

УДК 616. 155. 1-097-07: 618.2(476-25)

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛОИММУННЫХ АНТИЭРИТРОЦИТАРНЫХ
АНТИТЕЛ СИСТЕМЫ RH У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН МИНСКА
И ОСОБЕННОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ RH-D-ИММУНИЗАЦИИ
ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ АНТИТЕЛ К АНТИГЕНУ RHС**

**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 антис-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 распространностью 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 фор-

мами 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 распространность 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^wDee, ccDEE, ccdee, содержащих в совокупности клинически значимые антигенные профили I-II-III (P1, Le^a, Le^b, Lu^a, Lu^b, K, Kp^a, Kp^b, Jk^a, Jk^b, M, N, S, s, Fy^a, Fy^b).

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^w), Kell (K, k, Kp^a, Kp^b), Duffy (Fy^a, Fy^b), Kidd (Jk^a, Jk^b), Lewis (Le^a, Le^b), P (P₁), MNS (M, N, S, s), Lutheran (Lu^a, Lu^b).

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 – Распространенностьmonoспецифичных 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 ^a + 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-антител, 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-антител. 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 Dccee 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-антисыворотки 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: Dccee.

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-антисыворотки 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 допплерометрии 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 эритроцитных 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 Dccee и наличием анти-С антител было запоздалым.

Наблюдение 4. Пациентка Г. Беременность 2-я, предстоящие роды – 2-е. ДНК RhD-антисыворотки 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: DCcee.

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 аллосенсилизации 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, G.H.A. 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 Donor 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.