

УДК 616. 155. 1-097-07: 618.2(476-25)

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛОИММУННЫХ АНТИЭРИТРОЦИТАРНЫХ АНТИТЕЛ СИСТЕМЫ RH У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН МИНСКА И ОСОБЕННОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ RhD-ИММУНИЗАЦИИ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ АНТИТЕЛ К АНТИГЕНУ RhC

Дикая Т.В., Козлякова О.В., Гольдинберг Б.М., Климович О.В.,  
Полкова Е.В., Заяц И.А., Ткаченко О.В.

*УО «6-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Авторами проведены иммуногематологические исследования 101 784 образцов крови беременных женщин Минска в 2019–2024 гг. Отрицательный RhD установлен у 17,83 % пациентов, что по репрезентативности объема выборки ( $n > 100\,000$ ;  $p = 0,995$ ) может быть экстраполировано на всю женскую популяцию детородного возраста. RhD-иммунизация выявлена в 1,90 % случаев от всего числа пациентов с RhD-отрицательной принадлежностью крови. При выявлении антител к антигенам RhC авторы предлагают женщинам с RhD-отрицательной принадлежностью крови экстренно вводить иммуноглобулин человека антирезус анти-D, что позволяет избежать синтеза у них анти-D антител.

**Ключевые слова:** аллосенсибилизация; антиэритроцитарные аллоантитела; антигенная система Rh; иммуноглобулин человека антирезус анти-D.

**Введение.** Синтез аллоиммунных антиэритроцитарных антител представляет собой уникальный феномен человеческого организма. Клиническое значение выявленных аллоиммунных антиэритроцитарных антител во время беременности велико, так как некоторые варианты антител обладают высокой степенью агрессивности и вызывают гемолитическую болезнь плода/новорожденного. Аллоиммунные антиэритроцитарные анти-D антитела системы Rh, проникая через гематоплацентарный барьер, вызывают гемолиз эритроцитов плода, тем самым способствуют развитию тяжелых форм патологии, вплоть до гибели плода. Частота RhD-несовместимости в популяции преимущественно обусловлена распространенностью D-негативного фенотипа. Так, например, заболеваемость гемолитической болезни плода/новорожденного по статистическим данным регистрируется в Российской Федерации от 0,1 % до 2,5 %, не меняется в течение последних десяти лет. В настоящее время частота RhD-иммунизации во время беременности достигает от 0,86 % до 1,26 % среди RhD-отрицательных женщин [1; 2]. В структуре перинатальной заболеваемости и смертности показатели достигают 9,9 % и 1,46 % соответственно от всех родившихся детей в европейских странах [3]. Внедрение иммуноглобулина человека антирезус анти-D около 60 лет назад позволило значительно снизить летальность и заболеваемость тяжелыми формами

гемолитической болезни плода/новорожденного [1; 2], а также антенатальная профилактика позволяет еще более ее минимизировать [4; 5].

Каждый случай RhD-иммунизации во время беременности рассматривается клиницистом с точки зрения оценки потенциальных рисков развития гемолитической болезни плода/новорожденного. Система Rh включает 56 антигенов [6]. Появление других аллоиммунных антиэритроцитарных антител системы Rh у RhD-отрицательных беременных женщин вызывает дискуссию по поводу гестационных сроков и необходимости введения анти-RhD-иммуноглобулина антенатально, что еще больше увеличивает актуальность проблемы.

**Цели работы** – изучить распространенность аллоиммунных антиэритроцитарных антител системы Rh у беременных женщин Минска и провести анализ клинических случаев необходимости экстренной специфической профилактики RhD-иммунизации во время беременности при RhD-отрицательной принадлежности крови с наличием анти-C антител, в том числе при выявлении антител к антигену RhG.

**Материалы и методы.** Материалом исследования стали результаты иммуногематологических анализов образцов крови 101 784 пациентов отделения акушерской иммунологии УО «6-я городская клиническая больница»

с 14.01.2019 по 31.12.2024 гг. Согласно клиническим протоколам «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам с резус-иммунизацией и другими формами изоиммунизации», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30 декабря 2022 г. № 128, обследованию на аллоиммунные антитела, группу крови по системе ABO и RhD-принадлежность подлежали все беременные женщины при первой явке. Определение фенотипа по системе Rh проводили при выявлении антител у беременных женщин. Скрининг антиэритроцитарных антител проводили в 28–29, 34–35 и 37 недель независимо от RhD-принадлежности, а при RhD-отрицательной – дополнительно в 18–21 и 37 недель беременности.

