS.....	20
6.2.1. Tyrimo dizainas ir duomenų šaltiniai	20
6.2.2. Statistinė analizė.....	21
7. REZULTATAI	21

7.1. RH D NEIGIAMŲ GIMDYVIŲ SKAIČIAUS NUSTATYMAS	21
7.2. HEMOLIZINĖS NAUJAGIMIŲ LIGOS DĖL RH D IZOIMUNIZACIJOS PAPLITIMAS LIETUVOJE 2014–2023 M.	22
7.2.1. Nacionalinė analizė.....	22
7.2.2. Vilniaus perinatologijos centras	23
7.2.3. Kauno perinatologijos centras	24
7.2.4. Vilniaus ir Kauno perinatologijos centrų palyginimas	25
7.3. NĖŠČIŲJŲ SENSIBILIZACIJOS DINAMIKA LIETUVOJE 2014–2023 M.....	25
7.3.1. Nacionalinė analizė.....	25
7.3.2. Vilniaus perinatologijos centras	26
7.3.3. Kauno perinatologijos centras	27
7.3.4. Vilniaus ir Kauno perinatologijos centrų palyginimas	28
7.4. ANTI-D IMUNOPROFILAKTIKOS TAIKYMO APRĖPTIS LIETUVOJE	28
7.4.1. Nacionalinė analizė.....	28
7.4.2. Vilniaus perinatologijos centras	29
7.4.3. Kauno perinatologijos centras	30
7.4.4. Vilniaus ir Kauno perinatologijos centrų palyginimas	31
8. REZULTATŲ APTARIMAS.....	32
9. IŠVADOS	35
10. REKOMENDACIJOS	36
11. LITERATŪROS SĄRAŠAS	37

1. SANTRUMPOS

ABO – HNL – hemolizinė naujagimių liga dėl ABO kraujo grupių izoimunizacijos,
ACOG – Amerikos akušerių ir ginekologų koledžas (angl. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*),
DAT – tiesioginis antiglobulino tyrimas (angl. *Direct Antiglobulin Test*),
DNR – deoksiribonukleorūgštis,
FK – fetomaterninis kraujavimas,
Hb – hemoglobinas,
Hc – hematokritas,
HI – Higienos institutas,
HNL – hemolizinė naujagimių liga,
IgG – imunoglobulinas G,
IP – imunoprofilaktika,
IVIG – intraveninis imunoglobulinas,
MCA-PSV – kraujo tėkmės piko greitis vidurinėje smegenų arterijoje (angl. *peak systolic velocity in the middle cerebral artery*),
MoM – medianos kartotinės,
Neig. arba (–) – neigiamas,
PI – pasikliautinis intervalas,
PC – perinatologijos centras,
PKP – pakeičiamasis kraujo perpylimas,
Rh – rezus,
SOGC – Kanados akušerių ginekologų draugija (angl. *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*),
Teig. arba (+) – teigiamas,
TLK – teritorinės ligonių kasos.

2. SANTRAUKA

Hemolizinė naujagimių liga, dažniausiai sukelta nėščiosios imuninio atsako į vaisiaus rezus D antigeną, tebėra svarbi nėštumo ir naujagimystės patologinė būklė. Ji gali lemti sunkią vaisiaus ar naujagimio anemiją, hiperbilirubinemiją, vaisiaus vandenę ar net mirtį. Nors Lietuvoje taikoma tiek antenatalinė, tiek postnatalinė imunoprofilaktika, hemolizinės naujagimio liga vis dar išlieka aktuali naujagimių patologinė būklė.

Tyrimo tikslas: Įvertinti hemolizinės naujagimių ligos paplitimo, nėščiųjų sensibilizacijos atvejų skaičiaus ir anti-D imunoprofilaktikos aprėpties pokyčius Lietuvoje 2014–2023 m. laikotarpiu.

Uždaviniai:

1. Įvertinti hemolizinės naujagimių ligos atvejų skaičiaus ir sergamumo rodiklių pokyčius Lietuvoje bei Vilniaus ir Kauno perinatologijos centruose.
2. Įvertinti nėščiųjų sensibilizacijos atvejų skaičiaus ir paplitimo pokyčius Rh D neigiamų gimdyvių populiacijoje Lietuvoje bei Vilniaus ir Kauno perinatologijos centruose 2014–2023 m.
3. Įvertinti antenatalinės ir postnatalinės Rh D imunoprofilaktikos taikymo aprėptį ir dinamiką Lietuvoje bei Vilniaus ir Kauno perinatologijos centruose 2014–2023 m.

Tyrimo metodai. Atlikta retrospektyvinė Higienos instituto „Gimimų medicininių duomenų“ leidiniuose pateiktų duomenų ir papildomai iš Higienos instituto gautų duomenis analizė. Rezus D neigiamų gimdyvių skaičius 2014–2020 m. buvo rekonstruotas pagal 2021–2023 m. rezus D neigiamų gimdyvių procentinę dalį bei faktinius gyvų gimusių naujagimių 2014–2020 m. duomenis. Statistinė analizė atlikta naudojantis aprašomosios ir lyginamosios statistikos metodais. Statistinio reikšmingumo riba – $p < 0,05$.

Rezultatai. 2014–2023 m. Lietuvoje nustatyti 360 hemolizinės naujagimių ligos dėl rezus D izoimunizacijos atvejų. Hemolizinės naujagimių ligos dažnis išliko stabilus tiek nacionaliniu mastu ($p > 0,2$), tiek Vilniaus perinatologijos centre ($p > 0,08$), nors pastarajame stebėta nedidelė didėjimo tendencija, o Kauno perinatologijos centre nustatytas reikšmingas atvejų mažėjimas ($p = 0,0283$). Sensibilizacijos dažnis Lietuvoje sumažėjo nuo 2,76 iki 0,98 atvejo 1 000 rezus D neigiamų gimdyvių. Vilniaus perinatologijos centre šis rodiklis per laikotarpį reikšmingai nekito ($p > 0,1$), o Kauno perinatologijos centre reikšmingai mažėjo ($p = 0,005$). Tiek Lietuvoje, tiek Vilniaus ir Kauno perinatologijos centruose antenatalinės ir postnatalinės imunoprofilaktikos aprėptis per analizės laikotarpį reikšmingai didėjo ($p < 0,005$).

Išvados. Pastarąjį dešimtmetį hemolizinės naujagimių ligos dažnis Lietuvoje išliko stabilus, tačiau fiksuoti ryškūs regioniniai skirtumai. Sensibilizacijos mažėjimas ir imunoprofilaktikos taikymo plėtra leidžia manyti, kad hemolizinės naujagimių ligos rizika mažėja.

Raktažodžiai: hemolizinė naujagimių liga, rezus izoimunizacija, anti-D imunoprofilaktika, rezus D antigenas, nėščiųjų sensibilizacija, perinatalinė statistika.

3. SUMMARY

Hemolytic disease of the newborn, most commonly caused by a maternal immune response to the fetal Rh D antigen, remains a significant pathological condition during pregnancy and the neonatal period. It can lead to severe fetal or neonatal anemia, hyperbilirubinemia, hydrops fetalis, or even death. Although both antenatal and postnatal immunoprophylaxis are applied in Lithuania, hemolytic disease of the newborn remains a relevant pathological condition among neonates.

Objectives:

1. To assess the number of hemolytic disease of the newborn cases and morbidity rate trends in Lithuania and in the Vilnius and Kaunas perinatology centers.
2. To evaluate trends in the number and prevalence of maternal sensitization cases among Rh D-negative mothers in Lithuania and in the Vilnius and Kaunas perinatology centers during 2014–2023.
3. To assess the coverage and dynamics of antenatal and postnatal Rh D immunoprophylaxis in Lithuania and in the Vilnius and Kaunas perinatology centers during 2014–2023.

Methods. A retrospective data analysis was conducted using the annual “Medical Birth Data” reports published by the Institute of Hygiene and additional data obtained directly from the Institute. The number of Rh D-negative mothers from 2014 to 2020 was reconstructed based on the proportion of Rh D-negative mothers from 2021 to 2023 and the actual number of live births during 2014–2020. Statistical analysis was performed using descriptive and comparative statistical methods. The threshold for statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results. During 2014–2023, a total of 360 cases of hemolytic disease of the newborn due to Rh D isoimmunization were identified in Lithuania. The incidence remained stable both at the national level ($p > 0.2$) and in the Vilnius Perinatology Center ($p > 0.08$), although a slight increasing trend was observed in the latter. In contrast, a statistically significant decrease was noted in the Kaunas Perinatology Center ($p = 0.0283$). The sensitization rate in Lithuania declined from 2.76 to 0.98 cases per 1,000 Rh D-negative mothers. In the Vilnius center, the change was not statistically significant ($p > 0.1$), while in Kaunas the decrease was statistically significant ($p = 0.005$). In both Lithuania overall and the Vilnius and Kaunas centers, the coverage of antenatal and postnatal immunoprophylaxis increased significantly during the study period ($p < 0.005$).

Conclusions. Over the past decade, the incidence of hemolytic disease of the newborn in Lithuania has remained stable, although notable regional differences were identified. The decrease in

sensitization and the expansion of immunoprophylaxis suggest a declining risk of hemolytic disease of the newborn.

Keywords: hemolytic disease of the newborn, Rh D alloimmunization, anti-D immunoprophylaxis, Rh D antigen, maternal sensitization, perinatal statistics.

4. IVADAS

Hemolizinė naujagimių liga (HNL), dar žinoma kaip vaisiaus eritroblastozė, yra potencialiai vaisiui ir naujagimiui mirtina aloimuninė būseną, išsivystanti dėl motinos imunoglobulino G (IgG) klasės antikūnų, pereinančių per placentą ir inicijuojančių vaisiaus eritrocitų destruktiją *in utero* arba naujagimystės laikotarpiu (1). Dar XX amžiaus viduryje, kai nebuvo žinoma apie šios būklės profilaktikos galimybę, HNL kėlė didelį pavojų tiek vaisiui, tiek naujagimiui (2). Iki 1945 m. net 50 % nėštumų, kurių metu buvo įtariama HNL, baigdavosi vaisiaus mirtimi, nes nebuvo galimybės nei diagnozuoti, nei gydyti šios būklės prenataliniu laikotarpiu (3). Kliniškai HNL pasireiškia įvairiai – nuo lengvos, fototerapijai jautrios naujagimių geltos iki sunkios anemijos *in utero*, kuri gali reikalauti eritrocitų transfuzijos vaisiui ar neatidėliotino gydymo po gimimo. Lūžio tašku tapo 1968 m. Jungtinėse Amerikos Valstijose pradėta taikyti anti-D imunoprofilaktika (IP). Ši prevencinė priemonė reikšmingai sumažino rezus D (Rh D) izoimunizacijos riziką, ypač kai yra taikoma tinkamai ir laiku (2).

Nepaisant šiuolaikinės pažangos izoimunizacijos prevencijos srityje, HNL išlieka kliniškai aktuali (4). Skaičiuojama, kad kasmet dėl šios būklės visame pasaulyje miršta apie 160 000 naujagimių ir yra registruojama apie 100 000 negalios atvejų (5). Eritrocitų transfuzija vaisiui dėl anemijos vis dar būtina iki 13 % Rh D izoimunizacijos atvejų. Tai invazinė procedūra, atliekama kordocentezės metu, susijusi su padidėjusia vaisiaus netekimo ir komplikacijų rizika, ypač kai atliekama ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu (iki 22-osios nėštumo savaitės). Vis dar pasitaiko ir vaisiaus vandenės ar branduolių geltos atvejų, susijusių su sunkia naujagimio anemija. HNL paveikti nėštumai dažnai baigiasi priešlaikiniu gimdymu – vidutiniškai apie 35-tąją nėštumo savaitę, o tai padidina naujagimio kvėpavimo sutrikimų, neurologinių pažeidimų ir mirštamumo riziką (4). Problemos aktualumą rodo ir tarptautinės iniciatyvos. Viena iš jų – 2019 m. pradėta Pasaulinė iniciatyva Rh ligos eradikacijai (ang. *Worldwide Initiative for Rh Disease Eradication*, WIRhE), įkurta bendradarbiaujant su Kolumbijos universitetu. Ši iniciatyva siekia globaliai eliminuoti Rh D izoimunizacijos atvejus, telkdama gydytojų, visuomenės sveikatos specialistų, mokslininkų bei industrijos partnerių pajėgas (6).

Lietuvoje pastaraisiais metais pastebimi tam tikri priežiūros organizavimo ir duomenų registravimo iššūkiai. Nepaisant galiojančio teisinio reglamentavimo, praktikoje imunoprofilaktika gali būti ne visuomet skiriama laiku – ypač po gimdymo, kai imunoprofilaktikos atlikimas paliekamas

ir ambulatorinei grandžiai. Tai padidina riziką, kad dalies moterų ši imunoprofilaktika apskritai nepasiekia. Šis sisteminis netolygumas kelia klausimų apie priežiūros kokybę bei duomenų patikimumą ir skatina būtinybę analizuoti ne tik sergamumo tendencijas, bet ir imunoprofilaktikos taikymo aprėptį.

Tyrimo tikslas: Įvertinti hemolizinės naujagimių ligos paplitimo, nėščiųjų sensibilizacijos atvejų skaičiaus ir anti-D imunoprofilaktikos aprėpties pokyčius Lietuvoje 2014–2023 m. laikotarpiu.

Uždaviniai:

1. Įvertinti hemolizinės naujagimių ligos atvejų skaičiaus ir sergamumo rodiklių pokyčius Lietuvoje bei Vilniaus ir Kauno perinatologijos centruose.
2. Įvertinti nėščiųjų sensibilizacijos atvejų skaičiaus ir paplitimo pokyčius Rh D neigiamų gimdyvių populiacijoje Lietuvoje bei Vilniaus ir Kauno perinatologijos centruose 2014–2023 m.
3. Įvertinti antenatalinės ir postnatalinės Rh D imunoprofilaktikos taikymo aprėptį ir dinamiką Lietuvoje bei Vilniaus ir Kauno perinatologijos centruose 2014–2023 m.

5. LITERATŪROS APŽVALGA

5.1. ISTORINIS KONTEKSTAS

Hemolizinės naujagimių ligos samprata vystėsi nuo senovės laikų. Dar 400 m. pr. Kr. Hipokratas, laikomas šiuolaikinės medicinos pradininku, aprašė vaisiaus būklę, vadintą *fetus carnosus*, kuri, kaip manoma šiandien, buvo vaisiaus vandenė, viena iš sunkiausių HNL komplikacijų (7). Istoriniai šaltiniai mini, kad Anglijos karaliaus Henriko VIII pirmoji žmona Kotryna Aragonietė buvo šešis kartus pastojusi, tačiau penki vaikai mirė perinataliniu laikotarpiu. Medicinos istorikų nuomone, viena iš tikėtinų to priežasčių galėjo būti HNL (8).

1609 metais prancūzų akušerė Louise Bourgeois aprašė dvynį, turėjusį vaisiaus vandenę ir sunkią geltą. Vėlesniais šimtmečiais publikuota dešimtys panašių pranešimų, mininčių „universalią vaisiaus edemą“, „vaisiaus leukemiją“ ar „nejprastus kraujo formavimo židinius kepenyse“ – šiandien manoma, kad dauguma jų atspindėjo HNL ar su ja susijusias komplikacijas (7).

Didelis proveržis įvyko 1930 m., kai Karlas Landsteineris gavo Nobelio premiją už žmogaus kraujo grupių atradimą. Jis pirmasis parodė, kad agliutinacija *in vitro* vyksta dėl eritrocitų antigeninių skirtumų (9). 1932 m. gydytojai Lewis Diamond, Kenneth Blackfan ir James Baty paskelbė pirmąją atvejų seriją su literatūros apžvalga, kurioje išsamiai aprašyta „vaisiaus eritroblastozė“ (7,9). Nors tuomet ligos patogenezė dar nebuvo žinoma, netrukus po to Landsteiner ir Weiner atrado Rh sistemą bei sukūrė serologinius metodus Rh D antikūnų nustatymui, taip atskleidami fetomaterninio Rh nesuderinamumo svarbą HNL kilmei (9,10).

