

METODIKA
REZUS IZOIMUNIZACIJA



LIETUVOS IR ŠVEICARIJOS
BENDRADARBIAVIMO PROGRAMA

METODIKOS DALYS

- I. Metodikos aprašas
- II. Metodikos procedūrų aprašas
- III. Metodikos įdiegimo aprašas
- IV. Metodikos audito aprašas
- V. Informacija visuomenei

PARENGĖ

V. Abraitis
A. Arlauskienė
L. Bagušytė
E. Barčaitė
D. Bartkevičienė
T. Biržietis
Ž. Bumbulienė
E. Drejerienė
D. Kačkauskienė
D. Laužikienė
E. Machtejevienė
R. Mačiulevičienė
L. Maleckienė
G. Mečėjus
I. Mockutė
I. Poškienė
D. Ramašauskaitė
L. Rovas
M. Šilkūnas
G. Valkerienė
J. Zakarevičienė

RECENZENTAI

V. Abraitis
L. Bagušytė
E. Barčaitė
A. Bartusevičius
E. Benušienė
T. Biržietis
G. Drašutienė
E. Drejerienė
A. Gaurilčikas
V. Gintautas
K. Jarienė
R. Jonkaitienė
G. Jurkevičienė
M. Kliučinskas
J. Kondrackienė
M. Minkauskienė
I. Mockutė
R. Mačiulevičienė
L. Maleckienė
R. Nadišauskienė
D. Railaitė
K. Rimaitis
D. Simanavičiūtė
R. Tamelienė
A. Vitkauskienė
D. Vėlyvytė
D. Veličkienė
D. Vaitkienė

2014 m. (2019 m. redakcija)

Metodikai pritarė Lietuvos akušerių ginekologų draugija
Lietuvos akušerių sąjunga

2019 metų redakcija

PARENGĖ

V. Abraitis
A. Arlauskienė
L. Bagušytė
E. Bartusevičienė
T. Biržietis
J. Celiešiūtė
M. Francaitė-Daugėlienė
V. Gintautas
K. Jarienė
M. Kliučinskas
D. Laužikienė
G. Naskauskienė
E. Machtejevienė
R. Mačiulevičienė
L. Maleckienė
M. Minkauskienė
D. Ramašauskaitė
K. Rimaitis
M. Šilkūnas
J. Voločovič
J. Zakarevičienė

RECENZENTAI

V. Abraitis
A. Arlauskienė
L. Bagušytė
E. Bartusevičienė
E. Benušienė
G. Domža
G. Drąsutienė
D. Gasiūnaitė
G. Jurkevičienė
M. Kliučinskas
D. Laužikienė
R. Mameniškienė
L. Maleckienė
M. Minkauskienė
V. Mizarienė
R. Nadišauskienė
V. Paliulytė
D. Ramašauskaitė
G. Ramonienė
D. Vaitkienė
R. Vansevičiūtė – Petkevičienė
D. Veličkienė
Ž. Visockienė
J. Voločovič
J. Zakarevičienė
B. Žaliūnas

TURINYS

I. Metodikos aprašas	5
Bendroji dalis	6
Priedai	17
Literatūros sąrašas	23
II. Metodikos procedūrų aprašas	25
III. Metodikos įdiegimo aprašas	27
IV. Metodikos audito aprašas	30
V. Informacija visuomenei	36

METODIKA
REZUS IZOIMUNIZACIJA

I. METODIKOS APRAŠAS

1. BENDROJI DALIS

SAVOKOS IR TERMINAI

Rezus izoimunizacija – tai Rh D neigiamos nėščios moters imunizacija vaisiaus eritrocitų Rh D antigenu.

Vaisiaus transfuzija motinai (VTM) – vaisiaus eritrocitų patekimas į motinos kraujotaką transplacentiniu keliu.

Kleihauer - Betke testas – testas, kuriuo nustatoma, ar motinos kraujyje yra vaisiaus eritrocitų.

Kordocentezė – vaisiaus kraujo paėmimas iš virkštelės, kontroliuojant ultragarsu. Gimdos ertmė punktuojama per priekinę pilvo sieną.

Rezus faktorius – eritrocitų antigenas (agliutinogenas), esantis kai kurių beždžionių ir apie 85 proc. žmonių eritrocituose. Šis faktorius pirmą kartą buvo rastas beždžionių *Macaca rhesus* kraujyje. Žmonės, kurių kraujyje yra Rh faktoriaus, vadinami **rezus teigiamais**, o kurių nėra – **rezus neigiamais**.

Rezus antikūnai – tai anti-D IgG, kurių gali atsirasti rezus D neigiamos nėščiosios kraujyje, jeigu vaisius Rh D teigiamas.

Vaisiaus (naujagimio) anemija – hemoglobino koncentracijos vaisiaus (naujagimio) kraujyje sumažėjimas daugiau nei 2 standartiniais nuokrypiais nuo nustatytos hemoglobino koncentracijos vidurkio atitinkamu nėštumo laiku ar užgimus.

Naujagimio hemolizinė liga (NHL), sąvoką neretai išplečiant iki vaisiaus ir naujagimio hemolizinės ligos – tai naujagimio organizmo sisteminiai pokyčiai dėl imuninės hemolizės.

Santrumpos

VSA – vidurinė smegenų arterija

Vmax – maksimalus kraujotakos greitis sistolės metu

VTM – vaisiaus transfuzija motinai

Rh D (+) – rezus D teigiamas

Rh D (–) – rezus D neigiamas

KPV – kraujo perpylimas vaisiui

NHL – naujagimių hemolizinė liga

BA – blužnies arterija

TA – transabdominalinė amniocentezė

MoM (*Multiples of the Medium*) – santykinis dydis, apskaičiuojamas tiriamojoje grupėje nustatytą reikšmę padalijus iš normogramos medianos pagal atitinkamą nėštumo savaitę, nepriklausantis nuo nėštumo trukmės.

PGR – polimerazės grandininė reakcija

DNR – deoksiribonukleino rūgštis

TV (angl. international unit, IU) – tarptautiniai vienetai

BKT – bendras kraujo tyrimas
Anti-D Ig – anti D imunoglobulinas
BP – biofizinis profilis
Hb – hemoglobinas
KTG – kardiokograma
NST – nestresinis testas
CPO – cezario pjūvio operacija

1. REZUS IZOIMUNIZACIJOS APIBRĖŽIMAS, ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ

Rezus izoimunizacija – tai Rh D neigiamos nėščios moters imunizacija vaisiaus eritrocitų Rh D antigenų.

Rezus neigiamų žmonių dažnis priklauso nuo rasės ir etninės priklausomybės: tarp azijiečių ir Amerikos indėnų yra 1 – 2 proc., baltųjų – 15 – 17 proc., afroamerikiečių – 7 – 8 proc. Izoimunizacija dėl RhD antigeno yra svarbiausia vaisiaus anemijos priežastis, tačiau egzistuoja dar bent 50 galinčių sukelti motinos izoimunizaciją eritrocitinių antigenų, iš kurių dažniausiai pasitaiko ir kliniškai reikšmingi yra C, Kell, Kidd (Jk), Duffy (Fy), c, E antigenai. Dėl šių vaisiaus eritrocitų antigenų įvykusi izoimunizacija yra 10 proc. visų NHL atvejų priežastis.

Rezus D izoimunizacijos galima išvengti tuoj pat po gimdymo rezus D neigiamoms gimdyvėms, pagimdžiusioms rezus D teigiamą naujagimį, į raumenis suleidus anti-D Ig. 1968 metais visuotinai pradėta naudoti antenatalinė anti-D imunoprofilaktika rezus izoimunizacijos riziką sumažino iki 0,2 proc.

Ar žmogus turi Rh D baltymą, nulemta genetiškai. Apie 15 proc. baltosios rasės žmonių neturi Rh D antigeno. Jie yra laikomi rezus neigiamais (Rh D (-)). Jei moteris Rh D neigiama, vaisiaus Rh faktorių lemia tėvas. Priklausomai nuo tėvo genų rinkinio (jo zigotiškumo D antigeno atžvilgiu) vaisius gali būti tiek Rh D teigiamas, tiek neigiamas.

Pagrindinė sąlyga motinos izoimunizacijai vaisiaus eritrocitų antigenais – vaisiaus eritrocitų antigenų patekimas į motinos kraujotaką. Vaisiaus eritrocitai, turintys Rh D antigeną, patenka į motinos kraują ir įjautrina organizmą. Nors vaisiaus ir motinos kraujotakos yra atskiros, tačiau įrodyta, kad vaisiaus eritrocitai per placentos barjerą (transplacentiniu keliu) dažnai patenka į motinos kraujotaką – įvyksta vaisiaus transfuzija motinai (VTM). Nustatyta, kad VTM pasireiškia iki 75 proc. visų nėštumo atvejų. VTM rizika didėja didėjant nėštumo trukmei. Kleihauer- Betke testu (jautrus testas nustatyti, ar yra vaisiaus eritrocitų motinos kraujyje) 0,01 ml vaisiaus eritrocitų nustatoma 3 proc., 12 proc. ir 46 proc. nėščiųjų, atitinkamai I, II ir III nėštumo laikotarpiais ir 64 proc. po gimdymo. Taigi VTM dažniausiai įvyksta trečiuoju nėštumo laikotarpiu ir gimdymo metu atsiskiriant placentai.

1.1. Kai kurios būklės nėštumo metu labai padidina VTM riziką.

- 1.1.1. Persileidimas, nesivystantis nėštumas.
- 1.1.2. Nėštumo nutraukimas.
- 1.1.3. Negimdinis nėštumas.

- 1.1.4. Invazinės procedūros: choriono gaurelių biopsija, amniocentezė, kordocentezė.
- 1.1.5. Kraujavimas nėštumo metu, placentos atšoka.
- 1.1.6. Išorinis vaisiaus apgręžimas.
- 1.1.7. Pilvo trauma, pvz., dėl automobilio saugos diržo.
- 1.1.8. Gimdymas, cezario pjūvio operacija.
- 1.1.9. Placentos atskyrimas ranka.
- 1.1.10. Netapataus pagal Rh D antigeną kraujo perpylimas.

RhD antigenas vaisiaus eritrocitų paviršiuje atsiranda 38-ą nėštumo dieną, todėl teoriškai jau nuo tada įmanoma izoimunizacija. Kai rezus teigiamo vaisiaus eritrocitai patenka į rezus neigiamos motinos kraujotaką, prasideda humoralinio imuniteto reakcija ir B limfocitai ima skirti specifinį anti-D IgM, vėliau – anti-D IgG. Pastarasis yra gana smulkus junginys, todėl gali prasiskverbti per placentos barjerą ir sukelti vaisiaus eritrocitų hemolizę, kurios klinikinė išraiška yra vaisiaus anemija. Specifinio anti-D IgG sintezei reikia laiko, todėl eritrocitų hemolizė absoliučiai daugumai būna tik kito nėštumo metu, kai moteris vėl pastoja ir vaisius būna rezus teigiamas.