Скрининг аллоиммунных антиэритроцитарных антител проводили на автоматических анализаторах Bio-Rad IH-1000 и IH-500 гелевым методом на картах ID Card Liss/Coombs (low ionic strength solution) с использованием трех образцов тест-эритроцитов O(I) группы крови фенотипов CCC<sup>w</sup>Dee, ccDEE, ccdee, содержащих в совокупности клинически значимые антигенные профили I-II-III (P<sub>1</sub>, Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>, Lu<sup>a</sup>, Lu<sup>b</sup>, K, Kp<sup>a</sup>, Kp<sup>b</sup>, Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>, M, N, S, s, Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>).

При положительном результате скрининга определяли специфичность аллоиммунных антител в гелевом тесте с использованием 11-клеточной панели тест-эритроцитов O(I) группы крови RhD-положительных и RhD-отрицательных, содержащих до 23 антигенов групповых систем эритроцитов: Rh (D, C, c, E, e, C<sup>w</sup>), Kell (K, k, Kp<sup>a</sup>, Kp<sup>b</sup>), Duffy (Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>), Kidd (Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>), Lewis (Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>), P (P<sub>1</sub>), MNS (M, N, S, s), Lutheran (Lu<sup>a</sup>, Lu<sup>b</sup>).

В случае выявления антиэритроцитарных антител титрование повторяли каждые 4 недели (согласно клиническому протоколу). В сложных случаях для верификации проводили определение специфичности антител с применением протеолитических ферментов (бромелин) и карт, содержащих Anti-IgG + компонент комплемента (C3d) (ID-карта Liss/Coombs).

Согласно клиническому протоколу беременным женщинам с RhD-отрицательной принадлежностью крови вводился иммуноглобулин человека антирезус анти-D в сроке 28–32 недели при RhD-положительной принадлежности крови плода (определение RhD принадлежности плода методом ПЦР по периферической крови матери). Если у RhD-отрицательной беременной женщины выявлялись антитела другой специфичности, то профилактика RhD-иммунизации проводилась согласно клиническому протоколу.

Статистический анализ материала проведен с использованием программы по статистике для IBM PC «Биостат».

**Результаты и их обсуждение.** Из 101 784 обследованных женщин отрицательный RhD установлен у 18 153 (17,83 %) пациентов.

Наличие материнских антител подтверждено у 2314 беременных женщин, 1,90 % от всего количества пациентов за 5 лет наблюдения, что в 1,5 раза выше, чем в других странах [6, 7].

Нами установлено, что 523 (68,3 %) беременные женщины имели антиэритроцитарные антитела системы Rh (табл. 1), причем анти-D антитела – у 344 (65,8 %) (табл. 2), в сочетании с полиспецифичными антителами к другим антигенам системы Rh – 82 (19,25 %) (табл. 3), и в сочетании антигена D с многими антителами к антигенам минорных систем – 4 (1,16 %) (табл. 4).

Таблица 1 – Распространенность моноспецифичных антиэритроцитарных антител Rh у беременных женщин г. Минска

Антиэритроцитарные антитела к антигенам	Абсолютное число	%
D	344	65,80
E	111	21,22
c	34	6,50
C	3	0,57
G	3	0,57
Cw	27	5,15
e	1	0,19
Всего	523	100,00

Таблица 2 – Распространенность антиэритроцитарных антител у беременных женщин г. Минска с антигеном D системы Rh и в сочетании со специфическими антителами к другим антигенам

Антиэритроцитарные антитела к антигенам	Абсолютное число	%
моноспецифичные анти-D	344	80,75
анти-D + антитела другой специфичности:	82	
в том числе полиспецифичные антитела по системе Rh	78	18,31
в том числе полиспецифичные антитела к антигенам разных эритроцитарных систем	4	0,94
Всего	426	100,00

Таблица 3 – Распространенность антиэритроцитарных антител у беременных женщин г. Минска с антигеном D системы Rh и в сочетании с полиспецифичными антителами к другим антигенам системы Rh

Антиэритроцитарные антитела к антигенам	Абсолютное число	%
антитела к антигену Rh D, всего	422	100,00
моноспецифичные анти-D	344	81,52
в том числе полиспецифичные антитела:	78	
DC	71	17,60
DCE	1	0,94
DE	1	0,24
Ce	1	0,24
cE	4	0,24

Таблица 4 – Распространенность антиэритроцитарных антител у беременных женщин г. Минска с антигеном D системы Rh и в сочетании с многими антителами к антигенам минорных систем.

