

© Коллектив авторов, 2015

Н.В. МИНЕЕВА¹, И.А. ПАШКОВА², И.И. КРОБИНЕЦ¹

ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АЛЛОАНТИТЕЛ У ЖЕНЩИН ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

¹ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург

²ГБУЗ Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского Минздрава России, Краснодар

Цель исследования. Провести анализ частоты встречаемости аллоантител и показать их клиническую значимость для беременных женщин с резус-положительной принадлежностью.

Материал и методы. Изучена частота встречаемости антиэритроцитарных аллоантител у 2415 беременных женщин. Определение антител к антигенам эритроцитов проводили методом агглютинации в геле.

Результаты. Антитела к антигенам эритроцитов были выявлены у 75 женщин. Частота выявления аллоиммунизированных женщин составила 3,1%. Среди sensibilized женщин преобладали женщины с резус-отрицательной принадлежностью крови (78,7%). У женщин с Rh-отрицательной принадлежностью были выявлены аллоантитела к антигенам только системы Резус. Частой причиной аллосенсибилизации были анти-D. У женщин с Rh-положительной принадлежностью были выявлены аллоантитела как к антигенам системы Резус (анти- E, анти- cE, анти- c, анти- C, анти- Cw), так и к антигенам других систем (KELL, Lewis, Lutheran). У одной женщины с осложненной беременностью впоследствии развилось тяжелое посттрансфузионное осложнение гемолитического типа, вызванное анти-c антителами. У другой пациентки в нашем исследовании были идентифицированы антитела к антигену k системы KELL. В данном клиническом случае не выявленные при беременности анти-k антитела впоследствии привели к невозможности проведения трансфузии гемокомпонентов.

Заключение. На примере клинических случаев показана значимость проведения скрининга антиэритроцитарных аллоантител у беременных женщин с Rh-положительной принадлежностью, который должен быть включен в нормативные документы и введен в рутинную практику.

Ключевые слова: антигены, антиэритроцитарные аллоантитела, беременность, аллосенсибилизация, посттрансфузионное осложнение.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Минеева Н.В., Пашкова И.А., Кробинец И.И.
Значение исследования аллоантител у женщин при беременности.
Акушерство и гинекология. 2015; 6: 67-70.

N.V. MINEEVA¹, I.A. PASHKOVA², I.I. KROBINETS¹

SIGNIFICANCE OF ALLOANTIBODY STUDIES IN WOMEN DURING PREGNANCY

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Biomedical Agency of Russia,
Saint Petersburg 191024, 2nd Sovetskay str. 16, Russia

²S.V. Ochapovsky Territorial Clinical Hospital One, Ministry of Health of Russia, Krasnodar 350068, 1 Maya str. 167, Russia

Objective. To analyze the frequency of alloantibodies and to show their clinical significance for Rh-positive pregnant women.

Subjects and methods. The frequency of anti-erythrocyte alloantibodies was studied in 2415 pregnant women. The gel agglutination assay was used to determine antibodies to erythrocyte antigens.

Results. Antibodies to erythrocyte antigens were detected in 75 women. The detection rate of alloimmunized women was 3.1%. Among the sensitized women, there was a preponderance of Rh-negative women (78.7%). The Rh-negative women were found to have alloantibodies to antigens only in the Rhesus system. The common cause of allosensitization was anti-D. The Rh-positive women were detected to have alloantibodies to both antigens in the Rhesus system (anti-E, anti-cE, anti-c, anti-C, and anti-Cw) and to those in other ones (KELL, Lewis, and Lutheran). One woman with complicated pregnancy subsequently developed a severe posttransfusion hemolytic complication caused by anti-c antibodies. Antibodies to a k antigen in the KELL system were identified in another woman in our study. In this clinical case, anti-k antibodies unidentified during pregnancy made it impossible to transfuse blood components.

Conclusion. The example of clinical cases shows the importance of screening anti-erythrocyte alloantibodies in Rh-positive pregnant women, which should be included in normative documents and introduced into routine practice.