Terminas „hemolizinė naujagimių liga“ plačiau pradėtas vartoti tik nuo 1949 m., kai jį įtvirtino Mollison ir Cutbush. Iki tol ši būklė dažniausiai buvo vadinama „vaisiaus eritroblastoze“ dėl

žymiai padidėjusio branduolėtų eritrocitų kiekio nukentėjusių naujagimių kraujyje. Progresas transfuzijos srityje leido tiksliai identifikuoti eritrocitų antigenus, dažniausiai susijusius su HNL patogeneze, taip gerinant šios būklės diagnostiką ir gydymą (9).

1960-ųjų pradžioje Kolumbijos universiteto gydytojai John Gorman ir Vincent Freda kartu su William Pollack pradėjo tyrimus ieškant būdų, kaip užkirsti kelią Rh D (–) moterų sensibilizacijai. Remdamiesi ankstesniais eksperimentais, jie iškėlė hipotezę, kad pasyvus anti-D imunoglobulino skyrimas po gimdymo gali užkirsti kelią motinos imuninei reakcijai į vaisiaus eritrocitus. Pirmieji klinikiniai bandymai, atlikti Kolumbijos – Presbiterijonų medicinos centre, prasidėjo 1964 m. Buvo nustatyta, kad Rh imunoglobulino skyrimas per dešimtmetį sumažino motinų sensibilizacijos dažnį nuo 14 % iki 1 %. Ši praktika greitai tapo tarptautiniu standartu, o minėtų tyrimų autoriai 1980 m. pelnė prestižinį Laskerio klinikinio medicinos tyrimo apdovanojimą (9,10).

Iki imunoprofilaktikos įdiegimo HNL sukėlė ypač didelį mirštamumą – maždaug 50 % atvejų baigdavosi dėl vaisiaus vandenės arba branduolių geltos (11). 1970-aisiais pasaulyje pradėta taikyti sisteminė anti-D imunoprofilaktika visoms Rh D (–) moterims po gimdymo, o kiek vėliau – ir nėštumo metu (12). Lietuvoje oficialus anti-D imunoprofilaktikos teisinis reglamentavimas įsigaliojo 2004 m. lapkričio 16 d. LR sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. V-810, tačiau tikėtina, kad imunoglobulinas pavieniais atvejais buvo taikomas ir iki šios datos, atsižvelgiant į klinikinę būtinybę (13).

5.2. LIGOS ETIOPATOGENEZĖ

5.2.1. Ligos patogeneze

Nėštumo metu motinos IgG klasės antikūnai per placentą patenka į vaisiaus kraujotaką. Tai yra fiziologinis procesas, padedantis apsaugoti naujagimį, kurio imuninė sistema dar nesubrendusi. Tačiau šis mechanizmas gali tapti patogeniniu, jei motinos antikūnai atpažįsta vaisiaus eritrocitus kaip svetimus ir pradeda juos naikinti, sukeldami hemolizinę ligą (16,17).

Esant motinos ir vaisiaus kraujo grupių netapatumui, motinos imuninė sistema pradeda gaminti antikūnus, nukreiptus prieš vaisiaus eritrocitų antigenus. Ši reakcija vadinama aloimunizacija – būseną, kai motinos imuninė sistema reaguoja į vaisiaus eritrocitus kaip į svetimus. Tokiu atveju motinos organizme pradeda gamintis IgG klasės aloantikūnai, kurie pereina per placentą ir sukelia eritrocitų hemolizę, hiperbilirubinemiją bei anemiją vaisiui ar naujagimiui (4,11,14,15). Aloimunizacija dažniausiai įvyksta dėl fetomaterninio kraujavimo, kuris dažniau pasitaiko po buvusių nėštumų nei po kraujo perpylimo (16–18).

5.2.2. Kraujo grupės, lemiančios ligos išsivystymą

Tarptautinė kraujo transfuzijos draugija (*ang. International Society of Blood Transfusion, ISBT*) pripažįsta 43 skirtingas kraujo grupių sistemas ir 378 eritrocitų antigenus (19).

Nustatyta virš 50 eritrocitų aloantikūnų, galinčių sukelti HNL. Apskaičiuota, kad maždaug 1 iš 80 nėščių moterų turi eritrocitų antikūnų, galinčių sukelti HNL (17). Dažniausiai HNL sukelia Rh sistemos antigenai, ypač anti-D, tačiau taip pat svarbūs anti-E, anti-e, anti-C ar anti-c antikūnai (20). ABO grupės antikūnai taip pat gali būti HNL, dažniausiai pasireiškiančios per pirmąsias 48 val. po gimimo, priežastimi (21). Rečiau ligą sukelia anti-Fy (Duffy), anti-Jk (Kidd), anti-K ar anti-M antigenai (20).

5.2.2.1. Rezus antigenų sukelta hemolizinė naujagimių liga

Sunkiausios HNL formos dažniausiai susijusios su Rh antigenų sistema. Ši sistema apima 49 antigenus, iš kurių svarbiausi – D, C/c, E/e. Jų raišką lemia RHD ir RHCE genai, esantys 1-oje chromosomoje (22,23). Asmenys, turintys D antigeną, laikomi Rh teigiamais (+), o jo neturintys – Rh neigiamais (–) (24). Apie 15 % baltaodžių, 5–8 % afroamerikiečių ir tik 1–2 % Azijos bei Amerikos vietinių gyventojų yra Rh (–). Lietuvoje ši dalis siekia apie 16 % (25). Anti-D antikūnai (dažniausiai IgG1 ir IgG3) pereina placentą ir sukelia vaisiaus eritrocitų hemolizę. Jei eritropoezė nekompensuoja netekčių, vystosi anemija ir hiperbilirubinemija, o po gimimo gali pasireikšti branduolių gelta ar net naujagimio mirtis (7,11).

HNL išsivysto, kai Rh D (–) motina laukiasi Rh D (+) vaisiaus. Tokia situacija yra galima, kai vaisius iš tėvo paveldi D antigeną (22). Rh aloimunizacija gali įvykti tik tuo atveju, kai pakankamas skaičius Rh (+) vaisiaus eritrocitų patenka į Rh (–) motinos kraujotaką. Aloimunizacijai įvykti reikalingas kraujo tūris priklauso nuo eritrocitų imunogeniškumo ir motinos imuninės sistemos jautrumo (24). Esant ne pirmam Rh D (–) motinos nėštumui, kai vaisius yra Rh D (+), motinos anti-D IgG antikūnų gamyba vyksta itin sparčiai ir yra stebimi didesni antikūnų titrai (11).

5.2.2.1.1. Sensibilizaciją skatinantys veiksniai

Fetomaterninis kraujavimas

Fetomaterninis kraujavimas (FK) - dažniausia sensibilizacijos priežastis, nustatoma 15–50 % gimdymų. Aloimunizacijai gali pakakti vos 0,03–0,1 ml vaisiaus kraujo, patekusio į motinos kraujotaką (16,24,26). FK dažniau pasitaiko po cezario pjūvio operacijos, eisimo įvykių, kraujuojančios placentos pirmeigos ar invazinių procedūrų (24,27). Tačiau gausus fetomaterninis kraujavimas gali įvykti ir per nekomplikuotą vaginalinę gimdymą. Apytiksliai 1–2 % Rh aloimunizacijos atvejų sukelia priešgimdyvinis FK. Kai kurios akušerinės procedūros, tokios kaip choriono gaurelių biopsija, nėštumo nutraukimas, amniocentezė ar išorinė vaisiaus apgręžimo procedūra taip pat gali sukelti FK ir motinos aloimunizaciją (24). FK gali pasireikšti skirtingai - tai galėtų būti vienkartinis epizodas, kai nedidelis kiekis vaisiaus kraujo patenka į motinos kraujotaką, arba lėtinis, nuolat besitęsiantis kraujavimas, ar net pasikartojantys ūminiai kraujavimo epizodai (28).

Kraujo perpylimai

Nors prieš nėštumą kraujo perpylimus patyrusios moterys sudaro tik nedidelę dalį visų nėščiųjų, daugiau nei pusė gimdyvių, kurių naujagimiams diagnozuota HNL, nurodo, kad anksčiau joms buvo taikyta kraujo perpylimo procedūra (16). Pakartotiniai kraujo perpylimai dėl hemoglobinopatijų, hematologinių ligų, inkstų nepakankamumo ar organų transplantacijos padidina aloimunizacijos riziką – kai kuriais atvejais iki 60 % (29). Tobulėjant gydymui, vis daugiau vaikų išgyvena anksčiau sunkiai gydytas ligas, tokias kaip onkologiniai susirgimai ar įgimtos širdies ydos. Šiems pacientams dažnai taikomi kraujo perpylimai, todėl tikėtina, kad ateityje HNL atvejų, susijusių su anksčiau taikytais perpylimais, daugės (21).

Dėl riboto Rh D (–) kraujo prieinamumo, traumų atveju kartais naudojamas Rh D (+) kraujas. Tačiau pediatrijoje, perpylimų metu mergaitėms dažniausiai skiriami Rh D (–) eritrocitai ar O grupės pilnos sudėties kraujas, siekiant išvengti būsimų nėštumų komplikacijų. Vis dėlto, tik apie 15 % donorų yra Rh D (–), todėl jų kraujas yra ribotas išteklis (30).

Organų transplantacija

Šiuo metu inkstų donorų parinkimas vykdomas atsižvelgiant į dvi pagrindines antigenų sistemas – žmogaus leukocitų antigenus ir ABO kraujo grupės antigenus. Tai padeda sumažinti donoro specifinių antikūnų susidarymo riziką ir hiperūmaus atmetimo tikimybę (31). Įdomu tai, kad priešingai nei ABO antigenai, Rh D antigenas nėra randamas inkstų endotelyje, todėl Rh D nesuderinamumas nelaikomas kontraindikacija inkstų transplantacijai (32). Vis dėlto, egzistuoja rizika, kad iš transplantuojamo organo nebus visiškai pašalinti eritrocitai, todėl, nesutampant donoro ir recipiento Rh D statusui, gali įvykti aloimunizacija, galinti sukelti HNL būsimiems nėštumams. Nors tokie atvejai reti, jų skaičius gali augti, nes vis daugiau transplantacijas patyrusių moterų sėkmingai pastoja ir susilaukia vaikų (31).

5.2.2.2. ABO kraujo grupės antigenų sukelta hemolizinė naujagimių liga

ABO izoimunizacija gali sukelti HNL, kai motina, turinti O kraujo grupę, laukiasi vaisiaus, kurio kraujo grupė yra A, B arba AB. Tokios motinos kraujyje natūraliai yra anti-A ir anti-B antikūnų, priklausančių IgG klasei, todėl šie antikūnai kaip ir anti-D gali pereiti placentą ir sukelti vaisiaus eritrocitų hemolizę (21).

ABO kraujo grupių izoimunizacija tarp motinos ir vaisiaus yra dažna, tačiau dažniausiai sukelia problemų naujagimiui, o ne vaisiui (33). HNL, išsivystanti dėl ABO izoimunizacijos, paprastai būna lengvesnė nei dėl Rh izoimunizacijos. Tai yra aiškinama keliais veiksniais: (1) A ir B antigenai yra išreikšti įvairiuose vaisiaus audiniuose (ne tik eritrocituose), dėl to dalis motinos antikūnų prisijungia prie kitų audinių, o ne vien tik prie eritrocitų; (2) vaisiaus ar naujagimio plazmoje gali būti tirpūs A ir B antigenai, kurie gali jungtis su motinos anti-A ar anti-B antikūnais, taip

sumažindami antikūnų kiekį, galintį prisijungti prie vaisiaus eritrocitų; (3) aloantikūnai, reaguojantys su angliavandeninių struktūrų antigenais (tokiais kaip A ir B), paprastai turi silpnesnį prisijungimo afinitetą nei antikūnai, nukreipti į baltyminius antigenus (pvz., Rh D); (4) ABO antigenai vaisiaus eritrocituose dar nėra pilnai išreikšti, todėl jų imunogeniškumas mažesnis (21,34).

Apie 15–25 % nėštumų pasireiškia ABO nesuderinamumas, tačiau tik 10 % šių atvejų sukelia kliniškai reikšmingą HNL. Ši HNL forma yra dažnesnė tarp juodaodžių ir azijiečių kilmės naujagimių (3–5 %) nei tarp europiečių (<1 %) (35). HNL dėl ABO izoimunizacijos paprastai pasireiškia lengva forma – stebima hiperbilirubinemija be reikšmingos anemijos ar kitų sunkių pasekmių (21). Naujagimio būklė retai būna pakankamai sunki, kad naujagimiui prireiktų intensyvaus gydymo (36). Vis dėlto, atvejų aprašymai nurodo ABO nesuderinamumą, susijusį ir su sunkia anemija gimimo metu, įskaitant vaisiaus vandenę (21).

Autoriai išskiria skirtingus HNL dėl ABO izoimunizacijos diagnostinius kriterijus. Tai ypač pastebima klinikinėje praktikoje, kai HNL dėl ABO izoimunizacijos dažnai diagnozuojama visiems naujagimiams, turintiems ABO nesuderinamumą ir hiperbilirubinemiją, net jei serologiniai tyrimai šios diagnozės nepatvirtina. Toks per platus termino vartojimas sumažina diagnostinį tikslumą, skatina perteklinį HNL dėl ABO izoimunizacijos diagnozės nustatymą ir klaidingai sieja reikšmingą hiperbilirubinemiją su šia būkle, nors tikroji priežastis gali būti kita (36). Pagal amerikiečių rekomendacijas, HNL dėl ABO izoimunizacijos diagnozė turėtų būti nustatoma, jei: yra ABO kraujo grupių netapatumas tarp motinos ir naujagimio, pasireiškia kliniškai reikšminga hiperbilirubinemija ir tyrimais įrodoma antikūnų sukeltą hemolizę, kuri paprastai nustatoma serologiškai ir labiausiai pagrindžiama teigiamu tiesioginiu antiglobulino testu (36). Lietuvoje HNL dėl ABO izoimunizacijos diagnozuojama, kai yra ABO netapatumas, gelta per pirmas 48 gyvenimo valandas viršija pagal amžių ir nėštumo laiką nustatytą fototerapijos ribą, kraujyje Hb kiekis < 140 g/l, Ht rodmenys < 45 % ir retikulocitų kraujyje > 4,5 % (37).

5.2.2.3. Kitų kraujo grupių sukelta hemolizinė naujagimių liga

HNL, nesusijusios su ABO ar Rh antikūnais, paplitimas yra mažas – apie 1 iš 5000 gimdymų (14). Kliniškai reikšmingą HNL gali sukelti tokie eritrocitų antigenai kaip C, E, e, G, taip pat antigenai, priklausantys *Duffy*, *Kidd* ir *MNS* kraujo grupių sistemoms (38,39).

Ypatingas dėmesys skiriamas *Kell* sistemos antigenams. Manoma, kad *Kell* aloimunizacijos dažnis nėštumo metu yra apie 1 iš 1000 moterų, o kliniškai reikšminga HNL pasireiškia maždaug 5 % *Kell* aloimunizuotų nėščiųjų (40). Apie 40 procentų anti-*Kell* sukeltų HNL atvejų yra vidutinio sunkumo ar sunkūs. Vaisiaus anemijos vystymosi mechanizmas, susijęs su anti-*Kell* antikūnais, skiriasi nuo anti-D antikūnų sukeltos Rh D ligos. Pastaruoju atveju anemiją lemia vaisiaus eritrocitų destrukcija imuninės sistemos veikimu, o *Kell* aloimunizacijos atveju pagrindinis mechanizmas yra

eritropoezės slopinimas ir imuninė ankstyvųjų eritroidinių ląstelių destrukcija. Tai paaiškina, kodėl anti-Kell sukeltos HNL atveju stebima sumažėjusi retikulocitozė ir eritroblastozė bei mažesnis amniotinio skysčio ir virkštelės kraujo bilirubino koncentracija nei Rh D ligos atveju (41).