Антиэритроцитарные антитела к антигенам	Абсолютное число	%
антитела к антигену Rh D, всего	348	100,00
в том числе моноспецифичные анти-D	344	98,84
в том числе полиспецифичные антитела по системам:	4	
DC + K	1	0,29
D + Jk	1	0,29
DCE + Lu	1	0,29
DC + Kp <sup>a</sup> + Fy(a)	1	0,29

Таким образом, из табл. 1–4 видно, что анти-D антитела выявлены у 1,90 % (344) пациентов, что превышает данный показатель в развитых странах. Это может быть связано с отсутствием полноценной профилактики иммуноглобулином человека антирезус анти-D в антенатальном периоде. Анти-E антитела выявлены в 21,22 % (111) случаев, что намного выше по сравнению с данными зарубежных авторов [6; 7]. Необходимо отметить, что антитела анти-E занимают третье место по шкале приоритета трансфузионно опасных антигенов в Республике Беларусь сегодня.

Аллоиммунные антиэритроцитарные анти-D и анти-C антитела выявлены у 71 пациента за 5 лет наблюдения. К сожалению, в 20 недель беременности у одной из пациенток появились анти-D антитела. Мы связываем это с так называемым феноменом «сцепления

антител». Еще в 1958 г. Allen и Tippet открыли антиген G, а в 1996 г. G. Faas с соавторами описал G-антиген, общий для лиц с наличием D и C антигена на клеточной мембране. Затем зарубежные исследователи во главе с A.Kelley опубликовали данные, что у беременных женщин с наличием анти-C и анти-D антител необходимо проводить дифференцировку между анти-C, анти-D и анти-G антителами. В настоящее время признано, что гены, кодирующие антигены D и C, одновременно кодируют G-антиген. Гены, которые не образуют D или C, не образуют и G. Поскольку стандартные эритроциты D + G-и D-G+ недоступны для повседневной работы из-за их редкой выявляемости, заключение о наличии анти-G антител в сыворотках анти-CD может быть правомочным на основании адсорбции-элюции этих сывороток эритроцитами cDe и Cde.

Приводим описание и анализ 4 клинических случаев выявления анти-С антител у беременных женщин с *dcsee* фенотипом.

Наблюдение 1. Пациентка Г. Беременность 2-я, предстоящие роды – 2-е. Анти-С антитела в титре 1 : 4 выявлены в сроке 7 недель беременности, увеличились до 1 : 16 в 20 недель. ДНК RhD-антигена выявили методом ПЦР по периферической крови матери в 13 недель. В 28 недель беременности и после родов введен иммуноглобулин человека антирезус анти-D в дозе 1250 МЕ. Ребенок родился без признаков гемолитической болезни новорожденного, фенотип эритроцитов по системе Rh: *Dcsee*.

Наблюдение 2. Пациентка В. Беременность 3-я, предстоящие роды – 3-е. Анти-С антитела в титре 1 : 16 выявлены в сроке 10 недель беременности. ДНК RhD-антигена выявили методом ПЦР по периферической крови матери в 12 недель. Иммуноглобулин человека антирезус анти-D в дозе 1250 МЕ вводился в 16 недель (по поводу кровотечения и угрозы прерывания), 28 недель беременности и после родов. Ребенок родился без признаков гемолитической болезни новорожденного, фенотип эритроцитов по системе Rh: *DCCee*.

Наблюдение 3. Пациентка А. Беременность 4-я, предстоящие роды – 2-е. Анти-С антитела в титре 1 : 4 выявлены в сроке 16 недель беременности. В 28 недель были выявлены анти-D антитела в титре 1:128. ДНК *RhD* плода выявили методом ПЦР по периферической крови матери в 16 недель. Контроль маркеров анемии плода путем доплерометрии средней мозговой артерии при ультразвуковом сканировании проводился регулярно, и показаний к кордоцентезу и внутриутробного переливанию выявлено не было. Ребенок родился в 36 недель с признаками гемолитической болезни новорожденного, фенотип эритроцитов по системе Rh: *DCCee*. После рождения новорожденному проводили трансфузию эритроцитарных компонентов крови, инфузию общих иммуноглобулинов, фототерапию. По нашему мнению, в данном случае введение иммуноглобулина человека антирезус анти-D в 28 недель

у пациенток с фенотипом *dcsee* и наличием анти-С антител было запоздалым.

Наблюдение 4. Пациентка Г. Беременность 2-я, предстоящие роды – 2-е. ДНК RhD-антигена выявили методом ПЦР по периферической крови матери в 13 недель. Анти-С антитела в титре 1 : 8 выявлены в сроке 23 недели беременности. Мы ввели иммуноглобулин человека антирезус анти-D в дозе 1250 МЕ в 23 недели, 28 недель, и в дозе 1500 МЕ после родов. Ребенок родился без признаков ГБН, фенотип эритроцитов по системе Rh: *Dcsee*.