Key words: antigens, anti-erythrocyte alloantibodies, pregnancy, allosensitization, posttransfusion complication.

Author declares lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Mineeva N.V., Pashkova I.A., Krobinets I.I. Significance of alloantibody studies in women during pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2015; (6): 67-70. (in Russian)

Несмотря на достижения в области иммуногематологии актуальными остаются проблемы гемолитической болезни новорожденных (ГБН) и посттрансфузионных осложнений (ПТО). Диагностика аллосенсибилизации основывается прежде всего на выявлении в сыворотке матери антител к антигенам эритроцитов [1–3]. Зарубежные требования по обследованию беременных предполагают двукратное проведение скрининга антиэритроцитарных антител у всех беременных независимо от резус-принадлежности при первичном обследовании и в 28 недель [4]. В нашей стране перечень иммуногематологических исследований для беременных женщин регламентируется приказом МЗ РФ № 572н от 12.11.2012, согласно которому скрининг антиэритроцитарных аллоантител проводится в крови беременных женщин, имеющих только резус-отрицательную принадлежность крови. В 2008 году в Методическом письме Минздравсоцразвития была предложена схема иммуногематологического обследования беременных женщин, предусматривающая скрининг антиэритроцитарных аллоантител у всех беременных женщин, которая не нашла отражения в нормативном документе [5]. В отечественной литературе нет данных о частоте встречаемости антиэритроцитарных аллоантител у женщин с резус-положительной принадлежностью крови.

Цель исследования: провести анализ частоты встречаемости аллоантител и показать их клиническую значимость для беременных женщин с резус-положительной принадлежностью.

Материал и методы исследования

Изучена частота встречаемости антиэритроцитарных аллоантител у 2415 беременных женщин. Определение антител к антигенам эритроцитов проводили в непрямой реакции Кумбса с помощью гелевой системы DiaMed-ID («DiaMed Micro Typing System», Швейцария). Аллоантитела определяли методом агглютинации в геле в два этапа. На первом этапе проводили скрининг антиэритроцитарных антител. На втором этапе устанавливали специфичность выявленных аллоантител с панелью эритроцитов, состоящей из 11 образцов, фенотипированных по 36 антигенам.

Результаты и обсуждение

Антитела к антигенам эритроцитов были выявлены у 75 женщин. Частота выявления аллоиммунизированных женщин составила 3,1%. Среди сенсибилизированных женщин преобладали женщины с резус-отрицательной принадлежностью (рисунок).

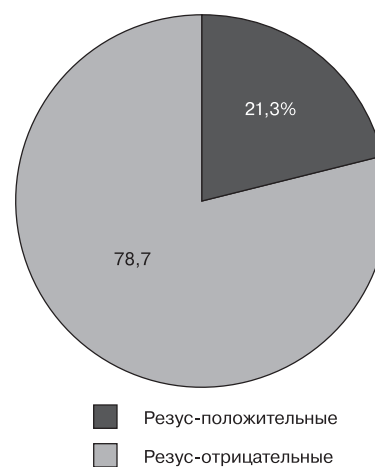
Специфичность выявленных аллоантител у женщин при беременности представлена в таблице.

Таблица. Частота встречаемости аллоантител у беременных женщин

Специфичность антител	Частота встречаемости аллоантител			
	у женщин с Rh- принадлежностью		у женщин с Rh+ принадлежностью	
	абс. число	%	абс. число	%
Анти-D	51	68	0	0
Анти-DC	4	5,3	0	0
Анти-DE	1	1,3	0	0
Анти-E	3	4	2	2,7
Анти-cE	0	0	2	2,7
Анти-c	0	0	2	2,7
Анти-C	0	0	1	1,3
Анти-Cw	0	0	2	2,7
Анти-Le	0	0	1	1,3
Анти-Kra, Lua	0	0	2	2,7
Анти-k	0	0	1	1,3
Специфичность не установлена	0	0	3	4