5.3. IMUNOPROFILAKTIKOS VEIKIMO PRINCIPAS

Įprastai IP naudojamas polikloninis anti-D IgG, kuris gaminamas frakcionuojant IgG iš bendros kraujo plazmos, surinktos iš donorų vyrų, sąmoningai imunizuotų Rh (+) raudonosiomis kraujo ląstelėmis (12). Nors tikslus anti-D imunoglobulino veikimo mechanizmas dar nėra iki galo išaiškintas, nustatyta, kad jis pasižymi stipriu imunosupresiniu poveikiu. Ankstyvieji tyrimai parodė, kad suleidus Rh D imunoglobulino, Rh D (+) eritrocitai yra greitai pašalinami iš apytakos. Tai leidžia manyti, jog pagrindinis veikimo mechanizmas yra pagreitinta šių eritrocitų fagocitozė (42). Be to, anti-D antikūnų buvimas slopina naujų antikūnų prieš Rh D antigeną gamybą. Šis reiškinys, vadinamas antikūnų sukeltu imuninės sistemos slopinimu, yra laikomas IP veikimo pagrindu (11). Egzistuoja kelios teorijos, bandančios paaiškinti šį slopinimo mechanizmą: (1) antigeno pašalinimo teorija teigia, kad Rh D (+) eritrocitai greitai pašalinami makrofagų dar prieš aktyvuojant B ląsteles; (2) antigeno maskavimo hipotezė siūlo, kad Rh antigenai yra uždengiami antikūnais ir todėl „nematomi“ imuninei sistemai; (3) B ląstelių slopinimo modelis teigia, kad IgG prisijungimas prie antigeno slopina B ląstelių aktyvaciją. Vis dėlto, nė vienas iš šių mechanizmų nėra pakankamai universalus, todėl tikslus IP veikimas vis dar tiriamas (11,12).

5.4. IMUNOPROFILAKTIKOS STRATEGIJA PASAULYJE IR LIETUVOJE

5.4.1. Tarptautinė praktika

Remiantis Amerikos akušerių ir ginekologų kolegijos (angl. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, ACOG) gairėmis, pagrindinis nėštumo, komplikuoto aloimunizacija, valdymo žingsnis yra vaisiaus tėvo eritrocitų antigenų analizė. Jei tėvas yra Rh (–) ir nėra abejonių dėl tėvystės, tolimesni tyrimai ar intervencijos nėra reikalingi. Rh D aloimunizacijos atveju, jeigu tėvas yra Rh D (+), galima įvertinti jo D antigeno heterozigotiškumą atliekant specifinį Rh D antiserumo tyrimą (8). Jei nustatoma, kad tėvas pagal šį požymį yra heterozigotas, yra tikimybė, kad vaisius taip pat yra Rh D (–), todėl gali būti svarstomas vaisiaus Rh D statuso ištyrimas. Jei tėvas yra Rh D homozigotas, visi jo palikuonys bus Rh D (+) (40). Be to, ACOG gairėse siūloma šią analizės metodiką taikyti ir kitiems eritrocitų antigenams, tokiems kaip C, c, E, e bei kitiems, susijusiems su HNL išsivystymu (8).

Kanados akušerių ginekologų draugija (angl. *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*, SOGC) moterims, kurioms serologiniais tyrimais nustatytas silpnas ar neaiškus D antigeno variantas, rekomenduoja Rh D genotipavimą. Silpno D tipo atveju imuninis atsakas dažniausiai nesusidaro, todėl tokios moterys laikomos Rh D (+) ir imunoprofilaktika joms netaikoma. Tačiau

esant daliniam D variantui, kuris gali sukelti imuninę reakciją, rekomenduojama standartinė anti-D imunoprofilaktika (43).

Šiuolaikinėje praktikoje vis plačiau taikomas vaisiaus Rh D statuso nustatymas iš laisvos vaisiaus DNR motinos kraujyje. Tai neinvazinis metodas, paremtas realaus laiko polimerazės grandininės reakcijos technologija, kuris nuo 15-os nėštumo savaitės leidžia daugiau nei 99 % tikslumu nustatyti, ar vaisius yra Rh D (+) ar (–) (44). Šis metodas ypač svarbus aloimunizuotoms nėščiosioms, nes padeda tiksliai įvertinti HNL riziką ir išvengti nereikalingos IP ar invazinių procedūrų (10). Be to, laisvos vaisiaus DNR analizė yra pranašesnė už tėvo antigeno tipavimą, nes nereikalauja tėvo dalyvavimo, leidžia priimti ankstyvus sprendimus ir užtikrina efektyvesnę nėštumo stebėseną (44).

Viena iš pažangiausių imunoprofilaktikos strategijų taikoma Nyderlanduose, kur visoms nėščiosioms (tiek Rh D (+), tiek Rh D (–)) pirmąjį nėštumo trimestrą atliekamas antikūnų tyrimas (anti-D, anti-c, anti-E, anti-K). Rh D (–) ir Rh c (–) tyrimas nėščiosioms kartojamas ir 27-ą nėštumo savaitę. Nustačius aloantikūnus, tiriamas vaisiaus Rh D statusas (iš laisvos vaisiaus DNR motinos kraujyje) arba tėvo zigotiškumas. Jei vaisius yra antigeno nešiotojas, vertinamas antikūnų titras ir atliekamas citotoksiškumo testas, kuris padeda nustatyti vaisiaus hemolizės riziką (šis testas Lietuvoje neatliekamas) (45).

Kai kuriose didelių pajamų šalyse, tokiose kaip Jungtinė Karalystė, Kanada, Australija, Naujojoji Zelandija taikoma dviejų dozių antenatalinė IP strategija – imunoglobulinas skiriamas 28-ą ir 34-ą nėštumo savaitę arba vienkartinai 28-ą savaitę. Visgi, kol kas nėra įrodymų, kad dviejų dozių schema būtų efektyvesnė už vienkartinę (43,46–49).

Pasaulyje egzistuoja įvairūs požiūriai į postnatalinės imunoprofilaktikos taikymą, ypač skiriamos anti-D imunoglobulino dozės atžvilgiu. Pavyzdžiui, Lenkijoje dozė priklauso nuo gimdymo pobūdžio – esant fiziologiniam gimdymui skiriama 750 TV, o esant patologiniam (cezario pjūvio operacija, negyvo ar daugiau nei vieno naujagimio gimimas, manualinis placentos pašalinimas) – 1500 TV anti-D imunoglobulino (46). Europos Sąjungos šalyse taip pat taikomos skirtingos dozavimo strategijos: nuo 500 iki 1500 TV. Manoma, kad didesnės dozės gali dar labiau sumažinti liekamosios aloimunizacijos riziką (50). Lietuvoje anti-D imunoprofilaktikai naudojamas preparatas Rhesonativ, kitose Europos valstybėse naudojami ir kiti preparatai – Rhophylac (Nyderlanduose, Prancūzijoje, Šveicarijoje), RhoGAM (Belgijoje) (51,52). Visi šie preparatai yra žmogaus kilmės polikloniniai imunoglobulinai, turintys panašų biologinį prieinamumą ir dozę. Dozavimas svyruoja nuo 250 iki 2250 TV, atsižvelgiant į fetomaterninio kraujavimo tūrį, preparatą ir imunoprofilaktikos tipą (antenatalinę ar postnatalinę) (52).

5.4.2. Imunoprofilaktikos strategija Lietuvoje

Lietuvoje anti-D imunoprofilaktika Rh D (–) moterims, kurioms gresia izoimunizacija dėl Rh D (+) vaisiaus, taikoma vadovaujantis dviem pagrindiniais dokumentais: Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. V-900 (2018 m. atnaujinta įsakymo redakcija Nr. V-865), kuriuo yra reglamentuojama nėščiųjų, gimdyvių ir naujagimių sveikatos priežiūra (53), bei 2019 m. atnaujinta akušerijos diagnostikos ir gydymo metodika „Rezus izoimunizacija“, parengta Sveikatos apsaugos ministerijos kartu su Lietuvos akušerių ginekologų draugija bei Lietuvos akušerių sąjunga (51). Pagal galiojančias rekomendacijas, valstybės kompensuojamas anti-D imunoglobulinas turi būti skiriamas nėščioms Rh D (–) moterims 28–32-tą nėštumo savaitę (jei antikūnų nenustatyta), po spontaninio persileidimo, invazinių procedūrų ar kitų nėščiosios sensibilizaciją galinčių sukelti veiksnių bei Rh D (–) gimdyvėms, kurių naujagimiais yra Rh D (+) (51).

Anti-D imunoglobulinas gali būti skiriamas tiek stacionare, tiek ambulatoriškai, priklausomai nuo klinikinės situacijos ir priežiūros organizavimo (53). Vis dėlto, paliekant galimybę skirti IP ambulatoriškai, kyla rizika, kad profilaktika gali būti praleista dėl organizacinių spragų ar pacientės nežinojimo. Todėl, siekiant maksimalios profilaktikos aprėpties, rekomenduojama IP skirti dar esant gimdymo stacionare.

Nors tokia praktika atitinka esminius tarptautinių gairių reikalavimus, Lietuvoje iki šiol netaikoma universali patikra dėl kitų kliniškai reikšmingų aloantikūnų (anti-c, anti-K ir kt.). Be to, nors akušerinė metodika numato galimybę taikyti vaisiaus Rh D nustatymą iš laisvos vaisiaus DNR motinos kraujyje, šis tyrimas išlieka brangus ir Lietuvoje nėra kompensuojamas, todėl nėra taikomas rutiniškai (51). Jo įtraukimas į praktiką galėtų sumažinti neefektyvios profilaktikos atvejų skaičių, ypač jei tiek motina, tiek vaisius yra Rh D (–). Šis tyrimas taip pat padėtų išvengti aloimunizacijos tais atvejais, kai klaidingai manoma, jog vaisius yra Rh D (–), nors iš tiesų jis yra Rh D (+), pavyzdžiui, jei tėvui būdingas silpnas D antigeno variantas (50).

5.5. KLINIKINĖS APRAIŠKOS VAISIUI IR NAUJAGIMIUI

5.5. 1. Vaisiaus anemija

Nepaisant standartizuotų Rh D imunoglobulino profilaktikos protokolų, motinos aloimunizacija išlieka pagrindine vaisiaus anemijos priežastimi (28). Anemija vaisiui gali būti diagnozuojama atliekant kordocentezę, kai iš virkštelės paimamas kraujo mėginys hemoglobino koncentracijai nustatyti. Kadangi nėštumo metu vaisiaus hemoglobino koncentracija didėja, anemijos sunkumas vertinamas pagal nuokrypį nuo vidutinės reikšmės konkrečiam nėštumo laikotarpiui arba pagal medianos kartotines (*ang. Multiples of the Median, MoM*) atitinkamam nėštumo amžiui (1 lentelė) (54). Kitas alternatyvus vaisiaus anemijos diagnostinis rodiklis – hematokritas. Hematokrito vertė $\leq 30\%$ taip pat patvirtina anemiją (28).

1 lentelė. Vaisiaus anemijos sunkumo klasifikacija (54).

	Anemijos sunkumo laipsniai pagal vaisiaus hemoglobino kiekį		
	Lengva	Vidutinio sunkumo	Sunki
Hemoglobino nuokrypis nuo vidutinės reikšmės tam tikram nėštumo amžiui (g/L)	<20	20-70	>70
Hemoglobino reikšmės, išreikštos MoM	0,84-0,65	0,64-0,55	≤0,54

Dėl galimo vaisiaus netekimo ar priešlaikinio gimdymo rizikos, ypač ankstyvo nėštumo metu ar esant vaisiaus vandenei, kordocentezė laikoma rizikingu diagnostiniu metodu, todėl pirmenybė teikiama neinvaziniam metodui – Doplerio ultragarsui (55,56). Šiuo metodu vertinamas kraujo tėkmės piko greitis vidurinėje smegenų arterijoje (ang. *peak systolic velocity in the middle cerebral artery*, MCA-PSV). Esant vaisiaus anemijai dėl sumažėjusio kraujo klampumo ir padidėjusio širdies išmetimo tūrio padidėja kraujo tėkmės greitis, kas ir yra išmatuojama Doplerio ultragarsinio tyrimo metu (55). MCA-PSV >1,5 MoM laikomas diagnostiniu kriterijumi vidutinio ar sunkaus laipsnio anemijai (57). Pagal lietuvišką metodiką, kordocentezė turi būti atliekama esant vidutinio sunkumo ar sunkiai anemijai, kai nėštumo trukmė yra iki 34 savaičių (51).

Įtarimų dėl vaisiaus anemijos turėtų kilti ir tuomet, kai ultragarsu stebimas izoliuotas skysčių kaupimasis (ascitas, perikardo ar pleuros efuzija, odos edema), ar kai sumažėja vaisiaus judesių aktyvumas (28).

5.5.2. Vaisiaus vandenė

Sunkios anemijos pasekmė gali būti vaisiaus vandenė – vaisiaus gyvybei pavojinga būklė, kai jo organizme kaupiasi skysčiai bent dviejose serozinėse ertmėse (pvz., pilvo, pleuros, perikardo) arba po oda. Diagnostiniais požymiais taip pat laikomas placentos sustorėjimas ir polihidroamnionas (58). Vaisiaus vandenė pasireiškia, kai vaisiaus hemoglobino koncentracija yra > 70 g/l mažesnė už vidutinę reikšmę konkrečiu nėštumo laikotarpiu. Tokiu atveju vaisiaus hematokritas dažniausiai būna < 15 %, o hemoglobinas < 50 g/l (58). Nors tiksli vandenės išsivystymo patogenezė dar nėra visiškai aiški, siūlomi keli galimi mechanizmai: hypoalbuminemija ir sumažėjęs koloidinis slėgis, audinių hipoksija, didinanti kapiliarų pralaidumą, geležies perteklius ir oksidacinis stresas bei padidėjęs centrinis veninis spaudimas, trikdančias limfos nutekėjimą. Diagnozė patvirtinama echoskopškai (55). Vaisiaus vandenė yra sunki būklė, susijusi su dideliu vaisiaus ir motinos komplikacijų pavojumi (59). Gydymui gali būti taikomos eritrocitų transfuzijos vaisiui, tačiau jų sėkmė priklauso nuo ligos sunkumo (28).

5.5.3. Hiperbilirubinemija

Hemolizinė liga, kilusi dėl kraujo grupių nesuderinamumo, yra viena pagrindinių sunkios naujagimių hiperbilirubinemijos priežasčių visame pasaulyje (60). Kai gelta pasireiškia per pirmąją parą po gimimo ir ją lydi hepatosplenomegalija, periferinio kraujo hemolizės požymiai, padidėjęs

retikuliocitų kiekis ($> 8 \%$) bei greitas bilirubino koncentracijos didėjimas ($> 0,05 \text{ g/l}$ per 24 valandas), būtina įtarti hemolizinės kilmės gelta (61). Tokiais atvejais hiperbilirubinemija reikalauja skubios medicininės intervencijos, nes nekonjuguotas bilirubinas yra toksiškas centrinei nervų sistemai – didelė jo koncentracija gali sukelti ūminę bilirubino encefalopatiją ir ilgalaikius neurologinius pažeidimus, žinomus kaip branduolinės geltos spektro sutrikimai (35). Šie neurologiniai pažeidimai išsivysto tuomet, kai nekonjuguotas (ypač laisvas) bilirubinas kaupiasi jautrioje smegenų srityse, tokiose kaip smegenų kamieno branduoliai, bazaliniai ganglijai, gumburas, hipokampus ir smegenėlės. Nors tiksli bilirubino neurotoksiškumo patogenezė dar nėra iki galo aiški, tyrimai su gyvūnų modeliais ir žmogaus pomirtiniais audiniais leidžia manyti, kad svarbų vaidmenį gali atlikti neurouždegimas, perdėtas glutamato poveikis (eksitotoksiškumas), mitochondrijų veiklos sutrikimai bei DNR pažeidimai (62). Klinikinė encefalopatijos eiga skirstoma į tris stadijas – nuo mieguistumo, hipotonijos ir hiperrefleksijos iki raumenų tonuso sutrikimų, stuporo, kvėpavimo nepakankamumo bei traukulių. Ilgalaikės pasekmės gali apimti choreoatetozę, klausos neuropatiją, regos sutrikimus ir dantų emalio defektus (63).