2. REZUS IZOIMUNIZACIJOS KLINIKA

- 2.1. Rezus izoimunizuotoms nėščiosioms nebūna jokių specifinių klinikinių požymių.
- 2.2. Organizmo sensibilizacija rezus D antigenui, nedarydama jokio poveikio moters organizmui, išlieka visą gyvenimą.
- 2.3. Kliniškai rezus izoimunizacija pasireiškia vaisiaus ir naujagimio būklės pokyčiais.
 - 2.3.1. Prasidėjus vaisiaus eritrocitų hemolizei, suaktyvėja eritropoezė kaulų čiulpuose, kepenyse, blužnyje ir inkstuose.
 - 2.3.2. Dėl to padidėja kepenys ir blužnis, progresuoja vartų venos baseino hipertenzija, ascitas. Ilgainiui kepenys pažeidžiamos, didėja jų funkcijos nepakankamumas.
 - 2.3.3. Dėl generalizuotos edemos sutrinka širdies funkcija.
 - 2.3.4. Dėl nekonjuguoto bilirubino pertekliaus pažeidžiama centrinė nervų sistema – galvos smegenys tampa edemiškos; bazaliniuose ganglijuose, tarpinėse smegenyse, smegenėlėse, smegenų pilkojoje medžiagoje kaupiasi bilirubino apykaitos produktai, smegenų pjūviuose matomi kaip ryškiai geltona pigmentacija (branduolių gelta).
 - 2.3.5. Vaisiaus ir naujagimio pažeidimo dydis priklauso nuo to, kiek anksti prasideda hemolizė, ir kitų veiksnių:
 - pereinančio placentinį barjerą IgG kiekio, motinos antikūnų poklasio.
 - nėštumo laiko, kai motinos antikūnų titras pasiekia kritinę reikšmę.
 - vaisiaus eritrocitų antigenų, vaisiaus retikuloendotelinės sistemos pajėgumo pašalinti imuninių kompleksų pažeistus eritrocitus.

- naujagimio subrendimo.

3. REZUS IZOIMUNIZACIJOS DIAGNOSTIKA

Rezus izoimunizuotų nėščiųjų diagnostika paremta anamnezės apie buvusius nėštumo atvejus duomenimis, Rh D antigeno ir antikūnų titro nustatymu, vaisiaus būklės vertinimu, neinvaziniais ir invaziniais tyrimo metodais.

3.1. Anamnezė ir antikūnų titras

Jei antikūnų yra, įvertinus anamnezės duomenis, nėščioji priskiriama atitinkamai rezus izoimunizacijos rizikos grupei.

3.1.1. Didelės rizikos grupei nėščioji priskiriama, jeigu:

- dėl rezus izoimunizacijos vaisiui darytas kraujo perpylimas;
- naujagimiui, gimusiam iki 34 nėštumo savaitės, darytas pakeičiamasis kraujo perpylimas;
- vaisius žuvo dėl bendrosios vandenės.

3.1.2. Vidutinės rizikos grupei nėščioji priskiriama, jeigu:

- praeityje dėl rezus izoimunizacijos buvo prieš laiką sužadintas gimdymas;
- naujagimiui, gimusiam po 34 nėštumo savaitės, darytas pakeičiamasis kraujo perpylimas;
- po paskutinio gimdymo buvo nutrauktas nėštumas ar įvyko savaiminis persileidimas, po kurio buvo reikalinga ir nebuvo atlikta imunoprofilaktika.

3.1.3. Mažos rizikos grupei nėščioji priskiriama, jeigu ankstesnių nėštumų metu nebuvo nustatyta rezus izoimunizacija ir gimė sveiki naujagimiai.

Įvertinus rezus izoimunizacijos riziką ir antikūnų titrą, sprendžiama, nuo kada reikia pradėti stebėti vaisiaus būklę. Labai svarbu nepavėluoti nustatyti prasidėjusią vaisiaus anemiją ir optimaliu laiku sužadinti gimdymą ar pradėti perpilti kraują vaisiui.

3.2. Laboratoriniai tyrimai

3.2.1. Per pirmąjį apsilankymą turi būti nustatyta nėščiosios kraujo grupė ir Rh faktorius [**B**].

3.2.2. Reikia nustatyti tėvo kraujo grupę ir Rh faktorių, jei motina yra Rh(-).

3.2.3. Rh antikūnų nustatymas netiesioginiu Kumbso metodu, kai moters Rh (-), o vyro Rh (+).

3.2.4. Nustačius anti-D antikūnus nėščiosios kraujyje, jei yra galimybė, nustatomas vaisiaus tėvo zigotiškumas. 56 proc. Rh teigiamų vyrų yra heterozigotai D antigeno atžvilgiu. Tokiais atvejais yra 50 proc. tikimybė, kad vaisius yra Rh neigiamas ir nebus pažeistas.

3.2.4.1. Taikant serologinius metodus, tėvo D zigotiškumą buvo galima nustatyti iki 95 proc. tikslumu. Nustatant tėvo DNR lokusą, koduojantį D antigeną, polimerazės grandininės reakcijos metodu (PGR), tikslumas būna 100 proc.

- 3.2.5. Saugiausias vaisiaus kraujo grupės nustatymo metodas – PGR tiriant vaisiaus laisvą DNR motinos kraujyje.
- 3.2.6. Jei nėščioji yra Rh D neigiama, o vaiko tėvas Rh D teigiamas, tiriami anti-D antikūnai ir jų titras motinos veniniame kraujyje.
- 3.2.6.1. Anti-D antikūnų titrą rekomenduojama nustatyti netiesiogine Kumbso reakcija.
- 3.2.6.2. Kritinės anti-D antikūnų titro reikšmės yra 1:8–1:32 (priklauso nuo laboratorijos galimybių), tačiau yra duomenų, kad tol, kol anti-D antikūnų titras nepasiekia kritinės 1:64 reikšmės, vaisiaus pažeidimas ir sunki vaisiaus anemija yra mažai tikėtina.
- 3.2.6.3. Antikūnų titro augimas yra nustatomas, kai vėlesnio tyrimo metu jis padidėja daugiau nei per vieną praskiedimą, pavyzdžiui, jei titras buvo 1:8, o kito tyrimo metu nustatytas 1:32.
- 3.2.6.4. Daugelyje Europos šalių anti-D antikūnų titras išreiškiamas tarptautiniais vienetais mililitre – TV/ml. Nurodoma, kad vidutinės ir sunkios vaisiaus anemijos nėra, jei titras yra mažesnis nei 4 TV/ml, ir būna labai retai, kol titras nepasiekia 10–15 TV/ml.
- 3.2.6.5. Jei rizika rezus izoimunizacijai yra maža ir antikūnų titras yra $\leq 1:8$, rekomenduojama antikūnus tirti kas 4 savaites. Suėjus 24 nėštumo savaitėms, antikūnų titrą patariama nustatinėti kas dvi savaitės, kol jis pasiekia kritinę reikšmę (1:16 ar 1:32 priklausomai nuo laboratorijos galimybių). Po to pradedama nuolat tirti vaisiaus vidurinės smegenų arterijos kraujotaką, o antikūnų titro galima ir nebenustatinėti.
- 3.2.6.6. Nėščiosios, kurioms nėštumas praicityje komplikavosi dėl rezus izoimunizacijos (vaisiaus vandenė, kraujo perpylimas vaisiui, priešlaikinis gimdymas dėl vaisiaus anemijos, pakeičiamasis kraujo perpylimas naujagimiui), vaisiaus vidurinės smegenų arterijos kraujotaką reikia pradėti tirti anksčiau, nuo 16-18 nėštumo savaitės. Šiais atvejais antikūnų titro dažnai galima nebenustatinėti, nes jo reikšmės nenurodo vaisiaus anemijos sunkumo laipsnio.

3.3. Vaisiaus anemijos diagnostika. Jos tikslas – anksti nustatyti vaisiaus pažeidimą rezus izoimunizacijos atvejais, įvertinti, kaip keičiasi vaisiaus būklė, ar progresuoja vaisiaus anemija, ir taip nustatyti optimalų nėštumo užbaigimo ar (retesniais ir sunkesniais atvejais) intrauterinio kraujo perpylimo laiką.

3.3.1. Neinvaziniai vaisiaus anemijos diagnostikos metodai.

3.3.1.1. Geriausias neinvazinis tyrimo metodas vaisiaus anemijai prognozuoti yra vaisiaus kraujotakos tyrimai dopleriu. Dėl anemijos didėja vaisiaus kraujotakos greitis: išsiplėčia periferinės kraujagyslės ir sumažėja kraujo klampumas, todėl padidėja širdies minutinis tūris. Sumažėjus hematokrito rodmenims ir kraujo klampumui, padidėja kraujotakos greitis, kurį tiksliai galima išmatuoti pulsiniu dopleriu. Kol anemijos nėra arba ji lengva, hemodinamika pakinta nedaug, o

tyrimo rezultatų specifiškumas mažas. Didėjant vaisiaus anemijai, padidėjus širdies minutiniam tūriui ir tolydžio mažėjant kraujo klampumui, labai pagreitėja kraujotaka. Tiksliausiai vaisiaus anemija nustatoma matuojant maksimalų sistolinį kraujotakos greitį vidurinėje smegenų arterijoje, t. y. VSA Vmax (žr. 2 priedą) [B]. Informacija apie VSA Vmax kritines reikšmes atitinkamą nėštumo savaitę, ir prognozuojamą vaisiaus anemiją pateikta 3 priede.

VSA Vmax tyrimo tikslumas prognozuojant vidutinę ir sunkią vaisiaus anemiją yra 86 – 100 proc., kai VSA Vmax \geq 1,5 MoM (žr. 4 priedą).

Kai nėštumo trukmė didesnė nei 35 savaitės, vidurinės smegenų arterijos kraujotakos tyrimų reikšmė prognozuojant vaisiaus anemiją mažėja.

Esant kritiškai sunkiai vaisiaus anemijai, prasideda generalizuota vaisiaus vandenė (*hydrops fetus universalis*) ir širdies minutinis tūris nebedidėja, todėl, kai yra generalizuota edema, kraujotakos greičio pokyčiai tampa nereikšmingi.