Как показало исследование, у женщин с Rh-отрицательной принадлежностью были выявлены аллоантитела к антигенам только системы Резус. Наиболее частой причиной аллосенсибилизации были анти-D как моноспецифические, так и полиспецифические. У женщин с Rh положительной принадлежностью были выявлены алло-

Рисунок. Распределение сенсибилизированных женщин в зависимости от Rh-принадлежности крови



антитела как к антигенам системы Rh (анти-Е, анти-сЕ, анти-с, анти-С, анти-Сw), так и к антигенам других систем (KELL, Lewis, Lutheran). У трех женщин этой группы специфичность антител установить не удалось. У одной женщины с осложненной беременностью впоследствии развилось тяжелое ПТО гемолитического типа, вызванное анти-с антителами.

Приводим описание данного ПТО.

Беременная К., 1968 года рождения. Диагноз: Роды II, преждевременные 31–32 недели. Полное предлежание плаценты. Ножное предлежание плода. Отягощенный акушерский анамнез. Рубец на матке. Консервативная миомэктомия в 2010 г. Миома матки. Анемия беременных. Нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу. Сахарный диабет. Ожирение.

В анамнезе – самопроизвольный выкидыш без осложнений, срочные роды, кесарево сечение без осложнений и искусственное прерывание беременности без осложнений. Женщина поступила в родильный дом с кровотечением при полном предлежании плаценты (преждевременная отслойка плаценты). Было проведено родоразрешение путем операции кесарева сечения, консервативная миомэктомия. Кровопотеря составила около 1900 мл, гемоглобин до операции – 85 г/л, после операции – 66 г/л. Группа крови пациентки – А Rh-положительная. Скрининг антиэритроцитарных антител не проводился. После проведения необходимых проб на совместимость у «постели» больного (холодовая, с 33% раствором полиглюкина, биологическая – все совместимы) пациентке перелито 2 дозы эритроцитарной взвеси группы крови:

А Rh +, фенотип – СсDЕеК-; А Rh +, фенотип – ссDЕеК-

После гемотрансфузии диурез адекватный, моча светло-желтого цвета, температура – 36,5°С.

Через 7 часов отмечено снижение диуреза, темная моча, иктеричность склер. На коагулограмме – гипокоагуляция. Пропитывание асептической повязки кровью, по дренажу сукровичное отделяемое. Диагноз: ПТО.

Кровь пациентки и остатки перелитых донорских эритроцитов были доставлены в лабораторию ФГБУ РНИИГТ ФМБА России. Результаты иммуногематологических исследований показали наличие в сыворотке крови больной аллоантитела специфичности – анти-с. Проба на совместимость с обоими образцами донорской крови показала несовместимость. На основании результатов исследований было сделано заключение о том, что ПТО гемолитического типа произошло в результате трансфузии эритроцитарной массы, содержащей антиген с системы Rh, к которому у больной были аллоантитела.

У другой пациентки в нашем исследовании были идентифицированы антитела к антигену k системы Kell. В данном клиническом случае не выявленные при беременности анти-k антитела впоследствии привели к невозможности проведения трансфузии гемоконпонентов. Приводим клинический случай.

В лабораторию ФГБУ РНИИГТ ФМБА России поступила кровь женщины с диагнозом: «Открытая

черепно-мозговая травма (острая массивная кровопотеря, гемоглобин – 40г/л) с целью подбора гемоконпонентов для гемотрансфузии. По результатам предварительного обследования у женщины предполагалось наличие аутоантител. В анамнезе – гемотрансфузии, 5 беременностей: 1-е срочные роды без осложнений, 2-е срочные роды – ребенок с ГБН; 3-и, 4-е, 5-е – мертворожденные. Скрининг аллоантител ранее не проводился. В лаборатории была определена группа крови АВ Rh положительная, в сыворотке крови пациентки обнаружены антитела анти-k в низком титре. В связи с высокой частотой встречаемости антигена k системы Kell в популяции (более 99%) подобрать совместимый гемоконпонент для трансфузии по жизненным показаниям не удалось. Пациентка погибла.