5.6. GYDYMAS

5.6.1. Fototerapija

Fototerapija yra pagrindinis naujagimių hiperbilirubinemijos gydymo metodas, taikomas siekiant išvengti branduolinės geltos spektro sutrikimų (35). Šios terapijos metu skatinama bilirubino fotoizomerizacija – procesas, kurio metu bilirubinas paverčiamas į vandenyje tirpią formą, galinčią pasišalinti su šlapimu ir išmatomis, apeinant kepenų metabolizmą. Pagrindinis fototerapijos tikslas – išlaikyti bilirubino koncentraciją žemiau ribos, kurios viršijimas reikštų invazinio gydymo poreikį (5).

5.6.2. Pakeičiamasis kraujo perpylimas

Pakeičiamasis kraujo perpylimas (PKP) yra vienas svarbiausių HNL gydymo metodų, ypač esant sunkioms ligoms formoms (64). Procedūros metu dalis naujagimio kraujo pakeičiama Rh D (–) donoru krauju, siekiant pašalinti antikūnais paveiktus eritrocitus ir sumažinti bilirubino koncentraciją iki saugaus lygio. PKP atliekamas tais atvejais, kai bilirubino koncentracija artėja prie neurologinės pažaidos slenksčio, o fototerapija nepakankamai veiksminga (54).

5.6.3. Eritrocitų transfuzija

Eritrocitų transfuzija (ET) yra vienas iš svarbių gydymo metodų, taikomų tiek prenataliniu, tiek postnataliniu laikotarpiu esant HNL. Eritrocitų transfuzija vaisiui *in utero* atliekama, kai dėl sunkaus anemijos laipsnio padidėja vaisiaus vandenės ar mirties *in utero* rizika (7). Procedūra paprastai atliekama per virkštelės veną ir gali būti kartojama kas 2–3 savaites, iki vaisius pasiekia

tokį amžių, kai galima saugiai gimdyti (17). Perpilamo kraujo tūris priklauso nuo vaisiaus svorio, hematologinių rodiklių bei klinikinių aplinkybių. Perpilti daugiau kaip 20 ml/kg per vieną procedūrą nerekomenduojama, nes tai gali sukelti širdies - kraujagyslių sistemos perkrovą ir padidinti vaisiaus žūties riziką. Procedūra atliekama kordocentezės būdu, o galimos komplikacijos – kraujavimas, bradikardija ar virkštelės trombozė (54).

ET naujagimiui taikomos tais atvejais, kai po gimimo nustatoma reikšminga anemija dėl hemolizinės ligos. Ypač dažnai tai aktualu naujagimiams, kurie buvo gydyti transfuzijomis *in utero* - jiems dažniau išsivysto vėlyvoji anemija, reikalaujanti papildomų kraujo perpylimų (17).

5.6.4. Intraveninis imunoglobulinas

Kai naujagimiui nustatoma reikšminga hemolizė, ypač dėl anti-D arba anti-K antikūnų, o bilirubino koncentracija sparčiai didėja, gali būti skiriama intraveninė imunoglobulino (IVIG) terapija (7). IVIG blokuoja Fc receptorius naujagimio retikuloendotelinėje sistemoje, taip mažindamas antikūnais padengtų eritrocitų fagocitozę (56).

5.6.5. Terapinė plazmaferezė

Terapinė plazmaferezė – tai procedūra, kurios metu iš motinos kraujotakos pašalinama kraujo plazma, o kartu su ja ir cirkuliuojantys aloantikūnai. Plazma pakeičiama albuminu ar plazmos pakaitalais. Nors šis metodas nebėra laikomas pirmojo pasirinkimo gydymo priemone, jis gali būti taikomas kaip pagalbinė terapija sunkios HNL atvejais, ypač kai nėra galimybės atlikti PKP. Plazmaferezė dažniausiai kombinuojama su IVIG (5).

5.7. LIGOS PAPLITIMAS IR PROFILAKTIKOS PRIEINAMUMAS

5.7.1. Didelių pajamų valstybės

Remiantis Pegoraro ir kt. 2015 m. atlikta analize, didelių pajamų valstybėse, tarp jų ir Lietuvoje, fiksuotas mažiausias neatitikimas tarp skiriamų ir teoriškai reikalingų anti-D imunoglobulino dozių – mažesnis nei 30 %. Į šią grupę taip pat patenka Jungtinės Amerikos Valstijos (JAV), dauguma Europos valstybių (pvz., Čekija, Graikija, Vengrija) bei Azijos šalys, tokios kaip Pietų Korėja ar Tailandas. Palyginimui, kaimyninėse šalyse - Lenkijoje, Latvijoje ir Estijoje - neatitikimas siekė 50–80 % ar net viršijo 80 % (65).

Nors kai kuriuose šaltiniuose nurodoma, kad Rh D izoimunizacijos sukelta HNL daugelyje didelių pajamų šalių yra beveik eliminuota, kasmet vis dar fiksuojamas reikšmingas teoriškai apskaičiuotų visoms Rh D (–) gimdyvėms reikalingų imunoprofilaktikos dozių trūkumas – apskaičiuota, kad nepaskiriama apie 300 tūkst. reikalingų dozių (65). Tokį skirtumą iš dalies gali lemti skirtinga imunoprofilaktikos strategija. Pavyzdžiui, Nyderlanduose ir Skandinavijos šalyse

plačiai taikomas neinvazinis vaisiaus Rh D genotipo nustatymas, leidžiantis imunoglobuliną skirti tik tais atvejais, kai vaisius yra Rh D (+) (66).

Įdomu tai, kad naujausiais JAV duomenimis (2011–2021 m.) stebimas didėjantis nėščiujų aloimunizacijos dažnis, ypač anti-D antikūnų grupėje, kurios paplitimas padidėjo net 43 %. Tai rodo, kad net ir esant geram imunoprofilaktikos prieinamumui, ligos epidemiologija gali keistis. Galimos šio reiškinio priežastys – auganti etninė ir genetinė įvairovė, didėjantis kraujo perpylimų poreikis dėl hemoglobinopatijų, vėlyvas pirmasis nėštumas (67).

5.7.2. Vidutinių ir mažų pajamų valstybės

Lotynų Amerikos šalyse, įskaitant Braziliją, Meksiką, Argentiną ir Peru, HNL dėl Rh aloimunizacijos paplitimas 2024 m. siekė nuo 0,5 iki 5 atvejų 1000 gimdymų. Nors daugumoje valstybių taikoma tiek prenatalinė, tiek postnatalinė anti-D IP, profilaktikos aprėptis svyruoja nuo 59 % iki 74 %. Pastebėta, kad aloimunizuotų nėščiųjų nukreipimas į specializuotus centrus dažnai vėluoja. Be to, kai kurios šalys, pavyzdžiui, Čilė ir Argentina, vis dar remiasi pasenusiomis gairėmis (išleistomis 2010–2015 m.), kurios nėra atnaujintos pagal naujausius klinikinius įrodymus. Imunoprofilaktikos neprieinamumas, nenuosekli gairių įgyvendinimo priežiūra bei pacientų nukreipimo problemos išlieka svarbiais iššūkiais (68).

Mažų pajamų valstybėse hemolizinė naujagimių liga dėl Rh nesuderinamumo vis dar išlieka reikšminga perinatalinio sergamumo ir mirtingumo priežastimi, ypač tose šalyse, kuriose sveikatos priežiūros sistema yra silpnai išvystyta. Šiose šalyse Rh imunoglobulino profilaktika dažnai yra neprieinama ar finansiškai nepasiekiamo, o gimdymo priežiūra – ribota ar neorganizuota. Anti-D imunoprofilaktika dažnai prieinama tik privačiame sveikatos priežiūros sektoriuje, todėl dauguma moterų valstybinėse įstaigose jos negauna (69). Be to, medicininių įrašų netikslumas ir informacijos apie ankstesnius nėštumus stoka dar labiau apsunkina rizikos valdymą. Tyrimų apie imunoprofilaktikos efektyvumą tokiose šalyse – labai mažai (70).

Besivystančiose šalyse, kuriose įprastinė ankstyvoji antikūnų patikra yra mažiau organizuota arba jos visai nėra, vaisiaus vandenės dažnis gimdymo metu yra žymiai didesnis nei didelių pajamų valstybėse (45). Šiai pasaulinei problemai ir su ja susijusiai nelygybei spręsti paskelbta tarptautinė veiksmų iniciatyva, raginanti imtis konkrečių priemonių (70).

6. TYRIMO METODIKA

6.1. MOKSLINĖS LITERATŪROS ANALIZĖ

Literatūros analizei buvo nagrinėti Lietuvos ir užsienio autorių literatūros šaltiniai. Jų buvo ieškoma įvairiose mokslinėse bazėse: *PubMed*, *ScienceDirect*, *Google Scholar*. Nagrinėti Higienos instituto skelbiami medicininiai gimimų duomenys. Literatūros apžvalgoje apžvelgti ir pagrindiniai Lietuvoje galiojantys teisės aktai, susiję su anti-D imunoprofilaktika bei neonatologijos sveikatos

statistikos duomenų rinkimu. Mokslinių straipsnių anglų kalba paieškai buvo naudoti raktažodžiai bei žodžių junginiai anglų kalba: *hemolytic disease of the newborn, haemolytic disease of the newborn, hemolytic disease of the newborn and fetus, haemolytic disease of the newborn and fetus, fetal erythroblastosis, maternal alloimmunisation, rh disease, HDFN, anti-D, anti – D immunoprophylaxis, hydrops fetalis, fetal anemia*. Atrinkti buvo pilno teksto, laisvai prieinami šaltiniai anglų kalba, išspausdinti 2014-2025 metais.

6.2. DUOMENŲ RINKIMAS BEI TVARKYMAS

6.2.1. Tyrimo dizainas ir duomenų šaltiniai

Hemolizinės naujagimių ligos paplitimui Lietuvoje bei Vilniaus ir Kauno perinatologijos centruose (PC) nustatyti atliktas retrospektyvus aprašomasis - analitinis tyrimas. Buvo vertinama hemolizinės naujagimių ligos epidemiologinė dinamika, nėščiųjų sensibilizacijos paplitimo pokyčiai bei Rh D imunoprofilaktikos taikymo aprėptis Lietuvoje 2014–2023 m. Tyrimo duomenys buvo gauti iš Higienos instituto (HI) kasmet leidžiamų leidinių „Gimimų medicininiai duomenys“ (71), kurie apima visus šalyje registruotus gimdymus ir akušerinius stacionarus. Šie leidiniai laikomi reprezentatyviausiu oficialiu gimdymų ir su jais susijusių klinikinių indikatorių šaltiniu Lietuvoje. Visi akušerijos stacionarai Lietuvoje pagal teritorinį principą yra priskiriami Vilniaus arba Kauno PC. Kadangi dalis rodiklių (pvz., IP taikymo 2017 m., sensibilizacijos atvejų ir TLK P55.0 atvejų skaičius 2014–2020 m.) nebuvo pateikti minėtuose leidiniuose, dėl jų papildomai kreiptasi tiesiogiai į Higienos institutą. Gauti duomenys buvo integruoti į analizę, taip užtikrinant duomenų pilnumą per visą laikotarpį. Svarbu paminėti, kad nuo 2017 m. šalyje pradėta papildomai registruoti ir kitų nei anti-D antigenų sukeltos sensibilizacijos atvejai. Šie atvejai duomenų šaltiniuose yra pateikiami bendrai su anti-D imunizacijos atvejais, jų neišskiriant.

Kadangi nėščiųjų Rh D antigeno statusas buvo pradėtas sistemingai dokumentuoti tik nuo 2021 m., siekiant užtikrinti šio rodiklio palyginamumą 2014–2020 m., atliktas retrospektyvus skaičiaus rekonstravimas. Buvo apskaičiuotas vidutinė Rh D (–) gimdyvių procentinė dalis 2021–2023 m. Lietuvoje, Vilniaus ir Kauno PC, ir pagal šiuos procentus bei 2014-2020 m. faktinius gyvų gimusių naujagimių skaičius rekonstruotas buvęs tikėtinas Rh D (–) gimdyvių skaičius kiekvieniems 2014–2020 m. Tai leido palyginti sensibilizacijos ir HNL paplitimą tarp Rh D (–) gimdyvių visais tyrimo metais.

Analizuoti kintamieji:

1. Bendras HNL atvejų skaičius (TLK-10 kodas P55.0), HNL atvejų skaičius 10 000 gyvų gimusių naujagimių bei HNL atvejų skaičius 1 000 Rh D (–) gimdyvių;

2. Bendras nėščiųjų sensibilizacijos atvejų skaičius ir nėščiųjų sensibilizacijos atvejų skaičius 1000 Rh D (–) gimdyvių;
3. Rh D (–) gimdyvių, gavusių antenatalinę ir postnatalinę IP, skaičius bei procentinė IP aprėptis nuo bendro Rh D (–) gimdyvių skaičiaus;

6.2.2. Statistinė analizė

Duomenų analizei buvo sudaryta duomenų bazė, naudojantis „Microsoft Excel“ programa. Atlikta aprašomoji duomenų analize (apskaičiuoti vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, medianos, interkvartiliniai rėžiai, pasikliautiniai intervalai). Tendencijų analizei taikyta tiesinė regresija, apskaičiuojant metinius pokyčius. Duomenims, atitinkantiems normalumo kriterijus, naudota tiesinė regresija ir *Pearson* koreliacijos analizė, o jų neatitinkantiems – *Spearman* koreliacija. Vertinant reikšmingus skirtumus tarp laikotarpių ar centrų, taikyti nepriklausomų imčių t-testas (jei duomenys pasiskirstę normaliai) arba *Mann–Whitney U* testas (neparametrinių duomenų atveju). Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$. Statistinė duomenų analizė buvo atlikta „R commander 4.3.3“ programa.

7. REZULTATAI

7.1. RH D NEIGIAMŲ GIMDYVIŲ SKAIČIAUS NUSTATYMAS

Nėščiųjų Rh D antigeno statusas visuotiniu mastu „Gimdyvės ir naujagimio kortelėje“ (forma Nr. 010-1-1/a) buvo pradėtas registruoti tik nuo 2021 m., todėl retrospektyviam hemolizinės naujagimių ligos paplitimo, nėščiųjų sensibilizacijos paplitimo bei imunoprofilaktikos apimčių taikymo vertinimui 2014–2020 m. laikotarpiu buvo atlikta Rh D (–) gimdyvių skaičiaus rekonstrukcija remiantis 2021–2023 m. faktiniais duomenimis: 2014-2020 m. gimusių gyvų naujagimių skaičiumi bei Rh D (–) gimdyvių procentine dalimi.

Buvo apskaičiuota, kad vidutinė Rh D (–) gimdyvių, susilaukusių gyvų naujagimių, procentinė dalis 2021–2023 m. sudarė 17,29 % Vilniuje, 17,95 % Kaune ir 17,67 % bendrai Lietuvoje (2 lentelė).