3.3.1.2. Ultragarso nustatomi vaisiaus organų pokyčiai, kurie atsiranda progresuojant vaisiaus anemijai. Tačiau morfometriniai kriterijai – vaisiaus vandenų indeksas, placentos storis, virkštelės venos skersmuo, galvos ir pilvo apimties santykis, nėra pakankamai tikslūs ir specifiški vaisiaus anemijai prognozuoti. Generalizuota vaisiaus vandenė yra kritiškai sunkios vaisiaus anemijos požymis, bloginantis prognozę vaisiui ir naujagimiui

3.3.1.3. Vaisiaus judesių sumažėja ar jie visai išnyksta, taip pat anemijai būdingas sinusoidinis ritmas kardiogramoje atsiranda tik esant kraštutinai sunkiai būklei, todėl šių požymių diagnostinė reikšmė yra maža.

3.3.2. Invaziniai vaisiaus būklės vertinimo metodai.

3.3.2.1. Kordocentezė.

Kordocentezės metu paimto vaisiaus kraujo hemoglobino koncentracija nustatoma 100 proc. tikslumu. Be to, atlikus kordocentezę, galima įvertinti ne tik vaisiaus hemoglobino kiekį, bet ir kitus svarbius rodiklius – bilirubino koncentraciją, retikulocitų kiekį, kraujo grupę, atlikti tiesioginę Kumbso reakciją, o prireikus – atlikti KPV.

Vaisiaus žūties rizika kordocentezės metu yra nuo 2 proc. (jei nėra vandenės) iki 15 proc. (jei yra vandenė), taigi, kordocentezė, kaip pirmiausiai pasirinktinis vaisiaus anemijos nustatymo metodas, yra per daug pavojinga. Kitos dažniausios kordocentezės komplikacijos yra intraamnioninė infekcija, kraujavimas, priešlaikinis vaisiaus vandenų nutekėjimas, vaisiaus bradikardija. VTM rizika, atliekant kordocentezę, yra 30 – 50 proc.

Kordocentezė rekomenduotina tais atvejais, kai remiantis vaisiaus kraujotakos tyrimais dopleriu, įtariama, kad yra vidutinė ar sunki vaisiaus anemija [B].

4. NĖŠČIOSIOS PRIEŽIŪRA

Rezus izoimunizuotos nėščiosios priežiūros tikslas yra neinvazinių, prirėikus – ir invazinių tyrimų bei gydymo metodų pagalba sumažinti perinatalinį mirtingumą, naujagimių sergamumą. Kiekvienu atveju būtina nustatyti:

- izoimunizacijos sąlygas (motinos ir tėvo rezus faktoriaus neatitikimas, ar, jei yra galimybė – tėvo zigotiškumas Rh D antigeno atžvilgiu, vaisiaus kraujo grupės ir Rh D faktoriaus nustatymas tiriant laisvą vaisiaus DNR motinos kraujyje);
- izoimunizacijos riziką (buvusių nėštumų eiga ir baigtis, vaisiaus transfuzijos motinai (VTM) rizika, anti-D imunoprolaktikos kokybė);
- konstatuoti izoimunizacijos faktą (nustatyti anti-D antikūnų titrą motinos kraujyje ir titro pokyčius);
- neinvaziniais, prirėikus – ir invaziniais metodais nustatyti vaisiaus anemiją, jos sunkumą;
- remiantis turimais duomenimis, nustatyti optimalų nėštumo užbaigimo laiką ar sunkesniais atvejais – kraujo perpylimo vaisiui poreikį.

4.1. Pirmojo apsilankymo sveikatos priežiūros įstaigoje metu visoms nėščiosioms yra nustatoma kraujo grupė ir Rh D faktorius [B].

4.2. Jei nėščioji Rh D neigiama, tirinama, ar jos kraujyje yra anti-D antikūnų (tikrinama, ar moteris jau sensibilizuota). Tyrimas kartojamas, suėjus 27 – 28 nėštumo savaitėms.

4.3. Jei anti-D antikūnų nėra, atliekama imunoprolaktika: į raumenį suleidžiama 1500 TV anti-D imunoglobulino suėjus 28 – 30 nėštumo savaitėms [B]. Po to antikūnai netiriami (žr. 6.2.1. punktą).

4.4. Jei anti-D antikūnų yra ir jų titras $\geq 1:8$, nėščioji turi būti siunčiama išsamiau ištirti į Perinatologijos centrą.

4.4.1. Perinatologijos centre nustatoma rezus izoimunizacijos rizika ir anti-D antikūnų titras, nusprendžiama, nuo kada reikia pradėti vaisiaus kraujotakos tyrimus dopleriu anemijai nustatyti.

4.4.2. Vaisiaus anemija nustatoma matuojant maksimalų sistolinį vidurinės smegenų arterijos kraujotakos greitį.

4.4.2.1. Jeigu rezus izoimunizacijos rizika didelė ir (ar) antikūnų titras $\geq 1:32$, kraujotaka pradedama tirti nuo 16 – 18 nėštumo savaitės.

4.4.2.2. Jei rizika vidutinė ir (ar) antikūnų titras $\leq 1:32$, kraujotakos greitis matuojamas nuo 24 nėštumo savaitės.

4.4.2.3. Jei rizika maža ir (ar) antikūnų titras yra $< 1:32$, kraujotakos greitis vidurinėje smegenų arterijoje pradedamas matuoti nuo 32 nėštumo savaitės.

4.4.2.4. Vaisiaus kraujotakos tyrimai kartojami kas 1 – 2 savaites, atsižvelgiant į vidurinės smegenų arterijos kraujotakos tyrimų rezultatus ir antikūnų titrą.

4.4.2.5. Dėl anemijos vidurinės smegenų arterijos kraujotakos greitis didėja.

4.4.2.6. Pagal VSA Vmax nustatomas vaisiaus anemijos sunkumas ir tolesnė nėščiosios priežiūra (žr. 1 priedą).

- Jei vaisiaus anemijos požymių nėra, nustatytas antikūnų titras yra $\geq 1:32$, VSA Vmax reikia matuoti kas 2 savaites.
- Jei yra lengvos anemijos požymių, nustatytas antikūnų titras yra $\geq 1:64$, VSA Vmax reikia matuoti kas savaitę, kol nebus nustatyta vidutinės ar sunkios vaisiaus anemijos požymių (VSA Vmax $\geq 1,5$ MoM).
- Diagnozavus vidutinę ar sunkią anemiją, kai nėštumas mažesnis nei 34 savaitės, atliekama kordocentezė, ištiriamas kraujas iš virkštelės. Jei nustatoma sunki vaisiaus anemija (Ht ≤ 30), kontroliuojant ultragarsu, per virkštelės veną vaisiui perpilamas atitinkamas kiekis O Rh (-) eritrocitų masės. Jeigu yra indikacijų, kraujo perpylimas gali būti kartojamas kas 1–3 savaites (išgyvenamumas – 90 proc.) [B].
- Kai nėštumas didesnis kaip 34⁺⁰ savaitės ir diagnozuota vidutinė ar sunki vaisiaus anemija, sužadinas gimdymas.
- Jei nėra techninių galimybių atlikti kordocentezę ir yra sunkios anemijos požymių, gliukokortikoidais brandinami vaisiaus plaučiai ir sprendžiama, kaip užbaigti nėštumą.
- Jei vaisiaus vidurinės smegenų arterijos kraujotaka normali, gimdymas sužadinas sulaukus 38 nėštumo savaičių.

4.4.3. Jei antikūnų titras $\leq 1:16$ ir vaisiaus anemijos požymių nėra, nėščioji gali gimdyti nustatytu laiku.

5. GIMDYMO BŪDAS

5.1. Rezus izoimunizuotos nėščiosios turi gimdyti Perinatologijos centre.

5.2. Gimdymo būdas priklauso nuo vaisiaus būklės, nėštumo trukmės, gimdos kaklelio subrendimo ir gimdymų skaičiaus.

5.3. Jei vaisiaus būklė stabili ir nėra kitų cezario pjūvio indikacijų, rekomenduojama gimdyti natūraliu būdu.

5.4. Jei vaisiaus anemija sunki ir yra nepalankių veiksnių gimdyti natūraliai, gali būti rekomenduojama cezario pjūvio operacija.

5.5. Nustatoma naujagimio kraujo grupė, Rh faktorius, atliekamas tiesioginis Kumbso mėginys, Hb, Ht, virkštelės kraujo bilirubinas, BKT. Turi būti atliktas patologinis placentos tyrimas.

6. ANTI-D IMUNOPROFILAKTIKA

Rh izoimunizacijos profilaktika – tai anti-D Ig suleidimas Rh D (-) moterims, siekiant išvengti rezus izoimunizacijos. Dėl to sumažėja Rh izoimunizacijos atveju, naujagimių sergamumas ir mirštamumas nuo naujagimių hemolizinės ligos.

6.1. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. lapkričio 16 d. įsakymu Nr. V - 810 buvo reglamentuota anti-D imunoprofilaktikos tvarka Lietuvoje: Įsakymas pakeistas 2014 m.

vasario 14 d. įsakymu „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. lapkričio 16 d. įsakymo Nr/810 Nr V – 237 „Dėl anti-D imunoglobulino, apmokamo iš privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto skyrimo indikacijų ir atskaitomybės tvarkos aprašo patvirtinimo“ pakeitimo“.

6.1.1. Nėščiosioms, suėjus $28^{+0} - 30^{+6}$ nėštumo savaitėms, jei iki to laiko nerasta antikūnų, į raumenis suleidžiama 300 µg anti-D imunoglobulino. Tai sumažina rezus izoimunizacijos dažnį nuo 2 proc. iki 0,1 proc. Po anti-D Ig suleidimo antikūnų tirti nebereikia.

6.1.2. Imunoprofilaktika atliekama, jei yra rezus izoimunizacijos riziką didinanti būklė (žr. 5 priedą).

6.1.3. Rh D (-) gimdyvėms, kurios pagimdė Rh D (+) naujagimį ir kurioms nėštumo metu nebuvo rasta anti-D antikūnų, suleidžiama 300 µg anti-D Ig ne vėliau kaip per 72 valandas po gimdymo.

6.2. Rezus izoimunizacijos profilaktika yra antenatalinė ir postnatalinė. Prieš ją atliekant, būtina turėti žodinį informuotos pacientės sutikimą.

6.2.1. Antenatalinė anti-D imunoprofilaktika

6.2.1.1. Anti-D Ig suleidžiama Rh D (-) moterims, kurioms nėštumo metu nerasta anti-D antikūnų.

6.2.1.2. Įprastinė antenatalinė anti-D Ig profilaktika – viena arba dvi dozės.