К факторам, увеличивающим риск аллоиммунизации при настоящей беременности, относят:

- предшествующие гемотрансфузии;
- предшествующие беременности и рождение детей с ГБН;
- угрозу прерывания беременности, особенно если она сопровождалась наличием кровянистых выделений из половых путей;
- акушерские и экстрагенитальные заболевания, способствующие увеличению проницаемости плацентарного барьера;
- инвазивные процедуры, проведенные при беременности;
- генетическую предрасположенность к выработке антител [6, 7].

Известно, что имеется зависимость между тяжестью ГБН и специфичностью антител. Наиболее тяжелое течение ГБН обусловлено наличием у матери антител к антигену D и с системы Резус; антитела специфичности анти-Е и анти-С могут вызвать ГБН средней степени тяжести, а анти-Le^a, анти-Kr^a и анти-Lu^a не вызывают ГБН [1, 2].

В нашем исследовании наибольшее количество лиц (независимо от резус-принадлежности) было сенсibilизировано к антигенам системы Rh (75,9%). В большинстве случаев антитела были направлены к антигену D. Полученные нами данные отличаются от данных зарубежных исследователей. Так, в США наиболее часто встречаются анти-K антитела (22%), затем анти-D (18%) и анти-Е (14%) [7]; в Швеции анти-D антитела составили 60% (до введения обязательной профилактики резус-конфликта при беременности) [8]. Согласно данным литературы ПТО и реакции чаще встречаются у женщин, в анамнезе которых были беременности [9]. Самыми тяжелыми осложнениями в гемотрансфузионной практике являются ПТО гемолитического типа, к развитию которых могут привести аллоантитела любой специфичности. Наиболее опасными считаются антитела специфичности анти-D, анти-с, анти-K, анти-k, анти-Jka [10].

Установлено, что со временем у аллоиммунизированных пациентов антитела перестают вырабатываться, их концентрация становится недостаточной для выявления *in vitro* даже наиболее чувствительными методами исследования. Повторная трансфузия донорских эритроцитов, содержащих антиген,

к которому у реципиента есть антитела, приводит к стимуляции выработки антител и увеличению их концентрации в крови реципиента. По мере выработки антител начинается процесс разрушения эритроцитов донора, чаще на 3–7-е сутки. Наиболее долго циркулируют в организме анти-D и анти-e антитела (в среднем – 3 года), анти-K, анти-C, анти-Fy^a циркулируют в кровотоке в среднем 6 мес. Хотя имеются описания случаев циркуляции антител без снижения титра у отдельных индивидов в течение 30 лет [11]. В случае сенсибилизации антителами к антигенам высокой частоты встречаемости установить их специфичность очень сложно, и при необходимости трансфузии такому пациенту требуются редкие фенотипы крови доноров, чтобы избежать несовместимости. Поэтому скрининг антител у беременных женщин является неотъемлемой частью обеспечения безопасности гемотрансфузий.

Заключение

Таким образом, на примере 2 клинических случаев показана значимость проведения скрининга антиэритроцитарных аллоантител у беременных женщин с Rh-положительной принадлежностью, который должен быть включен в нормативные документы и, соответственно, введен в рутинную практику. Информация об обнаруженных аллоантителах должна быть документирована и при необходимости доступна для любого лечебного учреждения.