2 lentelė. Rh D (–) gimdyvių procentinė dalis 2020-2023 m.

Metai	Gyvų gimusių naujagimių skaičius	Rh D (–) gimdyvių procentinė dalis bendrai Lietuvoje	Rh D (–) gimdyvių procentinė dalis Vilniaus PC	Rh D (–) gimdyvių procentinė dalis Kauno PC
2021	23287	17,83	17,55	18,05
2022	21809	17,72	17,66	17,77
2023	19797	17,46	16,67	18,04
	VID (SD)	17,67 (0,19)	17,29 (0,54)	17,95 (0,16)

Remiantis šiomis proporcijomis ir gyvų naujagimių kasmetiniu skaičiumi buvo

apskaičiuotos Rh D (–) gimdyvių skaičius bendrai Lietuvoje, Vilniaus ir Kauno perinatologijos centruose 2014–2020 m. (3–5 lentelės).

3 lentelė. Apskaičiuotas Rh D (–) gimdyvių skaičius Lietuvoje 2014–2020 m.

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	VID (SD)
Gyvų gimusių naujagimių skaičius	28069	28787	28821	27235	27065	25531	23500	23287	21809	19797	25390,10 (3141,44)
Rh D (–) gimdyvių skaičius	4963	5090	5096	4815	4785	4514	4155	4152	3865	3456	4488,96 (560,68)

4 lentelė. Apskaičiuotas Rh D (–) gimdyvių skaičius Vilniaus PC 2014–2020 m.

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	VID (SD)
Gyvų gimusių naujagimių skaičius	12250	12530	12644	12067	11528	10737	10258	10240	9437	8410	11010,01 (1428,71)
Rh D (–) gimdyvių skaičius	2118	2166	2186	2086	1993	1856	1774	1797	1667	1402	1904,66 (252,63)

5 lentelė. Apskaičiuotas Rh D (–) gimdyvių skaičius Kauno PC 2014–2020 m.

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	VID (SD)
Gyvų gimusių naujagimių skaičius	15819	16366	16123	15162	14631	13949	13142	13047	12372	11387	14199,80 (1696,01)
Rh D (–) gimdyvių skaičius	2841	2939	2896	2723	2628	2505	2360	2355	2198	2054	2549,95 (305,10)

Lentelėse pateikiami ir realūs 2021–2023 m. Rh D (–) gimdyvių skaičiai.

7.2. HEMOLIZINĖS NAUJAGIMIŲ LIGOS DĖL RH D IZOIMUNIZACIJOS PAPLITIMAS LIETUVOJE 2014–2023 M.

7.2.1. Nacionalinė analizė

Per dešimtmetį Lietuvoje buvo užfiksuoti 360 hemolizinės naujagimių ligos dėl Rh D izoimunizacijos (TLK P55.0) atvejų, o vidutinis metinis atvejų skaičius sudarė 36,00 (SD = 9,02; 95 % PI: 29,55–42,45). HNL atvejų skaičius, tenkantis 10 000 gyvų gimusių naujagimių, siekė 14,70 (SD = 4,02; 95 % PI: 11,68–17,31), o 1000 Rh D (–) gimdyvių – 8,26 atvejo (SD = 2,21; 95 % PI: 6,56–9,73). Didžiausias atvejų skaičius buvo užfiksuotas 2021 m., kai atvejai išaugo iki 49 (21,04 atvejo 10 000 gyvų gimusių naujagimių), o mažiausias – 25 atvejai (8,65 atvejo 10 000 gyvų naujagimių) 2015 m. (6 lentelė).

6 lentelė. Diagnozuoti HNL atvejai ir apskaičiuoti sergamumo rodikliai Lietuvoje 2014–2023 m.

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	VID (SD)
--	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	----------

HNL atvejų skaičius	47	25	26	42	44	27	36	49	30	34	36,00 (9,02)
HNL atvejų skaičius 10000 gyvų gimusių naujagimių	16,74	8,65	9,04	15,42	16,82	10,94	15,38	21,04	13,76	17,17	14,70 (4,02)
HNL atvejų skaičius 1000 Rh D (–) gimdyvių	9,47	4,91	5,1	8,72	9,2	5,98	8,66	11,8	7,76	9,84	8,26 (2,21)

Tiesinės regresijos analizė parodė, kad per 2014–2023 m. Laikotarpį HNL atvejų skaičius Lietuvoje iš esmės nekito, metinis pokytis sudarė –0,01 atvejo ($p = 0,9911$; $r = -0,004$). Nors apskaičiuoti rodikliai rodė nedidelį didėjimą (+0,55 atvejo 10 000 gyvų gimusių naujagimių ($p = 0,2369$) ir +0,28 atvejo 1000 Rh D (–) gimdyvių ($p = 0,2793$)), šie skirtumai buvo statistiškai nereikšmingi (7 lentelė).

7 lentelė. Diagnozuotų HNL atvejų ir apskaičiuotų sergamumo rodiklių pokyčiai Lietuvoje 2014–2023 m.

Analizuotas kintamasis	Metinis pokytis (atv. per metus)	p reikšmė	Koreliacijos koeficientas (r)
HNL atvejų skaičius	-0,01	0,9911	-0,004
HNL atvejų skaičius 10000 gyvų gimusių naujagimių	+0,55	0,2369	0,437
HNL atvejų skaičius 1000 Rh D (–) gimdyvių	+0,28	0,2013	0,2793

Šie rezultatai parodo, kad nacionaliniu lygmeniu HNL dažnio dinamika per dešimtmetį išliko stabili, o epizodiniai metiniai šuoliai greičiausiai atspindi laikino pobūdžio veiksnius, o ne ilgalaikę epidemiologinę tendenciją.

7.2.2. Vilniaus perinatologijos centras

Vilniaus perinatologijos centre per 2014–2023 m. fiksuoti 285 HNL atvejai (metinis vidurkis – 28,50; SD = 9,52; 95 % PI: 21,69 – 35,31). Atvejų skaičius 10 000 gyvų gimusių naujagimių sudarė vidutiniškai 26,50 (SD = 9,83; 95 % PI: 19,47 – 33,53), o tarp Rh D (–) gimdyvių – 15,32 atvejo 1 000 Rh D (–) gimdyvių (SD = 5,63; 95 % PI: 11,29 – 19,35) (8 lentelė), beveik dvigubai daugiau nei nacionalinis vidurkis.

8 lentelė. Diagnozuoti HNL atvejai ir apskaičiuoti sergamumo rodikliai Vilniaus PC 2014–2023 m.

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	VID (SD)
HNL atvejų skaičius	31	16	19	31	38	20	30	48	26	26	28,50 (9,52)
HNL atvejų skaičius 10000 gyvų gimusių naujagimių	25,31	12,77	15,03	25,69	32,96	18,63	29,25	46,88	27,55	30,92	26,50 (9,83)
HNL atvejų skaičius 1000 Rh D (–) gimdyvių	14,64	7,39	8,69	14,86	19,07	10,78	16,91	26,71	15,6	18,54	15,32 (5,63)

Reikšmingų pokyčių per laikotarpį nenustatyta: metinis atvejų skaičiaus didėjimas siekė +0,9 atvejo ($p = 0,4213$), o apskaičiuotų rodiklių didėjimas taip pat buvo statistiškai nereikšmingas, nors reikšmės artėjo prie reikšmingumo ribos ($p = 0,0801$ ir $p = 0,0771$) (9 lentelė).

9 lentelė. Diagnozuotų HNL atvejų ir apskaičiuotų sergamumo rodiklių pokyčiai Vilniaus PC.

Rodiklis	Metinis pokytis (atv. per metus)	Koreliacija (r)	p reikšmė
HNL atvejų skaičius	+0,9	0,29	0,4213
HNL atvejų skaičius 10000 gyvų gimusių naujagimių	+1,88	0,58	0,0801
HNL atvejų skaičius 1000 Rh D (–) gimdyvių	+1,09	0,59	0,0733

Šie rezultatai leidžia svarstyti apie galimą tendencingą atvejų skaičiaus didėjimą Vilniaus PC, tačiau neleidžia daryti patikimų išvadų apie sisteminius pokyčius.

7.2.3. Kauno perinatologijos centras

Kauno perinatologijos centre iš viso registruoti 75 HNL atvejai (vidurkis – 7,50; SD = 4,03; 95 % PI: 4,62 – 10,38), o apskaičiuoti rodikliai buvo beveik tris kartus mažesni nei nacionaliniu mastu: 5,19 atvejo 10 000 gyvų gimusių naujagimių (SD = 2,53; 95 % PI: 3,38 – 7,00) ir 2,89 atvejo 1 000 Rh D (–) gimdyvių (SD = 1,41; 95 % PI: 1,88 – 3,90) (10 lentelė),

10 lentelė. Diagnozuoti HNL atvejai ir apskaičiuoti sergamumo rodikliai Kauno PC 2014-2023 m.

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	VID (SD)
HNL atvejų skaičius	16	9	7	11	6	7	6	1	4	8	7,50 (4,03)
Atvejai 10000 gyvų gimusių naujagimių	10,11	5,5	4,34	7,25	4,1	5,02	4,57	0,77	3,23	7,03	5,19 (2,53)
Atvejai 1000 Rh D (–) gimdyvių	5,63	3,06	2,42	4,04	2,28	2,79	2,54	0,42	1,82	3,89	2,89 (1,41)

Regresinė analizė parodė statistiškai reikšmingą absoliučių atvejų mažėjimą (–0,92 atvejo per metus, $p = 0,0283$; $r = -0,69$), o apskaičiuoti rodikliai taip pat mažėjo, nors reikšmingumo nepasiekė ($p \approx 0,14$) (11 lentelė).

11 lentelė. Diagnozuotų HNL atvejų ir apskaičiuotų sergamumo rodiklių pokyčiai Kauno PC.

Rodiklis	Metinis pokytis (atv. per metus)	Koreliacija (r)	p reikšmė
HNL atvejų skaičius	-0,92	-0,69	0,0283
HNL atvejų skaičius 10000 gyvų gimusių naujagimių	-0,42	-0,5	0,1436
HNL atvejų skaičius 1000 Rh D (–) gimdyvių	-0,23	-0,5	0,1414

Šie rezultatai gali būti paaiškinami nedideliu bendru atvejų skaičiumi bei kasmet svyruojančiu gyvų gimusių naujagimių ir Rh D (–) gimdyvių skaičiumi.

7.2.4. Vilniaus ir Kauno perinatologijos centrų palyginimas

Vilniaus ir Kauno PC duomenų palyginimas nepriklausomų imčių t-testu parodė statistiškai reikšmingus skirtumus. HNL vidurkiai buvo reikšmingai didesni Vilniuje pagal visus rodiklius: absoliučius skaičius ($p < 0,0001$), atvejų skaičių, tenkantį 10000 gyvų gimusių naujagimių ($p = 0,0001$), ir atvejų skaičių 1000 Rh D (–) gimdyvių ($p < 0,0001$) (12 lentelė).

12 lentelė. Vilniaus ir Kauno PC HNL atvejų skaičiaus palyginimas.

Rodiklis	Vilniaus PC	Kauno PC	p reikšmė
HNL atvejų skaičius	38,50	7,5	$< 0,0001$
HNL atvejų skaičius 10000 gyvų gimusių naujagimių	26,50	5,19	0,0001
HNL atvejų skaičius 1000 Rh D (–) gimdyvių	15,32	2,89	$< 0,0001$

Šie skirtumai, tikėtina, atspindi ne tik epidemiologines realijas, bet ir organizacinius sveikatos priežiūros sistemos skirtumus perinatologijos centruose.

7.3. NĖŠČIŲJŲ SENSIBILIZACIJOS DINAMIKA LIETUVOJE 2014–2023 M.

7.3.1. Nacionalinė analizė

Analizuojant sensibilizacijos duomenis Lietuvoje 2014–2023 m., vertinti tiek absoliutūs sensibilizacijos atvejų skaičiai, tiek sensibilizacijos atvejų skaičius 1 000 Rh D (–) gimdyvių. Per dešimtmetį užregistruoti 922 atvejai, o metinis vidurkis sudarė 92,2 (SD = 36,11; 95 % PI: 66,37 – 118,03). Daugiausia atvejų nustatyta 2014 m. ($n = 137$), mažiausiai – 2022 m. ($n = 30$). Sensibilizacijos paplitimas Rh D (–) gimdyvių populiacijoje svyravo nuo 2,76 atvejo 1000 gimdyvių (2014 m.) iki 0,78 atvejo (2022 m.), o vidurkis siekė 2,00 (SD = 0,67; 95 % PI: 1,52 – 2,48). Nors 2023 m. šiek tiek padidėjo iki 0,98, reikšmės išliko gerokai mažesnės nei laikotarpio pradžioje (13 lentelė).

13 lentelė. Nustatytų nėščiųjų sensibilizacijos atvejai bei jų paplitimas tarp Rh D (–) gimdyvių Lietuvoje 2014–2023 m.

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	VID (SD)
Sensibilizacijos atvejų skaičius	137	133	113	85	96	89	96	109	30	34	92,2 (36,11)
Atvejų skaičius 1000 Rh D (–) gimdyvių	2,76	2,61	2,22	1,77	2,01	1,97	2,31	2,63	0,78	0,98	2,00 (0,67)

Tiesinės regresijos analizė parodė nuoseklią ir statistiškai reikšmingą mažėjimo tendenciją. Absoliutus atvejų skaičius mažėjo vidutiniškai po 9,95 atvejo per metus ($r = -0,83$; $p = 0,0027$), o sensibilizacijos paplitimas Rh D (–) gimdyvių populiacijoje – po 0,15 atvejo per metus ($r = -0,69$; $p = 0,0281$) (14 lentelė).

14 lentelė. Sensibilizacijos atvejų skaičiaus bei jų paplitimo tarp Rh D (–) gimdyvių pokyčiai Lietuvoje 2014–2023 m.

Rodiklis	Metinis pokytis (atv. per metus)	Koreliacija (r)	p reikšmė
Sensibilizacijos atvejų skaičius	-9,95	-0,83	0,0027
Atvejų skaičius 1000 Rh D (–) gimdyvių	-0,15	-0,69	0,0281

Šie rezultatai rodo, kad sensibilizacijos dažnio mažėjimas buvo nuoseklus ir sisteminis, o ne atsitiktinių svyravimų pasekmė.

7.3.2. Vilniaus perinatologijos centras

Vilniaus PC per analizės laikotarpį užfiksuoti 230 sensibilizacijos atvejai, vidutiniškai po 23 per metus (SD = 3,56; 95 % PI: 20,45 – 25,55). Didžiausias atvejų skaičius fiksuotas 2018 m. ($n = 28$), o mažiausias – 2016 m. ($n = 18$). Sensibilizacijos paplitimas sudarė 12,35 atvejo 1 000 Rh D (–) gimdyvių (SD = 3,00; 95 % PI: 10,20 – 14,50) (15 lentelė). Vilniaus PC fiksuotas sensibilizacijos paplitimas buvo daugiau nei šešis kartus didesnis už šalies vidurkį (13, 15 lentelės).

15 lentelė. Nustatytų nėščiųjų sensibilizacijos atvejai bei jų paplitimas tarp Rh D (–) gimdyvių Vilniaus PC 2014–2023 m.

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	VID (SD)
Sensibilizacijos atvejų skaičius	26	25	18	20	28	21	19	21	26	26	23,00 (3,56)
Atvejų skaičius 1000 Rh D (–) gimdyvių	12,28	11,54	8,23	9,59	14,05	11,31	10,71	11,69	15,6	18,54	12,35 (3,00)

Vilniaus PC absoliutus sensibilizacijos atvejų skaičius nesikeitė statistiškai reikšmingai (pokytis: +0,33 atvejo per metus; $r = 0,15$; $p = 0,6626$). Taip pat nenustatyta reikšmingo

sensibilizacijos paplitimo pokyčio Rh D (–) gimdyvių grupėje, metinis pokytis sudarė +0,63 atvejo per 1 000 Rh D (–) gimdyvių ($r = 0,53$; $p = 0,1225$) (16 lentelė).