В данном случае введение иммуноглобулина человека антирезус анти-RhD в 23 недели позволило избежать синтеза анти-D антител и развития «феномена сцепления», ребенок родился без клинических признаков гемолитической болезни новорожденного.

**Заключение.** 1. Частота распределения RhD-отрицательного антигена установлен у 17,83 % пациентов. Этот показатель может быть экстраполирован на общую популяцию в нашей стране, так как общее количество пациентов, которые подлежали обследованию, было более 100 000.

2. RhD-иммунизация выявлена в 1,90 % случаев от всего количества пациентов с RhD-отрицательной принадлежностью крови, что превосходит практически в 1,5 раза данный показатель в других странах. Прежде всего это связано с недостаточным охватом профилактического введения иммуноглобулина человека антирезус анти-D в антенатальном периоде.

3. Заключение о наличии анти-G антител в сыворотках анти-CD может быть правомочным на основании адсорбции-элюции этих сывороток эритроцитами *cDe* и *Cde*.

4. Поскольку проведение дифференцировки между анти-DC и анти-G в лабораториях затруднено, мы предлагаем в случае выявления анти-С антител провести экстренное, независимо от срока гестации, профилактическое введение иммуноглобулина человека антирезус анти-D беременной женщине, действуя на опережение развития у нее аллосенсибилизации к антигену D.

### Список цитированных источников

1. Visser, G.H.A. The continuing burden of Rh disease 50 years after the introduction of anti-Rh(D) immunoglobulin prophylaxis: call to action. / G.H.A. Visser, G.C. Di Renzo, S.L. Spitalnik // Am J. Obstet. Gynecol. – 2019. – V. 221, № 3. – P. 227.
2. Visser, GHA. FIGO Committee for Safe Motherhood, Newborn Health. FIGO/ICM guidelines for preventing Rhesus disease: A call to action. / G.H.A. Visser, T. Thommesen, G.C. Di Renzo. FIGO Committee for Safe Motherhood, Newborn Health. // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2021. – V. 152, № 2. – P. 144147.

3. Myle, A.K. Hemolytic Disease of the Newborn: A Review of Current Trends and Prospects. / A.K. Myle, G.H. Al-Khattabi // *Pediatric Health Med Ther.* – 2021. – V. 7, № 12 – P. 491–498.
4. Аллосенсибилизация к антигенам эритроцитов (обзор литературы) / Н.В. Минеева [и др.] // *Онкогематология.* – 2015. – Т. 10, № 4. – С. – 60–65.
5. Bollason, G. Red blood cell alloimmunization in pregnancy during the years 1996-2015 in Iceland: a nation-wide population study. / G.Bollason, H. Hjartardottir, T. Jonsson [et al.] // *Transfusion.* – 2017. – V. 57. – P. 129–36.
6. Prevalens and risk factors for RBC alloantibodies in blood donors in the Recipient Epidemiology and Doner Evolution Study-III (REDS-III). / M.S. Karafin, S.Tan, C.A.Tormey [et al.] // *Transfus.* – 2019. – V. 59, № 1. – P. 217225.
7. Донсков, С.И. Аллоиммунизация в трансфузиологии и акушерстве. / С.И. Донсков. – Москва : Эксмо. – 2024 с. (Настольный медицинский справочник).

**THE DISTRIBUTION OF ALLOIMMUNE ANTI-ERITHROCITER ANTIBODIES  
OF THE RH SYSTEM IN PREGNANT WOMEN IN MINSK AND FEATURES  
OF PREVENTING RHD-IMMUNISATION IN THE DETECTION OF ANTIBODIES  
TO THE RHC ANTIGEN**

**T.V. Dikaya, O.V. Kozlyakova, B.M. Goldinberg, O.V. Klimovich,  
E.V. Polkova, I.A. Zayats, O.V. Tkachenko**

*6th City Clinical Hospital, Minsk, The Republic of Belarus*

The authors conducted immunohaematological studies of 101,784 blood samples of pregnant women in Minsk in 2019–2024. Negative RhD was found in 17.83 % of the patients which due to the representativeness of the sample size ( $n > 100,000$ ;  $p = 0.995$ ) can be extrapolated to the entire female population of the childbearing age. RhD-immunization was detected in 1.90 % of all RhD-negative patients. When antibodies to RhC antigens are detected, the authors suggest that the women with RhD-negative blood should be urgently injected human anti-rhD immunoglobulin to avoid synthesis of anti-D antibodies in them.

**Keywords:** allosensitisation; anti-erythrocyte alloantibodies; Rh antigenic system; human immunoglobulin anti-rhesus anti-D.