Литература/References

1. *Минеева Н.В.* Группы крови человека. Основы иммуногематологии. СПб.; 2004. 188с. [Mineeva N.V. Groups of human blood. Basics immunohaematology. St. Petersburg; 2004 188 p. (in Russian)]
2. *Vaughan J.I., Warwick R., Letsky E., Nicolini U., Rodeck C.H., Fisk N.M.* Erythropoietic suppression in fetal anemia because of Kell alloimmunization. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 171(1): 247–52.
3. *Нагорнева С.В.* Диагностика тяжелых форм гемолитической болезни плода: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб.; 2010. 28с. [Nagorneva S.V. Diagnosis of severe hemolytic disease of the fetus. Diss. 2010. 28 p. (in Russian)]
4. *Gooch A., Parker J., Wray J., Qureshi H.* Guideline for blood grouping and antibody testing in pregnancy. *Transfus. Med.* 2007; 17(4): 252–62.
5. Порядок проведения иммуногематологических исследований у беременных, рожениц, плодов и новорожденных. Методическое письмо Минздравсоцразвития РФ. М.; 2008. 22с. [Procedure of immunohaematological studies in pregnant women, pregnant women, fetuses and newborns. Methodical letter to the Health Ministry of the Russian Federation. M.; 2008. 22 p. (in Russian)]
6. *Schonewille H., Doxiadis I.I., Levering W.H., Roelen D.L., Claas F.H., Brand A.* HLA-DRB1 associations in individuals with single and multiple clinically relevant red blood cell antibodies. *Transfusion.* 2014; 54(8): 1971–80.
7. *Giefman-Holtzman O., Wojtowycz M., Kosmas E., Artal R.* Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet. Gynecol.* 1997; 89(2): 272–5.
8. *Gottvall T., Filbey D.* Alloimmunization in pregnancy during the years 1992–2005 in the central west region of Sweden. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2008; 87(8): 843–8.
9. *Пашкова И.А.* Обеспечение качества гемотрансфузионной терапии в многопрофильном стационаре при оказании больным высокотехнологической хирургической помощи: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2014. 47с. [Pashkova I.A. Quality assurance of transfusion therapy in a multidisciplinary hospital in the provision of high-tech surgical care to patients. Diss. St. Petersburg; 2014. 47 p. (in Russian)]
10. *Минеева Н.В., Пашкова И.А.* Специфичность аллоантител беременных женщин и особенности течения гемолитической болезни новорожденных. *Гематология и трансфузиология.* 2002; 47(6): 35–7. [Mineeva N.V., Pashkova I.A. Specificity alloantibodies pregnant women and peculiarities of hemolytic disease of the newborn. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2002; 47 (6): 35–7. (in Russian)]
11. *Schonewille H., van de Watering L.M., Loomans D.S., Brand A.* Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. *Transfusion.* 2006; 46(2): 250–6.

Поступила 15.12.2014

Принята в печать 18.12.2014

Received 15.12.2014

Accepted 18.12.2014

Сведения об авторах:

Минеева Наталья Витальевна, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории изосерологии ФГБУ РНИИГТ ФМБА России.

Адрес: 191024, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., д. 16. Телефон: 8 (812) 717-44-66. E-mail: a_mineev@mail.ru

Пашкова Ирина Анатольевна, д.м.н., зав. отделением переливания крови ГБУЗ Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского Минздрава России.

Адрес: 350068, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167. Телефон: 8 (861) 252-52-59. E-mail: irpash@mail.ru

Кробинец Ирина Ивановна, к.б.н., с.н.с. лаборатории изосерологии ФГБУ РНИИГТ ФМБА России.

Адрес: 191024, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., д. 16. Телефон: 8 (812) 717-44-66. E-mail: irina_laborant@mail.ru

About the authors:

Mineeva N.V., Russian Research Institution of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency.

191024, Russia, St-Petersburg, 2nd Sovetskay str. 16. Tel.: +78127174466. E-mail: a_mineev@mail.ru

Pashkova I.A., Krasnodar regional hospital № 1. 350068, Russia, Krasnodar, 1 Maya str. 167. Tel.: +78612525259. E-mail: irpash@mail.ru

Krobinets I.I., Russian Research Institution of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency.

191024, Russia, St-Petersburg, 2nd Sovetskay str. 16. Tel.: +78127174466. E-mail: irina_laborant@mail.ru