16 lentelė. Sensibilizacijos atvejų bei jų paplitimo tarp Rh D (–) gimdyvių pokyčiai 2014–2023 m. Vilniaus PC.

Rodiklis	Metinis pokytis (atv. per metus)	Koreliacija (r)	p reikšmė
Sensibilizacijos atvejų skaičius	+0,33	0,15	0,6626
Atvejų skaičius 1000 Rh D (–) gimdyvių	+0,63	0,53	0,1225

Nors kai kuriais metais fiksuoti svyravimai, duomenys rodo, kad per dešimtmetį sensibilizacijos dažnis Vilniaus PC iš esmės išliko stabilus.

7.3.3. Kauno perinatologijos centras

Tirtu laikotarpiu Kauno perinatologijos centre fiksuoti 695 sensibilizacijos atvejai, vidutiniškai po 69,50 atvejo per metus (SD = 37,04; 95 % PI: 43,00 – 95,99). Didžiausias atvejų skaičius fiksuotas 2014 m. ($n = 111$), o mažiausias – 2022 m. ($n = 4$). Duomenų pasiskirstymas buvo nevienalytis – sensibilizacijos atvejai 1000 Rh D (–) gimdyvių neatitiko normalaus pasiskirstymo, todėl šiems duomenims buvo apskaičiuota mediana (Me = 29,89) ir interkvartilinis skirtumas (IKS = 11,11) (17 lentelė).

17 lentelė. Nustatytų nėščiųjų sensibilizacijos atvejai bei jų paplitimas tarp Rh D (–) gimdyvių Kauno PC 2014–2023 m.

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	VID (SD)
Sensibilizacijos atvejų skaičius	111	108	95	65	71	68	77	88	4	8	69,50 (37,04)
Atvejų skaičius 1000 Rh D (–) gimdyvių	39,07	36,75	32,8	23,9	27,02	27,15	32,63	37,37	1,82	3,89	29,89 (11,11)*

*Mediana ir interkvartilinis skirtumas (*Shapiro–Wilk* testas, $p < 0,05$).

Kauno PC duomenys atskleidė reikšmingą sensibilizacijos atvejų mažėjimą - absoliutus atvejų skaičius kasmet mažėjo vidutiniškai po 8,50 atvejo ($r = -0,80$; $p = 0,0050$). Kauno PC Rh D (–) nėščiųjų sensibilizacijos paplitimas taip pat mažėjo, tačiau duomenys neatitiko normalumo prielaidos. Dėl to buvo taikyta *Spearman* koreliacijos analizė, kuri parodė nereikšmingą mažėjimo tendenciją ($\rho = -0,61$; $p = 0,0600$) (18 lentelė).

18 lentelė. Sensibilizacijos atvejų Kauno PC skaičiaus bei jų paplitimo tarp Rh D (–) gimdyvių pokytis 2014–2023 m.

Rodiklis	Metinis pokytis (atv. per metus)	Koreliacija (r) / koeficientas (ρ)	p reikšmė
Sensibilizacijos atvejų skaičius	-8,50	-0,80	0,0050
Atvejų skaičius 1000 Rh D (–) gimdyvių**	-	-0,61	0,0600

** Rodikliui taikyta *Spearman* koreliacijos analizė (*Shapiro–Wilk* testas, $p < 0,05$).

Reikšmingas sensibilizacijos atvejų skaičiaus mažėjimas Kauno perinatologijos centre gali būti siejamas su tuo, kad analizės laikotarpio pradžioje centre fiksuotas ypač aukštas sensibilizacijos atvejų skaičius, kas sudarė prielaidas reikšmingam kritimui vėlesniais metais.

7.3.4. Vilniaus ir Kauno perinatologijos centrų palyginimas

Siekiant įvertinti, ar 2014–2023 m. sensibilizacijos rodikliai Vilniaus ir Kauno perinatologijos centruose reikšmingai skyrėsi, buvo atliktas statistinis centrų rodmenų palyginimas. Kadangi Kauno duomenys neatitiko normalumo prielaidų ($p < 0,05$), buvo taikytas neparametrinis *Mann–Whitney U* testas. Gauti rezultatai atskleidė, kad tiek absoliutus sensibilizacijos atvejų skaičius, tiek sensibilizacijos atvejų skaičius 1 000 Rh D (–) gimdyvių reikšmingai skyrėsi tarp centrų. Kaune fiksuotas gerokai didesnis sensibilizacijos lygis nei Vilniuje, tiek pagal absoliutų atvejų skaičių ($p = 0,025$), tiek pagal paplitimo rodiklį ($p = 0,0257$) (19 lentelė).

19 lentelė. Vilniaus ir Kauno PC sensibilizacijos atvejų ir paplitimo tarp Rh D (–) gimyvių palyginimas.

Rodiklis	Vilniaus PC	Kauno PC	p reikšmė
Sensibilizacijos atvejų skaičius	23,00 (3,56)	69,50 (37,04)	0,0255
Atvejų skaičius 1000 Rh D (–) gimdyvių	12,35 (3,00)	26,24 (13,27)	0,0257

Šie skirtumai gali būti susiję su skirtinga perinatologijos centrų sensibilizacijos diagnostikos praktika, duomenų registravimo kokybe ar imunoprofilaktikos taikymo organizavimu.

7.4. ANTI-D IMUNOPROFILAKTIKOS TAIKymo APRĖPTIS LIETUVOJE

7.4.1. Nacionalinė analizė

Tyrimo metu vertintas IP taikymas Lietuvoje bei Vilniaus ir Kauno perinatologijos centruose 2014–2023 m. laikotarpiu, analizuojant antenatalinę ir postnatalinę imunoprofilaktiką gavusių gimdyvių skaičių bei IP aprėptį.

Lietuvos mastu Rh D (–) gimdyvėms skirtos IP duomenys rodo teigiamas didėjimo tendencijas. Antenatalinę imunoprofilaktiką kasmet vidutiniškai gavo 2531,8 gimdyvės ($SD = 259,34$; 95 % PI: 2346,3 – 2717,3), o IP aprėptis siekė 57,53 % visų Rh D (–) gimdyvių ($SD = 11,35$; 95 % PI: 49,41 % – 65,65 %) (20 lentelė). Nors antenatalinę IP gavusių gimdyvių skaičius kasmet didėjo vidutiniškai po 41,16 atvejo, šis pokytis nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,1598$). Tačiau aprėptis augo reikšmingai, vidutiniškai +3,32 procentinio punkto per metus ($p = 0,0007$) (21 lentelė).

20 lentelė. Imunoprofilaktikos taikymas Rh D (–) gimdyvėms Lietuvoje 2014–2023 m.

Metai	Bendras Rh D (–) gimdyvių skaičius	Antenatalinė IP		Postnatalinė IP	
		Gimdyvės, gavusios IP	Aprėptis, %	Gimdyvės, gavusios IP	Aprėptis, %
2014	4963	2241	45,16	791	15,94
2015	5090	2205	43,32	834	16,39
2016	5096	2321	45,55	990	19,43
2017	4815	2903	60,29	1002	20,81
2018	4785	2735	57,16	1145	23,93
2019	4514	2612	57,87	1333	29,53
2020	4155	2330	56,08	1258	30,28
2021	4152	2772	66,76	1498	36,08
2022	3865	2404	62,20	1668	43,16
2023	3456	2795	80,87	1562	45,20
VID (SD)	4489,10 (560,80)	2531,80 (259,34)	57,53 (11,35)	1208,10 (306,75)	28,08 (10,65)

Vidutinis metinis Rh D (–) gimdyvių, gavusių postnatalinę imunoprofilaktiką Lietuvoje, skaičius sudarė 1208,1 (SD = 306,75; 95 % PI: 988,7 – 1427,5), o vidutinė postnatalinės IP aprėptis – 28,08 % visų Rh D (–) gimdyvių (SD = 10,65; 95 % PI: 20,46 % – 35,70 %) (20 lentelė). Tiek absoliučių postnatalinės IP skaičių didėjimas (+98,62 gimdyvės per metus), tiek aprėpties didėjimas (+3,44 procentinio punkto per metus) buvo statistiškai reikšmingi, su labai stipriais koreliaciniais ryšiais ($r = 0,97$ ir $r = 0,98$ atitinkamai, $p < 0,00001$) (21 lentelė).

21 lentelė. Imunoprofilaktikos taikymo Lietuvoje 2014–2023 m. pokyčiai.

Rodiklis	Metinis pokytis (Rh D (–) gimdyvių per metus)	Koreliacija (r)	p reikšmė
Antenatalinė IP (abs. sk.)	41,16	0,48	0,1598
Antenatalinė IP (%)	3,32	0,89	0,0007
Postnatalinė IP (abs. sk.)	98,62	0,97	< 0,00001
Postnatalinė IP (%)	3,44	0,98	< 0,00001

Nors nacionaliniu mastu ir antenatalinės, ir postnatalinės IP aprėptis per dešimtmetį didėjo, postnatalinės IP aprėpties didėjimas buvo spartesnis ir statistiškai reikšmingesnis, kas gali rodyti geresnį jos įgyvendinimo praktikoje prieinamumą bei aiškesnį IP skyrimo algoritmą po gimdymo

7.4.2. Vilniaus perinatologijos centras

Vilniaus perinatologijos centre 2014–2023 m. antenatalinę imunoprofilaktiką vidutiniškai kasmet gavo 1168,6 Rh D (–) gimdyvių (SD = 115,12; 95 % PI: 1086,2 – 1250,9), o aprėptis siekė 62,50 % visų Rh D (–) gimdyvių (SD = 11,04; 95 % PI: 54,60 % – 70,40 %) (22 lentelė). Nors absoliutus gavusiųjų skaičius per laikotarpį didėjo vidutiniškai po +11,27 moterų per metus, šis pokytis nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,4055$). Vis dėlto procentinė aprėptis augo reikšmingai, vidutiniškai po +3,28 procentinio punkto per metus ($p = 0,00041$) (23 lentelė). Postnatalinė imunoprofilaktika Vilniuje taip pat rodė didėjimo tendenciją: vidutiniškai ją gavo 645,8 moterys per

metus (SD = 186,08; 95 % PI: 512,7 – 778,9), o vidutinė aprėptis siekė 35,40 % visų Rh D (–) gimdyvių (SD = 13,73; 95 % PI: 25,58 % – 45,22 %). Tiek absoliutus gavusiųjų skaičiaus didėjimas (+53,87 per metus), tiek aprėpties didėjimas (+4,37 procentinio punkto per metus) buvo statistiškai reikšmingi (atitinkamai $p = 0,00088$ ir $p < 0,00001$) (22, 23 lentelės).

22 lentelė. Imunoprofilaktikos taikymas Rh D (–) gimdyvėms Vilniaus PC 2014-2023 m.

Metai	Bendras Rh D (–) gimdyvių skaičius	Antenatalinė IP		Postnatalinė IP	
		Gimdyvės, gavusios IP	Aprėptis, %	Gimdyvės, gavusios IP	Aprėptis, %
2014	2118	1052	49,67	378	17,85
2015	2166	1021	47,13	395	18,23
2016	2186	1115	51,00	539	24,66
2017	2086	1332	63,84	536	25,69
2018	1993	1272	63,82	587	29,45
2019	1856	1221	65,77	786	42,34
2020	1774	1061	59,82	780	43,98
2021	1797	1334	74,23	941	52,37
2022	1667	1129	67,73	765	45,89
2023	1402	1149	81,95	751	53,57
VID (SD)	1904,50 (252,51)	1168,60 (115,12)	62,50 (11,04)	645,80 (186,08)	35,40 (13,73)

23 lentelė. Imunoprofilaktikos taikymo Vilniaus PC 2014-2023 m. pokyčiai.

Rodiklis	Metinis pokytis (Rh D (–) gimdyvių per metus)	Koreliacija (r)	p reikšmė
Antenatalinė IP (abs. sk.)	11,27	0,30	0,40554
Antenatalinė IP (%)	3,28	0,90	0,00041
Postnatalinė IP (abs. sk.)	53,87	0,88	0,00088
Postnatalinė IP (%)	4,37	0,96	< 0,00001

Lyginant su nacionaliniais duomenimis, Vilniaus perinatologijos centre antenatalinės ir postnatalinės IP aprėptis buvo reikšmingai didesnė, o taikymo tendencijos – stabilesnės.

7.4.3. Kauno perinatologijos centras

Kauno perinatologijos centre antenatalinės IP taikymo lygis buvo didesnis nei Vilniuje – 1363,2 dozės per metus (SD = 164,42; 95 % PI: 1245,6 – 1480,8), tačiau procentinė aprėptis buvo žemesnė – 54,58 % visų Rh D (–) gimdyvių (SD = 11,79; 95 % PI: 46,15 % – 63,01) (24 lentelė). Absoliutus metinis didėjimas siekė +29,89 gimdyvių, tačiau šis pokytis buvo statistiškai nereikšmingas ($p = 0,09922$), o aprėptis augo statistiškai reikšmingai – vidutiniškai po +3,35 procentinio punkto per metus ($p = 0,00138$) (25 lentelė). Kadangi postnatalinės IP duomenys neatitiko normalumo kriterijų, analizei taikyti neparametriniai metodai. Apskaičiuota vidutinė taikymo mediana siekė 512,5 gimdyvės per metus (IQS = 103,00), o aprėpties mediana – 20,76 % (24 lentelė).

24 lentelė. Imunoprofilaktikos taikymas Rh D (–) gimdyvėms Kauno PC 2014–2023 m.

Metai	Bendras Rh D (–) gimdyvių skaičius	Antenatalinė IP		Postnatalinė IP	
		Gimdyvės, gavusios IP	Aprėptis, %	Abs. sk.	Proc. dalis
2014	2840	1189	41,87	413	14,54
2015	2938	1184	40,30	439	14,94
2016	2894	1206	41,67	451	15,58
2017	2722	1571	57,72	466	17,12
2018	2626	1463	55,71	558	21,25
2019	2504	1391	55,55	547	21,85
2020	2359	1269	53,79	478	20,26
2021	2355	1438	61,06	557	23,65
2022	2198	1275	58,01	903	41,08
2023	2054	1646	80,14	811	39,48
VID (SD)	2549,00 (304,57)	1363,20 (164,42)	54,58 (11,78)	512,50 (103,00)*	20,76 (7,24)*

*Mediana ir interkvartilinis skirtumas (*Shapiro–Wilk* testas, $p < 0,05$).

Spearman koreliacijos analizė parodė stiprią reikšmingą postnatalinės IP taikymo didėjimo tendenciją ir absoliučiais skaičiais, ir aprėptimi ($\rho = 0,90$; $p = 0,00034$ ir $\rho = 0,95$; $p = 0,00002$) (26 lentelė).

25 lentelė. Antenatalinės imunoprofilaktikos taikymo Kauno PC 2014–2023 m. pokyčiai.

Rodiklis	Metinis pokytis (Rh D (–) gimdyvių per metus)	Koreliacija (r)	p reikšmė
Antenatalinė IP (abs. sk.)	+29,89	0,55041	0,09922
Antenatalinė IP (%)	+3,35	0,87959	0,00138

26 lentelė. Postnatalinės imunoprofilaktikos taikymo Kauno PC 2014–2023 m. pokyčiai.

Rodiklis	Koreliacijos koeficientas (ρ)	p reikšmė
Postnatalinė IP (abs. sk.)	0,90	0,00034
Postnatalinė IP (%)	0,95	0,00002

Kauno PC duomenys atskleidė nuoseklias antenatalinės ir postnatalinės IP taikymo didėjimo tendencijas, tačiau procentinė aprėptis, ypač postnatalinės IP, išliko santykinai žema, rodydama galimus iššūkius profilaktikos įgyvendinime.