- Dvi dozės suleidžiamos visoms nesensibilizuotoms Rh D (-) moterims suėjus 28 ir 34 nėštumo savaitėms. Skiriama ne mažiau kaip 500 TV anti-D Ig [B].
- Lietuvoje skiriama viena dozė (1250–1500 TV (250–300 µg) anti-D imunoglobulino. Ji į raumenis suleidžiama nėščiosioms $28^{+0} - 30^{+6}$ nėštumo savaitių laikotarpiu.
- Pakankamai įrodymų, kad dviejų dozių imunoprofilaktika tikrai pranašesnė už vienos dozės, nėra. Kokia schema pasirenkama, priklauso nuo šalyje priimto sprendimo. Pavyzdžiui, JAV yra skiriama viena dozė, daugelyje Vakarų Europos šalių, Australijoje – dvi dozės.

6.2.1.3. Jeigu nėštumo metu yra sensibilizacijos riziką didinanti būklė (žr. 6.1.2. punktą ir 5 priedą):

- iki 12 nėštumo savaitės pakanka suleisti 250 TV (50 µg) anti-D Ig. Nebus žalinga suleisti didesnę vaisto dozę, jei ji bus mūsų turimoje ampulėje [D];
- nuo 12 nėštumo savaitės, jei galimybių atlikti Kleihauer- Betke testą nėra, suleidžiama 1250–1500 TV (250–300 µg) anti-D Ig.
- Medikamentiniu ar chirurginiu būdu nutraukus nėštumą, nepriklausomai nuo nėštumo trukmės nesensibilizuotai Rh D (-) moteriai reikia suleisti 1250–1500 TV (250–300 µg) anti-D Ig [D].
- Negimdinio nėštumo atveju nesensibilizuotai Rh D (-) moteriai reikia suleisti 1250–1500 TV (250–300 µg) anti-D Ig [D].
- Įvykus daliniam ar visiškam savaiminiam persileidimui, reikia suleisti anti-D Ig kiekvienai nesensibilizuotai Rh D (-) moteriai. [D].

- Po 12 nėštumo savaičių visoms nesensibilizuotoms Rh D (-) moterims, kurioms kartojasi kraujavimas, kas tris savaites atlikti netiesioginį Kumbso testą ir anti-D Ig suleisti, kai testas yra neigiamas.
- Iki 12 nėštumo savaitės, nors kraujavimas kartojasi, imunoprofilaktika nerekomenduojama.
- Jei kraujavimas gausus ar pasikartojantis arba kartu yra pilvo skausmų, ypač kai artėja 12 nėštumo savaitė (patikslinus UG), reikėtų suleisti anti-D Ig [D].

6.2.2. **Postnatalinė anti-D imunoprofilaktika** skiriama Rh D (-) moterims, pagimdžiusioms Rh D (+) naujagimi. Ji tikslinga tik tuomet, jei Rh izoimunizacija dar neįvyko.

6.2.2.1. Rh D (-) nesensibilizuotai motinai, pagimdžiusiai Rh D (+) naujagimį, po gimdymo per 72 val. suleidžiama 1250–1500 TV (250–300 µg) anti-D Ig [A/B].

6.2.2.2. 125 TV anti-D imunoglobulino neutralizuoja 1 ml į motinos kraujotaką patekusių vaisiaus eritrocitų.

6.2.2.3. Jei skiriama 500 TV (100 µg), reikia iširti, ar vaisiaus kraujo transfuzija motinai nėra >4 ml. Tai patvirtinus, reikia suleisti papildomą anti-D Ig dozę [C].

Absoliučios daugumos VTM atvejų vaisiaus eritrocitų į motinos kraujotaką patenka labai nedaug. Gimdymo metu 99,3 proc. atvejų VTM kiekis neviršija 4 ml. Kai VTM didesnė, gali būti, kad suleisto anti-D Ig neutralizuoti į motinos kraujotaką patekusiems vaisiaus eritrocitams nepakanka. Praktinėse rekomendacijose siūloma atlikti Kleihauer-Betke testą praėjus ne daugiau kaip 2 val. po gimdymo, kai yra daugiau VTM priežasčių: cezario pjūvis, placentos atskyrimas ranka, negyvagimis, daugiavaisis nėštumas, pilvo trauma trečiuoju nėštumo laikotarpiu, dėl neaiškių priežasčių atsiradusi vaisiaus vandenė [D].

6.2.3. Kad imunoprofilaktika būtų kuo sėkmingesnė, anti-D Ig turėtų būti suleistas kuo greičiau po galimos sensibilizacijos, bet būtinai per 72 valandas. Jei tai nebuvo padaryta per 72 valandas, anti-D Ig turėtų būti suleistas bent per 9–10 dienų: tai gali turėti tam tikros apsauginės reikšmės [D].

6.2.4. Vienkartinė imunoprofilaktika neapsaugo nuo izoimunizacijos visam gyvenimui.

6.3. Profilaktika po Rh D (+) kraujo komponentų perpylimo rezus neigiamai pacientei

6.3.1. Netyčia perpylus > 15 ml Rh D (+) kraujo, siūloma suleisti ne mažiau kaip 2500 TV (500 µg) ar 5000 TV (1000 µg) anti-D Ig.

6.3.2. Tikslų anti-D Ig kiekį, kurį reikia suleisti, galima apskaičiuoti remiantis tuo, kad 500 TV neutralizuoja 4 ml vaisiaus eritrocitų [D].

6.3.3. Perpylus Rh D (+) trombocitų masės, 3 vienetais neutralizuoti reikia suleisti 250 TV (50 µg) anti-D Ig.

6.4. Lietuvoje anti-D imunoprofilaktikai vartojamas preparatas Rhesonativ.

6.4.1. Rhesonativ – žmogaus anti-D imunoglobulinas, 625 TV/ml (125 µg), injekcinis tirpalas.

6.4.2. Dažniausiai anti-D Ig yra gerai toleruojamas.

6.4.3. Anti-D Ig motinos kraujyje prisijungia prie vaisiaus eritrocitų membranos paviršiuje esančio D antigeno ir tokiu būdu blokuoja motinos imuninės sistemos atpažinimo reakciją (B limfocitai nebesitransformuoja į gebančias antikūnus gaminti plazmines ląsteles). Anti-D imunoglobulino veikimas nėra visiškai iširtas.

6.4.4. Rhesonativ dozė tarptautiniais vienetais (TV) ir atitinkamai mikrogramais:

- 250 TV – 50 µg;
- 500 TV – 100 µg;
- 1500 TV – 300 µg;

6.4.5. Galimas šalutinis Rhesonativ poveikis.

6.4.5.1. Dūrio vietoje gali būti lokalių reakcijų, tokių kaip skausmas ar padidėjęs jautrumas.

6.4.5.2. Kartais gali būti karščiavimas, bendrasis negalavimas, galvos skausmas, odos reakcijos ir drebulys.

6.4.5.3. Retai būna pykinimas, vėmimas, kraujospūdžio sumažėjimas, dažnas širdies plakimas, būna ir alerginių, kartais sunkių reakcijų, pasireiškiančių dusuliu ir šoku.

6.4.5.4. Anti-D Ig leidžiamas į raumenis, geriausiai į *m. deltoideus* (leidžiant į sėdmenis, dažnai pasiekiami tik poodiniai audiniai, todėl absorbcija gali būti sulėtėjusi).

6.5. Priežastys, dėl kurių anti-D imunoprofilaktika gali būti nepakankama :

- nepakankama Ig dozė;
- imunoprofilaktika atlikta per vėlai;
- nėščioji jau galėjo būti imunizuota, bet antikūnų kiekis buvo per mažas, kad jį nustatytų laboratorija;
- anti-D Ig galėjo būti blogos kokybės.

6.6. Anti-D imunoprofilaktika sumažina nėščiųjų imunizacijos riziką iki 0,1–0,2 proc.

2. PRIEDAI

1 priedas. Režus D neigiamos nėščiosios priežiūros algoritmas

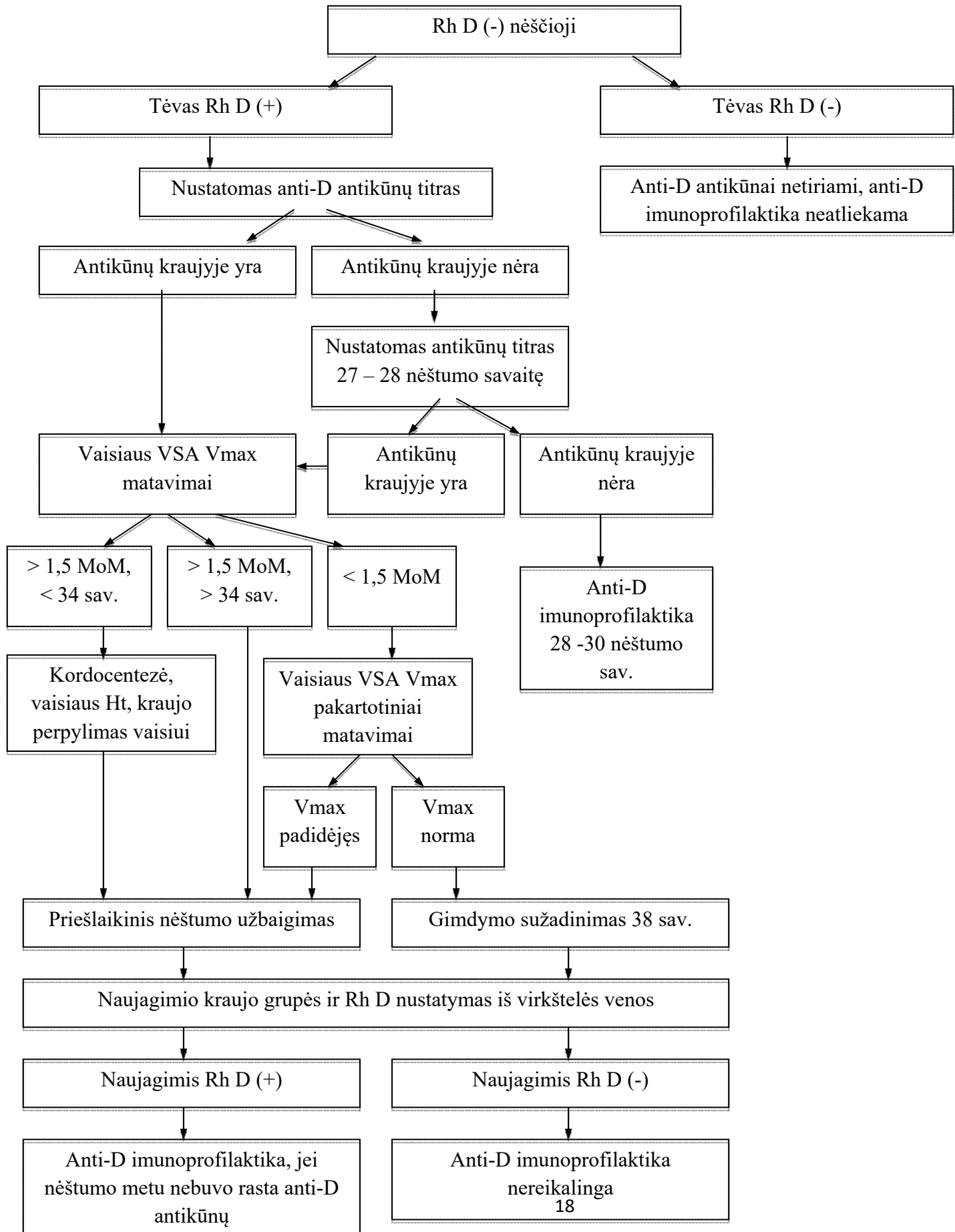
2 priedas. Vidurinės smegenų arterijos kraujotakos tyrimo metodika