7.4.4. Vilniaus ir Kauno perinatologijos centrų palyginimas

Vilniaus ir Kauno PC duomenų palyginimas atskleidė, kad Kauno perinatologijos centre antenatalinė imunoprofilaktika absoliučiais skaičiais buvo taikyta daugiau gimdyvių, tačiau procentinė aprėptis tarp centrų statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,1054$) (27 lentelė).

27 lentelė. Antenatalinės imunoprofilaktikos taikymo 2014–2023 m. Vilniaus ir Kauno PC palyginimas.

Rodiklis	Vilniaus PC VID (SD)	Kauno PC VID (SD)	t reikšmė	p reikšmė
Antenatalinė IP (abs. sk.)	1168,60 (115,12)	1363,20 (164,42)	2,78	0,0126
Antenatalinė IP (%)	65,50 (11,04)	54,58 (11,79)	-1,70	0,1054

Vilniaus PC fiksuota žymiai aukštesnė postnatalinės IP aprėptis ($p = 0,01726$), nors absoliutus dozių skaičius nesiskyrė reikšmingai (28 lentelė).

28 lentelė. Postnatalinės imunoprofilaktikos taikymo 2014–2023 m. Vilniaus ir Kauno PC palyginimas.

Rodiklis	Vilniaus PC mediana (IKS)	Kauno PC mediana (IKS)	U statistika	p reikšmė
Postnatalinė IP (abs. Sk.)	669,00 (239,50)	512,50 (103,00)	40,00	0,47268
Postnatalinė IP (%)	35,90 (13,73)	20,76 (7,24)	18,00	0,01726

Šie skirtumai, tikėtina, atspindi sveikatos paslaugų organizavimo ir imunoprofilaktikos procesų įgyvendinimo ypatumus perinatologijos centruose.

8. REZULTATŲ APTARIMAS

Šiame tyrime nustatyta, kad hemolizinės naujagimių ligos atvejų skaičius Lietuvoje 2014–2023 m. laikotarpiu reikšmingai nekito. Remiantis ankstesniais duomenimis, 2001–2008 m. laikotarpiu Rh D sukelta hemolizinė liga Lietuvoje sudarė nuo 27 iki 21 atvejo 10 000 gyvų gimusiųjų (72). Šis rodiklis yra reikšmingai didesnis nei dabartiniai 2014–2023 m. laikotarpio rezultatai, kai nustatytas vidutinis nacionalinis ligos paplitimas siekė 14,7 atvejo 10 000 gyvų gimusių naujagimių. Šie pokyčiai iliustruoja reikšmingą sergamumo mažėjimą, kuris, tikėtina, atspindi imunoprofilaktikos taikymo plėtrą ir perinatalinės priežiūros tobulėjimą per pastaruosius du dešimtmečius.

Lyginant su kitomis didelių pajamų valstybėmis, Lietuvoje 2014–2023 m. hemolizinės naujagimių ligos dėl Rh D izoimunizacijos paplitimas buvo didesnis nei Jungtinėse Amerikos Valstijose (4,4–9,9 atvejo 10 000 gyvų gimusių naujagimių) ar Izraelyje (1,1 atvejo 10 000 gyvų gimusių naujagimių) (73,74). Tačiau per tą patį laikotarpį Lietuvoje, priešingai nei valstybėse, su kuriomis lyginama, nebuvo užregistruota nė vieno vaisiaus vandenės ar branduolių geltos atvejo, taip pat nefiksuota nei vieno negyvagimio dėl hemolizinės naujagimio ligos ar jos komplikacijų. Tai galima laikyti reikšmingu perinatalinės priežiūros pasiekimu. Ši situacija atitinka tarptautines tendencijas – Nyderlanduose 1987–2016 m. laikotarpiu vaisiaus vandenės paplitimas sumažėjo nuo 39 % iki 6 %, o sunki vandenė – nuo 18 % iki 0,9 %, ką lėmė efektyvi antikūnų patikra ir gydymas (45). Panašių rezultatų stebėjimas Lietuvoje galimai atspindi panašias priežiūros sistemos pažangos kryptis.

Nepaisant stabilaus sergamumo nacionaliniu mastu, regioniniu lygmeniu stebėtos skirtingos tendencijos: Vilniaus perinatologijos centre hemolizinės naujagimių ligos atvejų skaičius didėjo, o Kauno centre – reikšmingai mažėjo. Higienos instituto leidiniuose (2021–2023 m.) pažymėti duomenų neatitikimai tarp imunoprofilaktikos taikymo, sensibilizacijos ir hemolizinės naujagimių ligos diagnozių skirtinguose stacionaruose gali būti susiję su dokumentacijos netikslumais arba metodikų nesilaikymu (71).

Nėščiųjų sensibilizacijos atvejų analizė atskleidė reikšmingą sensibilizacijos mažėjimą nacionaliniu mastu. Tai yra itin svarbu, žinant, kad nuo 2017 m. Lietuvoje pradėta registruoti ne tik anti-D, bet ir kitų eritrocitų antigenų sukelta izoimuninė sensibilizacija. Taigi, bendra sensibilizacijos mažėjimo tendencija rodo, kad imunoprofilaktikos plėtra galėjo nusverti registracijos plėtros poveikį. Regioniniu lygmeniu tendencijos išsiskyrė – Vilniaus perinatologijos centre ir bendras sensibilizacijos atvejų skaičius, ir atvejų skaičius 1000 Rh D neigiamų gimdyvių išliko stabilūs, o Kauno perinatologijos centre fiksuotas reikšmingas bendro sensibilizacijos atvejų skaičiaus mažėjimas. Vertinant sensibilizacijos atvejų pokyčių skirtumus tarp perinatologijos centrų, būtina atsižvelgti į pradinis rodiklius analizuojamo laikotarpio pradžioje. Kauno perinatologijos centre 2014–2016 m. buvo registruojami žymiai didesni nėščiųjų sensibilizacijos atvejų skaičiai nei Vilniuje, todėl statistiškai reikšmingas mažėjimas šiame centre gali būti nulemtas aukšto pradinio lygmens, kas sudarė prielaidas ryškesnei pokyčių dinamikai. Priešingai, Vilniaus perinatologijos centre pradinis nėščiųjų sensibilizacijos atvejų skaičius buvo mažesnis, todėl pokyčių potencialas buvo ribotas ir rodikliai per laikotarpį išliko stabilūs.

Vis daugiau tarptautinių tyrimų rodo, kad anti-D aloimunizacija nebėra vienintelis reikšmingas sensibilizacijos šaltinis. Tokie antikūnai kaip anti-K, anti-c, anti-E, anti-Fya tampa vis aktualesni klinikinėje praktikoje ir epidemiologijoje. 2022 m. Prancūzijoje atliktame tyrime net 34,7 % sunkių HNL atvejų buvo nulemti ne anti-D, o kitų antigenų, ypač anti-K (75). Lieberman ir kolegos 2020 m. publikuotu tyrimu nustatė, kad net 40 % HNL atvejų Kanadoje buvo susiję su ne Rh D antigenais, o jų eiga – sunkesnė. Šie duomenys leidžia daryti išvadą, kad Lietuvoje taip pat tikslinga pradėti atskirą sensibilizacijos atvejų registraciją pagal konkretų antikūną. Šiuo metu tokie atvejai registruojami bendrai, o tai riboja galimybę tiksliai įvertinti riziką, planuoti profilaktiką ir palyginti rezultatus tarptautiniame kontekste. Sisteminė registracija pagal antikūnus leistų tiksliau nustatyti klinikinius poreikius ir koreguoti imunoprofilaktikos strategiją atitinkamai.

Imunoprofilaktikos taikymo analizė parodė ryškias imunoprofilaktikos plėtros tendencijas tiek antenataliniu, tiek postnataliniu lygmeniu. Vilniaus perinatologijos centre nustatyta reikšmingai didesnė postnatalinės imunoprofilaktikos aprėptis, o Kauno – didesnis absoliutus antenatalinę imunoprofilaktiką gavusių Rh D neigiamų gimdyvių skaičius. Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymą Nr. V-865, anti-D imunoglobulinas turi būti skiriamas nėštumo 28–32

savaite, po invazinių procedūrų ir po gimdymo, jei naujagimis – Rh D (+) (53). Tačiau praktikoje, kai postnatalinės imunoprofilaktikos paskyrimas nukeliamas ir į ambulatorinę grandį, išlieka rizika, kad moteris laiku nesikreips ir profilaktika nebus suteikta. Todėl rekomenduotina, kad imunoprofilaktika būtų skiriama ir suleista dar gimdymo stacionare.

Gauti rezultatai patvirtina, kad Lietuvoje taikytos sisteminės profilaktikos priemonės buvo veiksmingos mažinant sensibilizacijos paplitimą ir didinant imunoprofilaktikos aprėptį. Tolimesnės priemonės turėtų būti nukreiptos į kokybiškesnę duomenų registraciją, diferencijuotą priklausomai nuo antikūnų sensibilizacijos atvejų monitoravimą, savalaikę imunoprofilaktiką ir visuotinių rekomendacijų laikymosi užtikrinimą.

Šio tyrimo privalumu galima įvardinti tai, kad analizei naudoti Higienos instituto duomenys, apimantys visus šalyje registruotus gimdymus ir akušerijos stacionarus, užtikrino duomenų reprezentatyvumą, patikimumą bei pakankamą apimtį statistinei analizei. Papildomai atlikta retrospektyvi Rh D neigiamų gimdyvių skaičiaus rekonstrukcija leido įvertinti sensibilizacijos ir imunoprofilaktikos rodiklius aktualioje rizikos populiacijoje visais analizuojamo laikotarpio metais. Pažymėtina, kad iki šiol Lietuvoje nebuvo atlikta išsamios analizės šia tematika, todėl šis tyrimas reikšmingai papildė mokslinę literatūrą apie hemolizinės naujagimių ligos, nėščiųjų sensibilizacijos ir anti-D imunoprofilaktikos taikymo nacionalines tendencijas.

Nepaisant šio tyrimo privalumų, galima išskirti ir keletą jo trūkumų. Vienas iš svarbių apribojimų, galinčių turėti įtakos rezultatų interpretacijai, yra tai, kad skirtingi stacionarai gali remtis nevienodais diagnostikos kriterijais bei taikyti skirtingas klinikinių situacijų kodavimo praktikas – pavyzdžiui, hemolizinės naujagimio ligos atvejai vienur gali būti užkoduoti kaip pagrindinė diagnozė, kitur – kaip gretutinė. Svarbus metodinis apribojimas taip pat susijęs su Rh D neigiamų gimdyvių skaičiaus rekonstrukcija 2014–2020 m. Nors pasirinkta rekonstrukcijos metodika leido įvertinti rodiklius aktualioje rizikos grupėje, jos pagrįstumas rėmėsi prielaida apie demografinį pastovumą, kuris ne visuomet gali atitikti tikrovę. Be to, duomenys apie sensibilizacijos atvejus buvo pateikti bendrai, neišskiriant anti-D ir kitų imuninių antikūnų, todėl nebuvo galima tiksliai įvertinti būtent Rh D imunoprofilaktikos poveikio. Galiausiai, turima informacija neleisdžia nustatyti klinikinių ar organizacinių veiksnių, galinčių paaiškinti skirtumus tarp Vilniaus ir Kauno perinatologijos centrų.

9. IŠVADOS

1. Hemolizinės naujagimių ligos paplitimas Lietuvoje 2014–2023 m. išliko stabilus. Kauno perinatologijos centre ligos atvejų skaičius reikšmingai mažėjo ($p = 0,0249$), o Vilniaus perinatologijos centre ligos paplitimas buvo penkis kartus didesnis nei Kauno perinatologijos centre ($p < 0,0001$).
2. Nuo 2014 m. iki 2023 m. nėščiųjų sensibilizacijos paplitimas Lietuvoje sumažėjo daugiau nei du kartus – nuo 2,76 iki 0,98 atvejo 1 000 Rh D neigiamų gimdyvių. Kauno perinatologijos centre stebėtas žymus atvejų mažėjimas – nuo daugiau nei 100 iki mažiau nei 10 atvejų per metus, o Vilniaus perinatologijos centre sensibilizacijos dažnis išliko pastovus.
3. Nuo 2014 m. iki 2023 m. imunoprofilaktikos aprėptis Lietuvoje reikšmingai padidėjo: antenatalinės – nuo 45,16 % iki 80,87 %, postnatalinės – nuo 15,94 % iki 45,20 % visų Rh D (–) gimdyvių ($p < 0,001$). Vilniuje sparčiausiai didėjo postnatalinės profilaktikos aprėptis, o Kaune – nuosekliai plėtotą antenatalinę profilaktiką ($p = 0,00138$). Šiuo laikotarpiu negyvagimių ar vaisiau vandenės dėl hemolizinės ligos nustatyta nebuvo, kas rodo profilaktinių priemonių efektyvumą sunkioms ligos komplikacijoms išvengti.

10. REKOMENDACIJOS

1. Sveikatos politikos formuotojams:

A) Duomenų valdymo ir stebėsenos tobulinimui:

- a) Įvesti nuoseklią ir diferencijuotą sensibilizacijos atvejų registraciją pagal konkrečių antikūnų (anti-D, anti-K, anti-c ir kt.).
- b) Užtikrinti, kad Rh D statuso registravimas ir imunoprofilaktikos taikymas būtų tikslus ir privalomas visose akušerines paslaugas teikiančiose sveikatos priežiūros įstaigose.

B) Imunoprofilaktikos prieinamumo ir efektyvumo didinimui:

- a) Gerinti imunoprofilaktikos po gimdymo sklaidą (pvz. sklaidą visuomenėje, ambulatorinėje grandyje, nėščiųjų mokyklėlėse).
- b) Atnaujinti Lietuvos SAM įsakymus pagal naujausias tarptautines gaires, įtraukiant ne tik Rh D, bet ir kitų antigenų sukeltos sensibilizacijos atpažinimą bei valdymą.

2. Sveikatos priežiūros įstaigoms:

A) Kokybės valdymui ir procesų gerinimui:

- a) Diegti vidinius klinikinių auditų mechanizmus, skirtus imunoprofilaktikos aprėpties ir savalaikiškumo vertinimui.

B) Informacijos sklaidai:

- a) Stiprinti nėščiųjų informavimą apie imunoprofilaktikos svarbą, ypač po gimdymo – tai galima įgyvendinti įdiegiant raštiškas atmintines, skaitmeninius įrašus.

3. Klinikinės praktikos specialistams:

A) Diagnostikos tobulinimui:

- a) Įtariant hemolizinę naujagimių ligą vertinti ir dėl kitų antigenų (anti-K, anti-c ir kt.), jei Rh D netapatumas nepasitvirtina.
- b) Nuosekliai ir atsakingai žymėti sensibilizacijos atvejus ir imunoprofilaktikos taikymą medicininėje dokumentacijoje.

B) Gairių atnaujinimui:

- a) Inicijuoti hemolizinės naujagimių ligos diagnostikos ir gydymo gairių atnaujinimą, atsižvelgiant į tarptautinius standartus, kad būtų užtikrintas vienodas diagnostikos kriterijų taikymas ir ankstyvas atpažinimas ne tik Rh D, bet ir kitų antigenų sąlygotais atvejais.

4. Tyrėjams ir akademinei bendruomenei

A) Skatinti tyrimus apie ne Rh D aloimunizacijos paplitimą ir sukeltas kliniškes pasekmes, kad būtų galima geriau planuoti prevenciją ir resursus.

B) Inicijuoti prospektyvinius kohortinius tyrimus, vertinančius imunoprofilaktikos efektyvumą priklausomai nuo įdiegtų protokolų laikymosi.

11. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Gandhi MJ, Strong DM, Whitaker BI, Petrisli E. A brief overview of clinical significance of blood group antibodies. *Immunohematology*. 2018;34(1):4–6.
2. Pegoraro V, Urbinati D, Visser GHA, Di Renzo GC, Zipursky A, Stotler BA, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: A preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235807.
3. Jackson ME, Baker JM. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. *Clin Lab Med*. 2021;41(1):133–51.
4. de Winter DP, Kaminski A, Tjoa ML, Oepkes D. Hemolytic disease of the fetus and newborn: systematic literature review of the antenatal landscape. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):12.
5. Salamat S, Amjadi M, Eskandari F. Identification and management of fetal anemia due to hemolytic disease [internetas]. 2022 [žiūrėta 2024 spalio 22 d.]. Adresas: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/17474086.2022.2138853>
6. Worldwide Initiative for Rh Disease Eradication (WIRhE) [internetas]. [Žiūrėta 2025 gegužės 5d.]. Adresas: <https://wirhe.org/>
7. de Winter DP, Hulzebos C, van 't Oever RM, de Haas M, Verweij E, Lopriore E. History and current standard of postnatal management in hemolytic disease of the fetus and newborn. *Eur J Pediatr*. 2023;182(2):489–500.
8. Das S. Hemolytic disease of the fetus and newborn. In: *Blood Groups* [internetas]. IntechOpen; 2019 [žiūrėta 2025 kovo 6 d.]. Adresas: <https://www.intechopen.com/chapters/67168>
9. Christensen RD, Bahr TM, Ilstrup SJ, Dizon-Townson DS. Alloimmune hemolytic disease of the fetus and newborn: genetics, structure, and function of the commonly involved erythrocyte antigens. *J Perinatol*. 2023;43(12):1459–67.
10. Abels E, Adkins BD, Cedeno K, Booth GS, Allen ES, Stephens LD, et al. Assessing recommendations for determining fetal risk in alloimmunized pregnancies in the United States: Is it time to update a decades-old practice? *Transfus Med Rev*. 2024;38(2):150810.
11. Aitken SL, Tichy EM. RhOD immune globulin products for prevention of alloimmunization during pregnancy. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72(4):267–76.
12. Chauhan AR, Nandanwar YS, Ramaiah A, Yelikar KA, Rashmi MD, Sachan R, et al. A multicenter, randomized, open-label trial comparing the efficacy and safety of monoclonal anti-Rh(D) immunoglobulin with polyclonal anti-Rh(D) immunoglobulin for the prevention of maternal Rh-isoimmunization. *J Obstet Gynecol India*. 2019;69(5):420–5.

13. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. gegužės 14 d. įsakymas Nr. V-810 „Dėl anti-D imunoglobulino, už kurį apmoka Nacionalinis kraujo centras“ [internetas]. [žiūrėta 2024 gruodžio 4 d.]. Adresas: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.246013/iCehCfKGbx>
14. Dhabangi A, Nankunda J, Okaba V, Nakubulwa S, Hume HA, Dzik WH, et al. A cross-sectional study of haemolytic disease of the newborn in Uganda. *Vox Sang.* 2022;117(12):1398–404.
15. Rodrigues MMDO, Mattos D, Almeida S, Fiegenbaum M. Hemolytic disease of the fetus and newborn—a perspective of immunohematology. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2024;S2531137924002955.
16. Ross MB, de Alarcon P. Hemolytic disease of the fetus and newborn.
17. Castleman JS, Kilby MD. Red cell alloimmunization: A 2020 update. *Prenat Diagn.* 2020;40(9):1099–108.
18. Delaney M. A window of opportunity: systems thinking for prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn with transfusion policy. *Br J Haematol.* 2021;195(4):487–9.
19. Gassner C, Castilho L, Chen Q, Clausen FB, Denomme GA, Flegel WA, et al. International Society of Blood Transfusion Working Party on Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology: update on blood group systems. *Vox Sang.* 2022;117(11):1332–44.
20. Zwiers C, Koelewijn JM, Vermij L, van Sambeek J, Oepkes D, de Haas M, et al. ABO incompatibility and RhIG immunoprophylaxis protect against non-D alloimmunization by pregnancy. *Transfusion.* 2018;58(7):1611–7.
21. Christensen RD, Baer VL, MacQueen BC, O’Brien EA, Ilstrup SJ. ABO hemolytic disease of the fetus and newborn: thirteen years of data after implementing a universal bilirubin screening and management program. *J Perinatol.* 2018;38(5):517–25.
22. Papasavva T, Martin P, Legler TJ, Liasides M, Anastasiou G, Christofides A, et al. Prevalence of RhD status and clinical application of non-invasive prenatal determination of fetal RHD in maternal plasma: a 5 year experience in Cyprus. *BMC Res Notes.* 2016;9:198.
23. Ewald DR, Sumner SCJ. Blood type biochemistry and human disease. *WIREs Syst Biol Med.* 2016;8(6):517–35.
24. ACOG Practice Bulletin No. 192: Management of Alloimmunization During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;131(3):e82–90.
25. Blood Type Frequencies by Country including the Rh Factor - Rhesus Negative [internetas]. [žiūrėta 2025 kovo 27 d.]. Adresas: <https://rhesusnegative.net/themission/bloodtypefrequencies/>

26. Krywko DM, Yarrarapu SNS, Shunkwiler SM. Kleihauer Betke Test. In: StatPearls [internetas]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [žiūrėta 2024 lapkričio 7 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430876/>
27. Maier JT, Schalinski E, Schneider W, Gottschalk U, Hellmeyer L. Fetomaternal hemorrhage (FMH), an update: review of literature and an illustrative case. Arch Gynecol Obstet. 2015;292(3):595–602.
28. Prefumo F, Fichera A, Fratelli N, Sartori E. Fetal anemia: Diagnosis and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019;58:2–14.
29. Webb J, Delaney M. Red Blood Cell Alloimmunization in the Pregnant Patient. Transfus Med Rev. 2018;32(4):213–9.
30. Morgan KM, Leeper CM, Yazer MH, Spinella PC, Gaines BA. Resuscitative practices and the use of low-titer group O whole blood in pediatric trauma. J Trauma Acute Care Surg. 2023;94(1S Suppl 1):S29–35.
31. Habets THPM, Vanderlocht J, Straat RJMHE, van Smaalen TC, Bos GMJ, Beckers EA, et al. The development of D antibodies after D-mismatched kidney transplantation in a setting of reduced immunosuppression. Transfusion. 2018;58(1):100–4.
32. ElAnsary M, Hanna MOF, Saadi G, ElShazly M, Fadel FI, Ahmed HA, et al. Passenger lymphocyte syndrome in ABO and Rhesus D minor mismatched liver and kidney transplantation: A prospective analysis. Hum Immunol. 2015;76(6):447–52.
33. Talwar M, Jain A, Sharma RR, Kumar P, Saha SC, Singh L. The spectrum of ABO haemolytic disease of the fetus and newborn in neonates born to group O mothers. Vox Sang. 2022;117(9):1112–20.
34. Wang H, Chen J, Jiang Y. A Case of a Newborn With Blocked RhD Antigen and HDFN. Lab Med. 2017;48(4):381–3.
35. Krog GR, Lorenzen H, Clausen FB, Hansen AT, Donneborg ML, Dziegiel MH. ABO haemolytic disease of the newborn: Improved prediction by novel integration of causative and protective factors in newborn and mother. Vox Sang. 2022;117(3):415–23.
36. Watchko JF. ABO hemolytic disease of the newborn: a need for clarity and consistency in diagnosis. J Perinatol. 2023;43(2):242–7.
37. Naujagimių hemolizinės ligos diagnostika ir gydymas [internetas]. [žiūrėta 2025 vasario 26 d.]. Adresas: https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Programos_ir_projektai/Sveicarijos_parama/Neonatologines_metodikos/Naujagimiu%20hemolizines%20ligos%20diagnostika%20ir%20gydymas.pdf

38. Tormey CA, Hendrickson JE. Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences. *Blood*. 2019;133(17):1821–30.
39. Chen J, Liu F. A case of mild HDFN caused by anti-C, anti-D, and anti-G: Diagnostic strategy and clinical significance of distinguishing anti-G from anti-D and anti-C. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(1):102602.
40. Patris M, Holoye A, Goldman D, De Coninck C, Colard M. Successful management of severe Kell alloimmunization in pregnancy with intravenous immune globulin. *Transfus Apher Sci*. 2024;63(2):103868.
41. Deleers M, Guizani M, Jani J, Hulot M, El Kenz H. A case of severe foetal anaemia due to anti-Kell that could not be detected by the weekly assessment of middle cerebral artery peak systolic velocity. *Transfus Apher Sci*. 2018;57(1):111–3.
42. Heydarchi B, D'Silva DB, Wong H, Goddard-Borger ED, Wicks IP. Fc mutagenesis enhances the functionality of anti-RhD monoclonal antibodies. *Blood Adv*. 2025;9(7):1522–33.
43. Fung-Kee-Fung K, Wong K, Walsh J, Hamel C, Clarke G. Guideline No. 448: Prevention of Rh D Alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can*. 2024;46(4):102449.
44. Parchure DS, Kulkarni SS. Noninvasive Fetal RHD Genotyping from Maternal Plasma.
45. Zwiers C, Oepkes D, Lopriore E, Klumper FJ, de Haas M, van Kamp IL. The near disappearance of fetal hydrops in relation to current state-of-the-art management of red cell alloimmunization. *Prenat Diagn*. 2018;38(12):943–50.
46. Ciesielski R, Mich A, Perkowska K, Kaźmierczak A, Izdebska W, Sornek P, et al. RhD alloimmunization – diagnostics, therapy and prophylaxis. *Qual Sport*. 2024;32:56059.
47. Kent J, Farrell AM, Soothill P. Routine administration of Anti-D: the ethical case for offering pregnant women fetal RHD genotyping and a review of policy and practice. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14(1):87.
48. Guideline summary [internetas]. [žiūrėta 2025 kovo 27 d.]. Adresas: <https://www.blood.gov.au/sites/default/files/documents/2024-07/Guideline%20summary.pdf>
49. Qureshi H, Massey E, Kirwan D, Davies T, Robson S, White J, et al. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfus Med*. 2014;24(1):8–20.
50. McCauley CJ, Morris K, Maguire K. A review of maternal alloimmunisation to Rh D in Northern Ireland. *Transfus Med*. 2017;27(2):132–5.
51. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija. Akušerinė metodika: Rezus izoimunizacija. 2019 [internetas]. [žiūrėta 2025 sausio 23 d.]. Adresas: https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Akus%CC%8Cerine%CC%87%20metodika_Rezus%20izoimunizacija_SAM_2019%2007%202014.pdf

52. Toly-Ndour C, Huguet-Jacquot S, Mailloux A, Delaby H, Canellini G, Olsson ML, et al. Rh disease prevention: the European Perspective. *ISBT Sci Ser.* 2021;16(1):106–18.
53. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija. Dėl Nėščiųjų, gimdyvių ir naujagimių sveikatos priežiūros tvarkos aprašo patvirtinimo ir perinatalinės priežiūros paslaugų teikimo. 2008 [internetas]. [žiūrėta 2025 gegužės 5 d.]. Adresas: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.456692/asr>
54. Abbasi N, Johnson JA, Ryan G. Fetal anemia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(2):145–53.
55. Mari G, Norton ME, Stone J, Berghella V, Sciscione AC, Tate D, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: The fetus at risk for anemia—diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(6):697–710.
56. Castleman J, Gurney L, Kilby M, Morris RK. Identification and management of fetal anaemia: a practical guide. *Obstet Gynaecol.* 2021;23(3):196–205.
57. Delaney M, Matthews DC. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. *Hematology.* 2015;2015(1):146–51.
58. Snowise S, Johnson A. Immune Hydrops Fetalis. In: *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care* [internetas]. Elsevier; 2018. p. 526–32.e1. [žiūrėta 2024 gruodžio 4 d.]. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323445481001236>
59. Younge T, Ottolini K, Al-Kouatly H, Berger S. Hydrops fetalis: Incidence, Etiologies, Management Strategies, and Outcomes. *Res Rep Neonatol.* 2023;13:81–92.
60. Wu W, et al. A single-center experience on exchange transfusion therapy in 123 full-term cases of severe neonatal hyperbilirubinemia in Wuhan [internetas]. [žiūrėta 2024 spalio 23 d.]. Adresas: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/14767058.2020.1844659?needAccess=true>
61. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in neonates: types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: a narrative review article. *Iran J Public Health.* 2016;45(5):558–68.
62. Qian S, Kumar P, Testai FD. Bilirubin encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2022;22(7):343–53.
63. Karimzadeh P, Fallahi M, Kazemian M, Taleghani NT, Nouripour S, Radfar M. Bilirubin induced encephalopathy. *Iran J Child Neurol.* 2020;14(1):7–19.
64. Maurice P, McCallion J, Fitzgibbon M, Barthelmes JN, Karmous W, Hardy EJ, et al. Patient experience and burden of haemolytic disease of the foetus and newborn: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2025;25:114.

65. Pegoraro V, Urbinati D, Visser GHA, Di Renzo GC, Zipursky A, Stotler BA, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: a preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235807.
66. Schimanski B, Kräuchi R, Stettler J, Lejon Crottet S, Niederhauser C, Clausen FB, et al. Fetal RHD screening in RH1 negative pregnant women: experience in Switzerland. *Biomedicines*. 2023;11(10):2646.
67. Sugrue RP, Moise KJ, Federspiel JJ, Abels E, Louie JZ, Chen Z, et al. Maternal red blood cell alloimmunization prevalence in the United States. *Blood Adv*. 2024;8(16):4311–9.
68. Júnior MDC, Sosa SEY, Fernandes M, Do Carmo L, De Oliveira RW, Kanevsky G. Hemolytic disease of the fetus and newborn and Rhesus alloimmunization in Latin American countries: a scoping review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):830.
69. Otomewo L, John-Olabode S, Okunade K, Olorunfemi G, Ajie I. Prevalence of Rhesus C and D alloantibodies among Rhesus-negative women of childbearing age at a tertiary hospital in South-West Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2020;23(12):1759.
70. Hamel C, Esmaeilisaraji L, Thuku M, Michaud A, Sikora L, Fung-Kee-Fung K. Antenatal and postpartum prevention of Rh alloimmunization: a systematic review and GRADE analysis. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238844.
71. Higienos institutas. Gimimų medicininiai duomenys 2014–2023 m. [internetas]. Higienos institutas; 2024 [žiūrėta 2025 m. balandžio 28 d.]. Adresas: <http://www.hi.lt/sveikatos-statistikos-leidiniai/#--gimimu-medicininiai-duomenys>
72. Stonienė D. Veiksnių, įtakančių naujagimių hiperbilirubinemiją, esant ABO antigeniniam netapatumui, vertinimas [daktaro disertacija]. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universitetas; 2010 [žiūrėta 2025 balandžio 6 d.]. Adresas: https://www.lvb.lt/permalink/370LABT_NETWORK/5bfng8/alma9912937801408451
73. Yu D, Ling LE, Krumme AA, Tjoa ML, Moise KJ. Live birth prevalence of hemolytic disease of the fetus and newborn in the United States from 1996 to 2010. *AJOG Glob Rep*. 2023;3(2):100203.
74. Fallach N, Hoshen M, Gazit S, Segal Y, Fitzgibbon M, Karmous W, et al. Hemolytic disease of fetus and newborn course, management and outcomes—an analysis based on the Israeli Maccabi database. In Review. 2024 [žiūrėta 2025-03-28]. Adresas: <https://www.researchsquare.com/article/rs-4640361/v1>.
75. Franchinard L, Maisonneuve E, Friszer S, Toly-Ndour C, Huguet-Jacquot S, Maurice P, et al. Perinatal risk factors associated with severity of haemolytic disease of the foetus and newborn due to Rhc maternal-foetal incompatibility: a retrospective cohort study. *Vox Sang*. 2022;117(4):570–9.