3 priedas. Maksimalus kraujotakos greitis vaisiaus vidurinėje smegenų arterijoje atitinkamą nėštumo savaitę

4 priedas. Vaisiaus VSA Vmax priklausomybė nuo nėštumo trukmės ir kritinės anemijos sunkumo laipsnių ribos

5 priedas. Imunoprofilaktika, jei yra režus izoimunizacijos riziką didinanti būklė, ir įprastinė profilaktika nėštumo metu

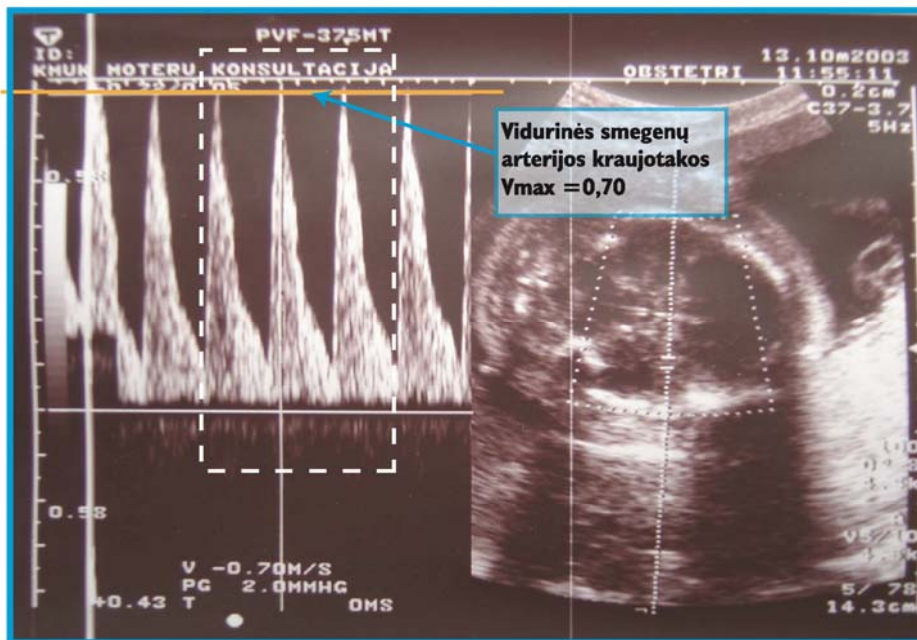
1 priedas. Rezus D neigiamos nėščiosios priežiūros algoritmas



2 priedas. Vidurinės smegenų arterijos kraujotakos tyrimo metodika

Tiriant ultragarsu, vidurinė smegenų arterija surandama skersiniame galvos pjūvyje, kuriame matyti smegenų kojų, t. y. kiek žemiau pjūvio, kuriame matuojamas biparietalinis matmuo, ir matomas gumburas bei skaidriųjų pertvarų ertmė. Spalvotu dopleriu surandamas vidurinės smegenų arterijos atsišakojimas nuo smegenų arterijų (*Willis*) žiedo. Pulsinio doplerio vartai dedami ties vidine išorinio šios arterijos trečdaliu riba (žr. 1 pav.). Taip tiksliausiai išmatuojami vidurinės smegenų arterijos kraujotakos maksimalaus greičio pokyčiai sistolėje (Mari G., 2005). Tyrimas atliktas kokybiškai, jei kampas tarp ultragarso bangų ir vidurinės smegenų arterijos krypties artimas 0° (bet ne didesnis kaip 15°). Išmatuojamas maksimalus sistolinis kraujo tėkmės greitis cm/s (V_{\max}). Suskaičiuojamas mažiausiai trijų spektrogramos bangų V_{\max} vidurkis.

Kraujotakos greitis vidurinėje smegenų arterijoje didėja augant vaisiui, todėl, išmatavus VSA V_{\max} , skaičiuojama, kiek kartų nustatytoji reikšmė skiriasi nuo medianos atitinkamą nėštumo savaitę. MoM (angl. Multiples of the Medium) yra santykinis dydis, apskaičiuojamas tiriamojoje grupėje nustatytą reikšmę padalijus iš normogramos medianos pagal atitinkamą nėštumo savaitę ir nepriklauso nuo nėštumo trukmės. Didėjanti VSA V_{\max} MoM reikšmė rodo, kad vaisiaus anemija progresuoja.



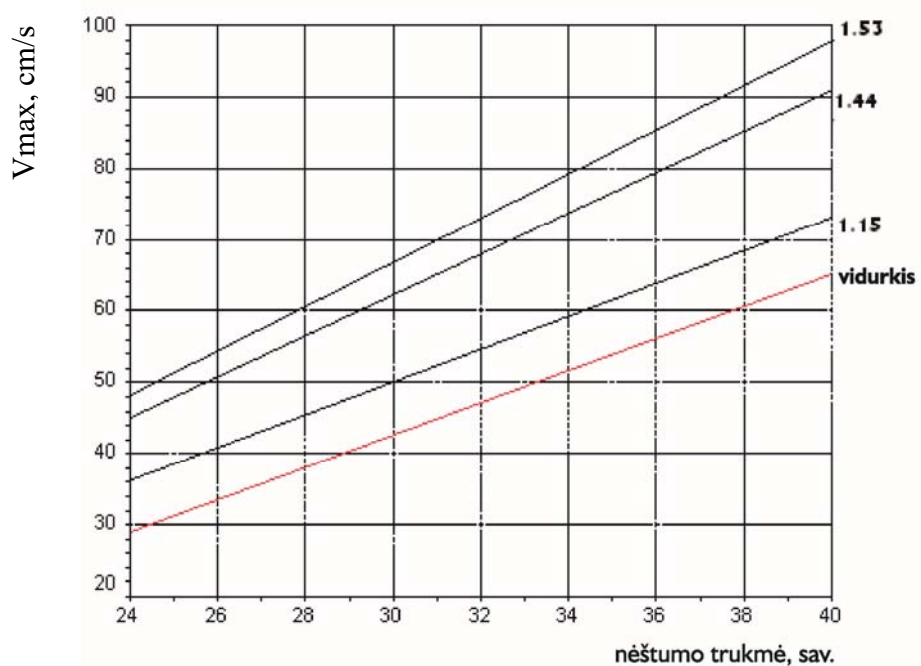
1 pav. Vaisiaus vidurinės smegenų arterijos maksimalaus kraujotakos greičio sistolės metu matavimas dopleriu

3 priedas. Maksimalus kraujotakos greitis vaisiaus vidurinėje smegenų arterijoje atitinkamą nėštumo savaitę

Nėštumo trukmė savaitėmis	Maksimalus kraujotakos greitis sistolės metu vidurinėje smegenų arterijoje (cm/s)			
	1,00 MoM vidurkis	1,29 MoM	1,50 MoM	1,55 MoM
15	20, 2	23, 6	30, 3	29, 4
16	21, 1	25, 7	31, 7	31, 6
17	22, 1	27, 8	33, 2	33, 8
18	23, 2	29, 9	34, 8	36, 0
19	24, 3	30, 7	36, 5	37, 3
20	25, 5	32, 8	38, 2	39, 5
21	26, 7	33, 9	40, 0	41, 1
22	27, 9	36, 0	41, 9	43, 3
23	29, 3	37, 4	43, 9	45, 3
24	30, 7	39, 5	46, 0	47, 5
25	32, 1	41, 4	48, 2	49, 7
26	33, 6	43, 3	50, 4	52, 1
27	35, 2	45, 4	52, 8	54, 5
28	36, 9	47, 6	55, 4	57, 2
29	38, 7	49, 9	58, 0	60, 0
30	40, 5	52, 2	60, 7	62, 8
31	42, 4	54, 7	63, 6	65, 7
32	44, 4	57, 3	66, 6	68, 9
33	46, 5	60, 0	69, 8	72, 0
34	48, 7	62, 9	73, 1	75, 6
35	51, 1	65, 9	76, 6	79, 2
36	53, 5	69, 0	80, 2	82, 9
37	56, 0	72, 2	84, 0	86, 8
38	58, 7	75, 7	88, 0	91, 0
39	61, 5	79, 3	92, 2	95, 3
40	64, 4	83, 0	96, 6	99, 8

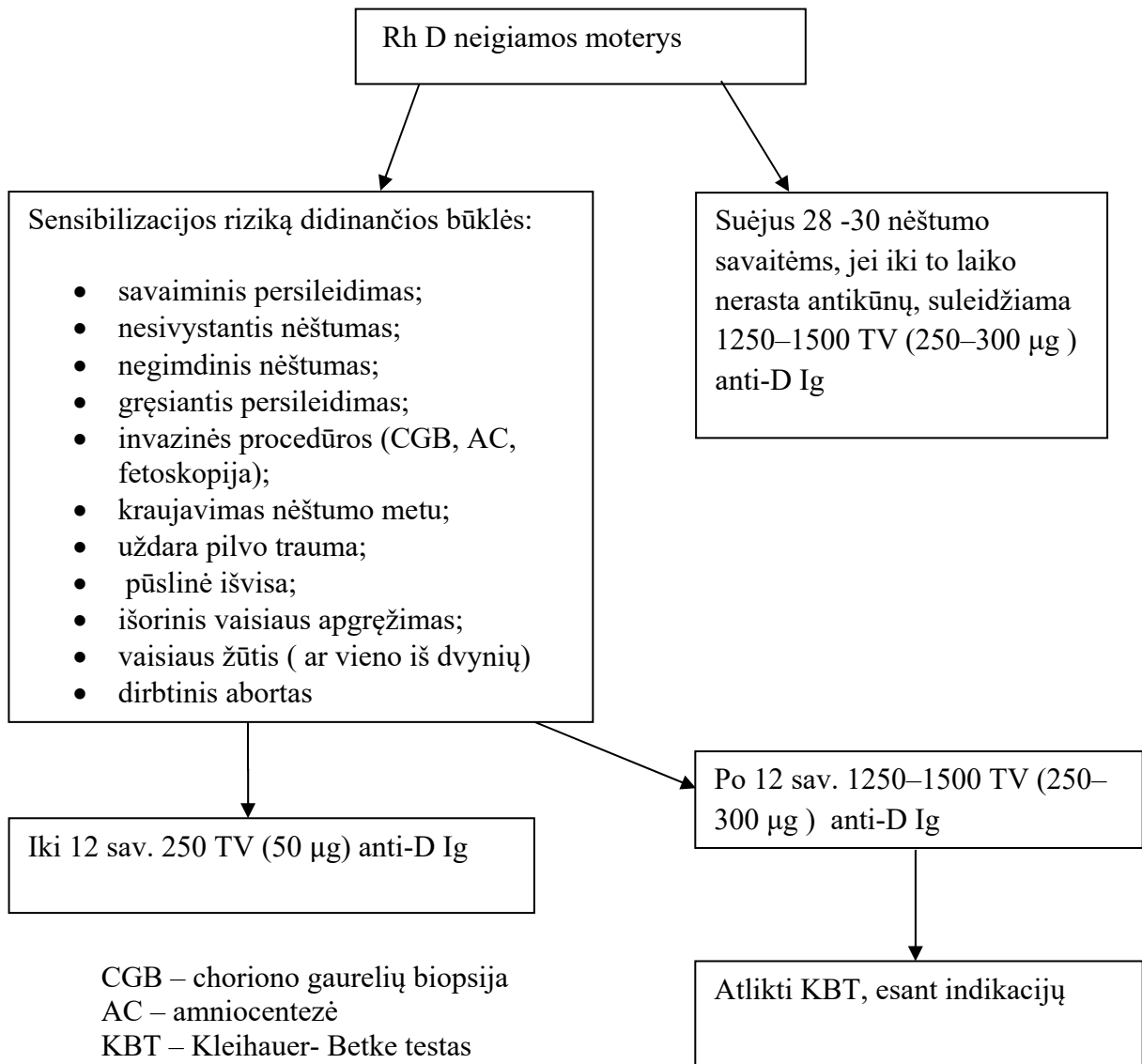
PASTABA. Kritisė VSA Vmax reikšmė vidutinei ir sunkiai anemijai prognozuoti yra $\geq 1,5$ MoM VSA Vmax

4 priedas. Vaisiaus VSA priklausomybė nuo nėštumo trukmės ir kritinės anemijos sunkumo laipsnių ribos



PASTABA. Linijos vaizduoja VSA Vmax kritines ribas, išreikštas MoM, ir rodo lengvą (MoM >1,15), vidutinę (MoM >1,44) ir sunkią anemiją (MoM >1,53).

5 priedas. Imunoprofilaktika, jei yra rezus izoimunizacijos riziką didinanti būklė, ir įprastinė profilaktika nėštumo metu



3. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis. Green-top Guideline No. 22, March 2011.
2. The Value of Reference Ranges for Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity in the Management of Rhesus Alloimmunized Pregnancies. C.Andrei, R.Vladareanu. *Maedica A Journal of Clinical Medicine*, Volume 7, No.1 2012.,14-19.
3. Rh and Other Blood Group Alloimmunizations. Kenneth J. Moise Jr. Protocol 52. Protocols for High-Risk Pregnancies. An Evidence – Based Approach. Edited by J.T.Queenan, J.C.Hobbins, C.Y.Spong. Fifth Edition. Wiley-Blackwell, 2010. www.wiley.com/wiley-blackwell
4. Blood grouping and antibody screening. Antepartum care. Women and newborn health service. King Edward Memorial Hospital. Perth Western Australia. Clinical Guidelines. Obstetrics and Gynaecology Guidelines. OGCCU, June 2012: Section A: 1.9.1.
5. Fetal Hemolytic Disease. Carl P.Weiner. Chapter 13. High Risk Pregnancy. Management Options. By D.James, P.Steer, C.Weiner, B.Gonik, C.Crowther, S.Robson. Fourth edition. Expert Consult, Elsevier Saunders, 2011: vol.1: 209-227. . www.expertconsult.com
6. Routine Antenatal Anti-D Prophylaxis in Women Who Are Rh(D) Negative: Meta-Analyses Adjusted for Differences in Study Design and Quality. R.Turner, M.Lloyd-Jones, D.O.C.Anumba, G.C.S.Smith et al. *PubMed Central*. US National Library of Medicine. National Institute of Health. PLoS One. 2012; 7(2):
7. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2014 m. vasario 14 d. įsakymas Nr.V – 237 . Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. lapkričio 16 d. įsakymo Nr. V-810 „, Dėl anti-D imunoglobulino, apmokamo iš privalomo sveikatos draudimo fondo biudžeto, skyrimo indikacijų ir atskaitomybės tvarko aprašo patvirtinimo’’ pakeitimo.
8. www.uptodate.com/contents/management-of-pregnancy-complicated-by-rhesus-rh-alloimmunization?source=see_linkislosures. *Literature review current through:* Aug 2018. | *This topic last updated:* Mar 06, 2018
9. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia--diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jun;212(6):697-710. doi: 10.1016/j.ajog.2015.01.059.
10. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2013-09-23 įsakymas Nr. V-900 „, Dėl nėščiųjų, gimdyvių ir naujagimių sveikatos priežiūros tvarkos aprašo patvirtinimo“ (nauja redakcija 2018-09-23 SAM įsakymas Nr. V-865).
11. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 181: Prevention of Rh D Allimmunization. *Obstet Gynecol* 2017; 130 e57. (Iš UpToDate2018, K J Moise apžvalga
12. Fetal middle cerebral artery Doppler velocimetry in cases of rhesus alloimmunization. Maciuleviciene Regina; Gaurilcikas Adrius; Simanaviciute Daiva;Nadisauskiene Ruta Jolanta; Gintautas Vladas; Baliutaviciene Dalia-Kotryna. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine*,

the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians – Jun 1, 2008, Volume 21, Issue 6, pages 361-365

METODIKA
REZUS IZOIMUNIZACIJA

II. METODIKOS PROCEDŪRŪ APRAŠAS

Metodikos procedūrų aprašas šiai metodikai netaikomas

METODIKA
REZUS IZOIMUNIZACIJA

III. METODIKOS ĮDIEGIMO APRAŠAS

1. Būtinų resursų (medicininės įrangos, žmogiškųjų resursų ir kt.) aprašymas

Būtinai resursai (patalpos, medicininiai prietaisai, tarnybos) nustatyti vadovaujantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2013-09-23 įsakymu Nr. V-900 „Dėl nėščiųjų, gimdyvių ir naujagimių sveikatos priežiūros tvarkos aprašo patvirtinimo“ (nauja redakcija 2018-09-23 SAM įsakymas Nr. V-865).

1.1. Medicininiai prietaisai

Antrinio A ir B lygio, tretinio lygio akušerijos ir neonatologijos paslaugas teikiančiose įstaigose turi būti:

- prietaisai vaisiaus širdies ritmui auskultuoti;
- kardiografai;
- ultragarsiniai aparatai su doplerio įranga ir tinkamais davikliais nėščiųjų bei gimdyvių tyrimams ir priedais medžiagai archyvuoti.

1.2. Žmogiškieji resursai

1.2.1. Tretinio lygio ambulatorinės ir stacionarinės sveikatos priežiūros paslaugos didelės rizikos nėščiosioms, gimdyvėms ir naujagimiams teikiamos Perinatalogijos centre. Paslaugas teikia akušeris-ginekologas, akušeris, specialistai konsultantai. Teikiamos rekomendacijos dėl tolesnės priežiūros ir gydymo antrines paslaugas teikiančių įstaigų specialistams.

1.2.2. Antrinio lygio sveikatos priežiūros paslaugas teikia akušeriai-ginekologai ir akušeriai.

2. Rekomenduojami metodikos įdiegimo ligoninėje dokumentai (direktoriaus įsakymai, tvarkos aprašai ir kt.)

2.1. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymai.

2.1.1. 2013-09-23 įsakymas Nr. V-900 „Dėl nėščiųjų, gimdyvių ir naujagimių sveikatos priežiūros tvarkos aprašo patvirtinimo“ (nauja redakcija 2018-09-23 SAM įsakymas Nr. V-865).

2.1.2. 2011-03-02 Nr. V-196 „Dėl bendrųjų nėštumo patologijos ir ginekologijos stacionariųjų antrinio ir tretinio lygio paslaugų teikimo reikalavimų aprašo patvirtinimo“.

2.1.3. 2014-02-14 Nr.V-237 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. lapkričio 16 d. įsakymo Nr. V-810 „Dėl anti-D imunoglobulino, apmokamo iš privalomo sveikatos draudimo fondo biudžeto, skyrimo indikacijų ir atskaitomybės tvarkos aprašo patvirtinimo pakeitimo“.

2.2.Ligoninės direktoriaus įsakymai.

2.2.1. Rezus izoimunizuotų nėščiųjų stebėsenos protokolas.

2.2.1. Anti–D imunoprofilaktikos atlikimo tvarka.

3. Svarbiausių metodikos įgyvendinimo įgūdžių aprašymas ir vaizdinė medžiaga

Rezus izoimunizuotų nėščiųjų priežiūra atliekama vadovaujantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2018-05-10 įsakymu Nr. V–572 „Dėl Lietuvos medicinos normos MN 64:2018 „Gydytojas akušeris-ginekologas. Teisės, pareigos, kompetencija ir atsakomybė“ patvirtinimo“ ir Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2014-11-25 įsakymu Nr.V-1220 „Dėl Lietuvos medicinos normos MN 40:2014 „Akušeris. Teisės, pareigos kompetencija ir atsakomybė“ patvirtinimo“.

Rezus izoimunizuotų nėščiųjų priežiūra, įgūdžiai jai atlikti ir rezus neigiamų nesensibilizuotų nėščiųjų imunoprofilaktika pateikta metodikos apraše.

METODIKA
REZUS IZOIMUNIZACIJA

IV. METODIKOS AUDITO APRAŠAS

- 1. Išsamus įdiegtos metodikos efekto ligoninėje audito aprašas**

Žemiau apraše pateikta informacija ir auditavimo instrumentai yra rekomendacinio pobūdžio, sveikatos priežiūros įstaiga pati nustato metodikos auditavimo dažnį, audito kriterijus ir priemones.

1.1. Audito dažnis. Vieną kartą per 6–12 mėnesių antrinio ir tretinio lygio akušerines ir neonatologines paslaugas teikiančiuose stacionaruose atliekamas įdiegtos metodikos ligoninėje auditas.

1.2. Auditavimo uždaviniai

1.2.1. Rezus izoimunizuotų nėščiųjų rizikos vertinimo auditas.

1.2.2. Rezus izoimunizuotų nėščiųjų ambulatorinės antenatalinės priežiūros auditas.

1.2.3. Rezus izoimunizuotų nėščiųjų vaisiaus būklės vertinimo stacionare, gydymo, gimdymo priežiūros plano sudarymo bei stebėjimo gimdymo metu auditas.

1.2.4. Antenatalinės ir postnatalinės anti-D imunoprofilaktikos atlikimo kokybės auditas.

1.2.4. Medicininės dokumentacijos pildymo kokybės auditas.

1.3. Audito priemonės

1.3.1. Ambulatorinė nėščiosios kortelė.

1.3.2. Stacionare esanti gimdymo istorija.

1.3.3. Medicininių priemonių ir žmogiškųjų išteklių auditui naudojamas Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2013-09-23 įsakymas Nr. V-900 „Dėl nėščiųjų, gimdyvių ir naujagimių sveikatos priežiūros tvarkos aprašo patvirtinimo“ (nauja redakcija 2018-09-23 SAM įsakymas Nr. V-865) ir Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2018-05-10 įsakymas Nr. V-572 „Dėl Lietuvos medicinos normos MN 64:2018 „Gydytojas akušeris-ginekologas. Teisės, pareigos, kompetencija ir atsakomybė“ patvirtinimo“

1.3.4. Metodikos „Rezus izoimunizacija“ aprašas.

1.3.5. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2014 m. vasario 14 d. įsakymas Nr. V-237 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. lapkričio 16 d. įsakymo Nr. V-810 „Dėl anti-D imunoglobulino, apmokamo iš privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, skyrimo indikacijų ir atskaitomybės tvarkos aprašo patvirtinimo“ pakeitimo“.

1.3.6. Rezus izoimunizuotų nėščiųjų priežiūros audito anketa (žr. 1 priedą).

1.3.7. Antenatalinės ir postnatalinės anti-D imunoprofilaktikos atlikimo audito anketa (žr. 2 priedą).

1.4. Audito metu vertinami kriterijai

1.4.1. Rezus izoimunizacijos rizikos vertinimo atitikimas metodikos „Rezus izoimunizacija“ apraše nurodytus kriterijus.

1.4.2. Nėščiosios kraujo grupės ir Rh faktoriaus nustatymas pirmojo nėščiosios apsilankymo antenatalinės priežiūros įstaigoje metu.

1.4.3. Tėvo kraujo grupės ir rezus statuso nustatymas, jei motina yra rezus neigiama.

1.4.4. Anti-D antikūnų titro nustatymas netiesioginės Kumbso reakcijos metodu.

- 1.4.5. Vaisiaus anemijos diagnostika matuojant maksimalų kraujotakos greitį sistolės metu vidurinėje smegenų arterijoje (VSA V_{max}).
- 1.4.6. Išsamus vaisiaus tyrimas ultragarsu.
- 1.4.7. Rezus izoimunizuotos nėščiosios siuntimas laiku į aukštesniojo lygio gydymo įstaigą išsamesniam nėščiosios ir vaisiaus būklės įvertinimui bei tolesnei ambulatorinei ar stacionarinei priežiūrai.
- 1.4.8. Rezus izoimunizuotų nėščiųjų priežiūros, gydymo, gimdymo pagalbos atitikimas standartą. (žr. Metodikos aprašą).
- 1.4.9. Antenatalinės ir postnatalinės anti-D imunoprolifaktikos atlikimo atitikimas standartą. (žr. Metodikos aprašą).
- 1.4.10. Informacijos suteikimas ir dokumentacijos kokybė skiriant antenatalinę ir postnatalinę anti-D imunoprolifaktiką.
- 1.4.11. Žmogiškųjų resursų ir medicininių priemonių, reikalingų rezus izoimunizuotų nėščiųjų priežiūrai organizuoti, vertinimas, naudojant kriterijus, kurie yra nurodyti Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymuose: 2013-09-23 įsakyme Nr. V-900 „Dėl nėščiųjų, gimdyvių ir naujagimių sveikatos priežiūros tvarkos aprašo patvirtinimo“ (nauja redakcija 2018-09-23 SAM įsakymas Nr. V-865) ir 2018-05-10 įsakyme Nr. V-572 „Dėl Lietuvos medicinos normos MN 64:2018 „Gydytojas akušeris-ginekologas. Teisės, pareigos, kompetencija ir atsakomybė“ patvirtinimo“

1.5. Pokalbis su administracija, anonimiškai pateikiant audito rezultatus, sprendžiant problemas

2. Išsamus auditorių funkcijų aprašymas

2.1. Auditorius patikrina 20 atsitiktinai parinktų moterų, kurioms nėštumo metu buvo nustatyta rezus izoimunizacija, gimdymo istorijų. Vertinama nėščiosios ambulatorinė antenatalinė priežiūra. Informacijai surinkti naudojama anketa (žr. 1 priedą), į kurios klausimus atsakoma „Taip“ arba „Ne“. Anti-D imunoprolifaktikos atlikimui įvertinti auditorius patikrina 20 rezus neigiamų nėščiųjų ambulatorinių kortelių ir gimdymo istorijų. Informacijai surinkti naudojama anketa (žr. 2 priedą).

Surinkti anketiniai duomenys anonimiškai suvedami į elektroninę rinkmeną statistiškai apdoroti.

2.2. Klinikinis auditas.

- 2.2.1. Įstaigos, teikiančios antrinio lygio akušerijos ir neonatologijos paslaugas, direktoriaus įsakymu sudaroma Komisija naujagimių mirčių, negyvų gimusių, nėščiųjų ir gimdyvių mirčių bei atvejų, kai nėščiųjų ir gimdyvių gyvybei buvo iškilęs pavojus, priežastims nagrinėti.
- 2.2.2. Perinatologijos centro direktoriaus įsakymu sudaroma Komisija naujagimių mirčių, negyvų gimusių, nėščiųjų ir gimdyvių mirčių bei atvejų, kai nėščiųjų ir gimdyvių gyvybei buvo iškilęs pavojus, priežastims nagrinėti. Komisija nagrinėja Perinatologijos centre ir jo paslaugų teikimo teritorijoje esančių įstaigų atvejus.
- 2.2.3. Perinatologijos komisijai išnagrinėjus konkretų atvejį, raštu pateikiamos išvados ir pasiūlymai įstaigų, teikusių paslaugas nėščiajai, gimdyvei ir naujagimiui, vadovams.

3. Svarbiausių kriterijų, kuriuos įtraukus į informacinę sistemą, būtų galima daryti įdiegtos metodikos efektyvumo nacionaliniu mastu analizę, sąrašas

Nr.	Kriterijus
1.	Rezus izoimunizuotos moterys, prižiūrėtos nėštumo ir gimdymo metu Perinatologijos centre (proc.)
2.	Rezus neigiamos nesensibilizuotos nėščiosios, kurioms atlikta visavertė antenatalinė ir postnatalinė anti-D imunoprofilaktika (proc.)
3.	Naujagimių sunkios anemijos atvejai, esant motinų rezus izoimunizacijai

4. Priedai

1 priedas. Rezus izoimunizuotų nėščiųjų priežiūros audito anketa

1. priedas. Anti –D imunoprofilaktikos audito anketa

1 priedas. Rezus izoimunizuotų nėščiųjų priežiūros audito anketa

Vardas,pavardė	Amžius

Vertinimo kriterijus	Taip	Ne
1. Ar nustatyta nėščiosios kraujo grupė ir Rh faktorius pirmojo nėščiosios apsilankymo metu?		
2. Ar nustatyta tėvo kraujo grupė ir rezus faktorius, jei motina yra rezus neigiama?		
3. Ar nustatytas anti-D antikūnų titras rezus neigiamai nėščiajai?		
4. Ar įvertinta rezus izoimunizacijos rizika?		
5. Ar nustačius anti-D antikūnus kraujyje, nėščioji nusiūsta konsultuotis į Perinatologijos centrą?		
6. Ar nustačius rezus izoimunizaciją atliktas vidurinės smegenų arterijos maksimalaus kraujotakos greičio sistolės metu matavimas vaisiaus anemijai nustatyti?		
7. Ar esant vidutinės vaisiaus anemijos požymių nėščioji laiku stacionarizuota?		
8. Ar nustačius vidutinės ar sunkios vaisiaus anemijos požymius iki 34 nėštumo savaitės buvo perpiltas kraujas vaisiui?		
9. Ar gimdymas sužadintas, po 34 nėštumo savaičių nustačius vidutinę ar sunkią vaisiaus anemiją?		
10. Ar gimdymo metu dalyvavo neonatologas?		
11. Ar atliktas patologinis placentos ištyrimas?		
12. Ar rezus izoimunizuota moteris po gimdymo buvo informuota apie būsimų nėštumų perspektyvą?		

2. priedas. Anti–D imunoprofilaktikos audito anketa

Vardas, pavardė	Amžius

Vertinimo kriterijus	Taip	Ne
1. Ar nustatyta nėščiosios kraujo grupė ir Rh faktorius pirmojo nėščiosios apsilankymo antenatalinės priežiūros įstaigoje metu?		
2. Ar nustatyta tėvo kraujo grupė ir rezus faktorius, jei motina yra rezus neigiama?		
3. Ar nustatytas anti-D antikūnų titras rezus neigiamai nėščiajai?		
4. Ar nėščiajai 28-30 nėštumo savaitę, jei iki to laiko nerasta antikūnų, į raumenis suleista 300 µg anti-D imunoglobulino?		
5. Ar buvo tiriami antikūnai po anti-D Ig suleidimo?		
6. Ar buvo atlikta anti-D imunoprofilaktika, esant rezus izoimunizacijos riziką didinančiai būklei? 6.1. Po persileidimo, nesivystančio nėštumo; 6.2. Po nėštumo nutraukimo; 6.3. Po negimdinio nėštumo; 6.4. Po invazinių procedūrų: choriono gaurelių biopsijos, amniocentezės, kordocentezės; 6.5. Po kraujavimo nėštumo metu, placentos atšokos; 6.6. Po priešlaikinio placentos atsiskyrimo, kraujavimo iš gimdos; 6.7. Po išorinio vaisiaus apgręžimo; 6.8. Po pilvo traumos, pvz., dėl automobilio saugos diržo.		
7. Ar Rh D (–) gimdyvėms, kurios pagimdė Rh D (+) naujagimį ir kurioms nėštumo metu nebuvo rasta anti-D antikūnų kraujyje, suleista 300 µg anti-D Ig ne vėliau kaip per 72 valandas?		

5. Literatūros sąrašas

1. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2013-09-23 įsakymas Nr. V-900 „Dėl nėščiųjų, gimdyvių ir naujagimių sveikatos priežiūros tvarkos aprašo patvirtinimo“ (nauja redakcija 2018-09-23 SAM įsakymas Nr. V-865).
2. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2018-05-10 įsakymas Nr. V-572 „Dėl Lietuvos medicinos normos MN 64:2018 „Gydytojas akušeris-ginekologas. Teisės, pareigos, kompetencija ir atsakomybė“ patvirtinimo“.
3. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2014 m. vasario 14 d. įsakymas Nr.V – 237. „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. lapkričio 16 d. įsakymo Nr. V-810 „Dėl anti-D imunoglobulino, apmokamo iš privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, skyrimo indikacijų ir atskaitomybės tvarkos aprašo patvirtinimo“ pakeitimo“.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis. Green-top Guideline No. 22, March 2011.

METODIKA
REZUS IZOIMUNIZACIJA

V.INFORMACIJA VISUOMENEI

Informacija pacientams

Kas yra nėščiųjų rezus izoimunizacija ir kodėl ji atsiranda?

Žmonių kraujas tik iš išvaizdos panašus. Dėl raudonųjų kūnelių ypatumų kraujas labai skiriasi, todėl yra dalijamas į keturias pagrindines grupes: O (nulinę); A; B; AB. Dažniausiai, nors motinos ir vaisiaus kraujo grupės būna skirtingos, problemų neatsiranda. Tačiau kartais motinos ir vaisiaus kraujo ypatybių skirtumai gali būti pavojingi vaisiui. Viena reikšmingiausių ypatybių – rezus D faktorius. Tai baltymas (Rh D antigenas), esantis eritrocituose (raudonuosiuose kraujo kūneliuose). Šį baltymą turi 85 proc. baltosios rasės žmonių, jie vadinami rezus teigiamais (Rh D (+)), o 15 proc. šio baltymo neturi. Jie vadinami rezus neigiamais (Rh D (-)). Kai motina rezus neigiamas, o tėvas rezus teigiamas, vaisiaus Rh faktorių lemia tėvas. Jei tėvas homozigotiškas rezus D antigeno atžvilgiu, vaisius visuomet bus Rh D teigiamas, jei heterozigotiškas – pusė jo vaikų bus Rh D teigiami, pusė - Rh D neigiami.

Rezus izoimunizacija galima tik tada, kai motina yra rezus neigiamas, o vaisius rezus teigiamas. Nėštumo ir gimdymo metu didesnis ar mažesnis vaisiaus kraujo kiekis patenka į motinos kraujotaką. Į motinos organizmą patekęs svetimasis baltymas (vadinamas antigenu) sukelia imuniteto reakciją, gaminamos specifinės dalelės, vadinamos antikūnais. Taip vaisiaus eritrocitai, turintys Rh D antigeną, patekę į motinos kraują, įjautrina (sensibilizuoja) jos organizmą. Sensibilizacijos riziką didina: savaiminis persileidimas, nėštumo nutraukimas, negimdinis nėštumas, kraujavimas nėštumo metu, nėščiųjų hipertenzija, išorinis vaisiaus apgėžimas, gimdymas, placentos atskyrimas ranka, cezario pjūvis, pilvo trauma, netapataus pagal Rh D antigeną kraujo perpylimas. Pirmo nėštumo metu problemų dėl rezus izoimunizacijos dažniausiai nekyla, tačiau labai svarbu išvengti sensibilizaciją didinančių veiksnių ir **jokiu būdu nenutraukti nėštumo.**

Į motinos kraują pakartotinai (dažniausiai kito nėštumo metu) patekę vaisiaus eritrocitai, turintys Rh D antigeną, skatina greitą antikūnų gamybą, nes organizmas jau yra įjautrintas. Antikūnai per placentą patenka į vaisiaus kraują ir jo eritrocitų membranoje reaguoja su Rh D antigenu. Šios reakcijos rezultatas – vaisiaus raudonųjų kraujo kūnelių suardymas ir mažesnė ar didesnė vaisiaus mažakraujystė. Toks naujagimis gimsta su naujagimių hemolizinės ligos požymiais arba žūsta gimdoje.

Kaip išvengti motinos ir vaisiaus rezus nesutapimo komplikacijų?

Nėščiajai laiku suleidus anti-D imunoglobulino, užslopinama imuninė reakcija ir kai pakartotinai į jos kraujotaką patenka rezus teigiamo vaisiaus eritrocitų, antikūnų gamyba nevyksta, eritrocitai neardomi. Anti-D imunoglobulino suleidimas tam tikru nėštumo laiku vadinamas imunoprofilaktika. Jo nereikia leisti, jei moteris jau sensibilizuota. Ar nėščioji rezus sensibilizuota, nustatoma atlikus atitinkamą kraujo tyrimą (nustatomas antikūnų titras).

Anti-D imunoglobulino reikia suleisti visoms Rh D neigiamoms moterims nėštumo metu, po gimdymo ir po tam tikros būklės, kurios metu vaisiaus kraujo galėjo patekti į motinos kraujotaką. Imunoprofilaktika netikslinga, jei vaiko tėvas yra Rh D neigiamas.

Imunoprofilaktikos strategija

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. lapkričio 16 d. įsakymas Nr. V - 810 reglamentuoja anti-D imunoprofilaktikos tvarką Lietuvoje. Jame nurodoma, kad kiekvienai rezus D neigiamai moteriai, jei reikia, turi būti skirta anti-D imunoglobulino, kuris apmokamas iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto.

Visoms nėščiosioms pirmojo apsilankymo sveikatos priežiūros įstaigoje metu nustatoma kraujo grupė ir Rh D faktorius.

Jei nėščioji Rh D neigiama, tam, kad būtų nustatyta, ar moteris sensibilizuota, nėštumo pradžioje tiriami anti-D antikūnai. Tyrimas kartojamas suėjus 27 -28 nėštumo savaitėms.

Jei nėščioji nesensibilizuota (neturi antikūnų), tarp 28 ir 30 nėštumo savaitės į raumenį suleidžiama anti-D imunoglobulino. Po to antikūnų tirti nereikia.

Nustačius, kad naujagimio Rh D teigiamas, ne vėliau kaip per 72 val. po gimdymo turi būti suleista dar viena anti-D imunoglobulino dozė.

Papildomai anti-D imunoglobulino reikia suleisti (nepaisant to, kad jo buvo suleista įprastai), jeigu:

- atliktos invazinės prenatalinės diagnostikos procedūros (tyrimams paimti vaisiaus vandenys ar kraujas, atliktos kitos vaisiaus ligų diagnostikos ar gydymo procedūros);
- moteris gausiai kraujavo nėštumo metu;
- taikytas išorinis vaisiaus apgrėžimas (net jeigu apgrėžti ir nepavyko);
- moteris patyrė pilvo traumą;
- žuvo vaisius.

Imunoprofilaktika būtina tada, jeigu moteris nesensibilizuota.

- Po persileidimo.
- Negimdinio nėštumo atveju.
- Nutraukus nėštumą, nepaisant nėštumo trukmės ir nutraukimo būdo.

Galimas šalutinis anti-D imunoglobulino poveikis:

- Dūrio vietoje gali būti lokalių reakcijų, tokių kaip skausmas ar padidėjęs jautrumas.
- Kartais gali būti karščiavimas, bendrasis negalavimas, galvos skausmas, odos reakcija ir drebulys.
- Retai būna pykinimas, vėmimas, kraujospūdžio sumažėjimas, dažnas širdies plakimas, alerginių, kartais sunkių, reakcijų, pasireiškiančių dusuliu ir šoku.

Priežastys, dėl kurių anti-D imunoprofilaktika gali būti nepakankama.

- Nepakankama imunoglobulino dozė.
- Imunoprofilaktika atlikta per vėlai.
- Nėščioji jau galėjo būti imunizuota, bet antikūnų kiekis buvo per mažas, kad jį būtų galima nustatyti laboratorijoje.

Tokiais atvejais, kai nėščiosios kraujyje randama antikūnų (moteris jau sensibilizuota), pacientė siunčiama konsultuotis į Perinatologijos centrą, kur nustatoma rezus izoimunizacijos rizika ir nusprendžiama, kada reikia pradėti tyrimus dėl galimos vaisiaus mažakraujystės, atliekant vaisiaus smegenų kraujotakos tyrimus dopleriu. Tai ultragarsu atliekamas neinvazinis tyrimas, nesukeliantis nėščiajai jokių nemalonių pojūčių. Atsižvelgus į tyrimo rezultatus, nustatoma tolesnė nėštumo priežiūros taktika. Kai mažakraujystė sunki, nelygu kokia nėštumo trukmė, reikia arba vaisiui perpilti kraują, arba prieš laiką užbaigti nėštumą.

Informacija visuomenei

Rezus izoimunizacija – būklė, galinti atsirasti nėštumo metu, kai motina yra rezus neigiama, o vaisius rezus teigiamas. Ji diagnozuojama nustatius rezus faktoriaus antikūnus nėščiosios kraujyje. Antikūnai, iš motinos organizmo per placentą patekę į vaisiaus kraujotaką, pradeda ardyti vaisiaus raudonuosius kraujo kūnelius, todėl prasideda mažakraujystė. Vaisiaus ir nėštumo baigties prognozė priklauso nuo vaisiaus pažeidimo diagnozavimo laiko, pažeidimo sunkumo ir tinkamos nėščiosios priežiūros. Todėl labai svarbu, kad rezus neigiama nėščioji, kurios organizme randama antikūnų, būtų laiku nusiųsta konsultuotis ir gimdyti į Perinatologijos centrą.

Didžiausias rezus izoimunizacijos rizikos veiksnys – nėštumo (ypač pirmojo) nutraukimas. Laiku atlikus imunoprofilaktiką, rezus izoimunizacijos riziką galima sumažinti iki minimumo.

Imunoprofilaktika yra reglamentuota Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. lapkričio 16 d. įsakymu Nr. V – 810. Jame nurodoma, kad kiekviena rezus neigiama moteris prireikus privalo būti aprūpinta anti-D imunoglobulinu, apmokamu iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto.