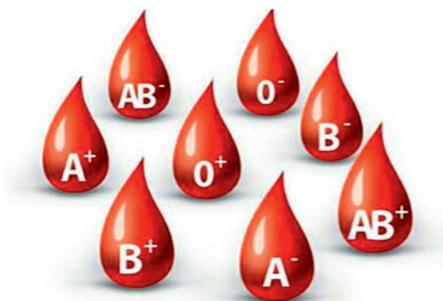


Е. В. Бутина

АНТИГЕНЫ КЛЕТОК КРОВИ И АНТИТЕЛА К НИМ



УДК 616.411-005.3

ББК 55.694.111

М75

Бутина Е.В. Антигены клеток крови и антитела к ним. – Киров: ООО «Флат-Принт», 2021. - 75 с. Тираж 500.

В монографии обобщены данные литературы и результаты собственных исследований о характере популяционного распределения антигенов клеток крови, клиническом значении антиэритроцитарных и антитромбоцитарных антител. Определены преимущества персонализированного подхода в клинической трансфузиологии, включающего в себя учет генетических особенностей и анамнестических сведений как реципиентов, так и доноров. Разработаны универсальные иммуногематологические правила комплектования регистра доноров, типированных по клинически значимым антигенным системам, и научно обоснованы принципы формирования банка долгосрочного хранения компонентов крови. Проанализирована эффективность мероприятий, направленных на профилактику посттрансфузионной аллоиммунизации реципиентов. Представлен алгоритм лабораторной диагностики неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении. Материалы изложены с учетом действующих нормативных актов.

Монография адресована специалистам в областях иммуногематологии, трансфузиологии, гематологии, генетики, лабораторной диагностики, акушерства и гинекологии, хирургии и может использоваться в образовательных целях.

ISBN

Содержание

Список сокращений	4
Рецензия на монографию Бутиной Елены Владимировны «Антигены клеток крови и антитела к ним»	7
Предисловие	9
ГЛАВА 1. ИММУНОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КЛЕТОК КРОВИ	11
Антигенные системы эритроцитов	11
Антигенные системы лейкоцитов	39
Антигенные системы тромбоцитов	44
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИГЕНОВ И АНТИТЕЛ КЛЕТОК КРОВИ	48
Иммуногематологические параметры эритроцитов	50
Иммуногематологические параметры тромбоцитов	58
Иммуногематологические параметры лейкоцитов	61
Алгоритм формирования банка криоконсервированных компонентов крови на основании иммуногематологических критериев	64
Заключение	66
Библиография	67

Список сокращений

АА	апластическая анемия
АГА	аутоиммунная гемолитическая анемия
аллоТГСК	трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
ГБПН	гемолитическая болезнь плода и новорожденного
ГСК	гемопоэтические стволовые клетки
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗПК	заменное переливание крови
ИТП	иммунная тромбоцитопения
ЛЦТ	лимфоцитотоксический тест
МА	моноклональные антитела
НПАГТ	непрямой антиглобулиновый тест
НАИТ	неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения
НХЛ	неходжкинская лимфома
МДС	миелодиспластический синдром
ММ	множественная миелома
ОЛ	острый лейкоз
ПАГТ	прямой антиглобулиновый тест
ПТО	посттрансфузионные осложнения

ПТП	посттрансфузионная пурпура
ПТР	посттрансфузионные реакции
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РТПХ	реакция трансплантат против хозяина
РФ	Российская Федерация
СЗП	свежезамороженная плазма
СКВ	системная красная волчанка
СПТ	скорректированный прирост тромбоцитов
ТК	тромбоцитный концентрат
ТКМ	трансплантация костного мозга
ХМЛ	хронический миелоидный лейкоз
ХЛЛ	хронический лимфолейкоз
ЭМОЛТ	эритроцитная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами
ЭСК	эритроцитсодержащие компоненты крови
AABB	American Association of Blood Banks (Ассоциация банков крови США)
AIDS	инфицирование вирусом иммунодефицита человека
CD	кластер дифференцировки
IgG	иммуноглобулины класса G
IgM	иммуноглобулины класса M
ISBT	International Society of Blood Transfusion (Международное общество переливания крови)

IVIg	внутривенный иммуноглобулин
FDA	Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США)
HLA	Human Leukocyte Antigens (главный комплекс гистосовместимости человека)
HPA	Human Platelet Antigens (система специфических тромбоцитарных антигенов)
MHC	major histocompatibility complex (большой комплекс гистосовместимости)
PRA	Panel Reactive Antibody (широта спектра реагирования антител)
RhIg	антирезусный иммуноглобулин
TRALI	transfusion related acute lung injury (ассоциированное с трансфузиями повреждение легких)

Рецензия на монографию Бутиной Елены Владимировны «Антигены клеток крови и антитела к ним»

Минеева Наталья Витальевна, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории изосерологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

Одной из важнейших составляющих современной трансфузионной медицины является иммунологическая безопасность трансфузий компонентов крови. Для обеспечения реципиентов иммунологически совместимыми эритроцитами и тромбоцитами необходимо знать особенности распределения антигенов и фенотипов клеток крови среди доноров, проживающих на определенной территории. На основании полученных сведений можно планировать заготовку и хранение компонентов крови, в том числе криоконсервированных. Гематологические больные относятся к группе риска возникновения посттрансфузионных реакций и осложнений вследствие интенсивности и продолжительности трансфузионной терапии и являются уникальным объектом для изучения эффективности мероприятий по профилактике посттрансфузионной аллоиммунизации. Современные технические возможности позволяют диагностировать иммуноконфликт по антигенам не только эритроцитов, но и тромбоцитов, однако в отечественной литературе встречаются лишь единичные работы, посвященные аллоиммунной тромбоцитопении. Привлечение и сохранение донорских кадров является актуальной задачей, стоящей перед отечественной службой крови, что требует проведения анализа эффективности организационных мероприятий по профилактике аллоиммунизации здоровых лиц и сокращению числа отводов от донорства по иммунологическим критериям.

В монографии Бутиной Е.В. освещены актуальные вопросы современной гематологии и трансфузиологии, значимые как для клинической медицины так и для лабораторной диагностики. В первой главе широко представлены современные знания об антигенной структуре клеток крови, их значении в трансфузионной медицине и трансплантологии, описаны осложнения гемоконпонентной терапии, приведены характеристики методов исследования антигенов и антител, которые используются в современных иммуногематоло-

гических лабораториях. В второй главе рассмотрена эффективность профилактических мероприятий, направленных на предотвращение сенсibilизации реципиентов и снижение аллогенной нагрузки по основным трансфузионно опасным антигенам эритроцитов. Представлен алгоритм подбора иммунологически совместимых доноров эритроцитов для гематологических больных и результаты анализа эффективности лейкофилтрации компонентов крови и тактики ограничения трансфузий при профилактике развития HLA-аллоиммунизации и рефрактерности к переливаниям тромбоцитных концентратов. Описан алгоритм формирования банка долгосрочного хранения криоконсервированных эритроцитов и тромбоцитов с учетом их иммуногематологических параметров. Монография иллюстрирована 13 рисунками и 12 таблицами.

Сведения, представленные в монографии Бутиной Е.В. имеют большое значение для здравоохранения, развития трансфузиологии и гематологии, совершенствования методов лабораторной диагностики, фундаментальной медицины.

Предисловие

Обеспечение иммунологической безопасности трансфузий компонентов крови, иммунологическое сопровождение трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), профилактика иммунных цитопений у новорожденных являются важнейшими направлениями развития современной иммуногематологии [1, 2, 3]. В настоящее время устанавливается иммуногенность антигенов и релевантность антител, разрабатываются высокотехнологичные методы исследования, происходит систематизация и обобщение полученных сведений. В практической медицине внедряются персонализированные подходы к проведению гемокомпонентной терапии и профилактике осложнений, обусловленных антигенной несовместимостью донора и реципиента. Популяционный анализ позволяет пролить свет на этнические и миграционные закономерности, а также рассчитать число доноров, необходимых для обеспечения реципиентов иммунологически совместимыми компонентами крови [4, 5, 6, 8]. В приоритетных программах Минздрава России по охране материнства и детства достижения современной иммуногематологии используются для обеспечения репродуктивного здоровья, предотвращения младенческой заболеваемости и смертности, создания условий для рождения здоровых детей [9, 11, 12].

Важнейшим иммуногематологическим критерием, определяющим риск возникновения осложнений при трансфузиях компонентов крови и отягощенного течения беременностей, является уровень аллоиммунизации населения к антигенам эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов [14, 15, 16]. Данный показатель зависит, в первую очередь, от антигенного разнообразия популяции и характера распределения иммуногенных антигенов у лиц, проживающих в одном регионе. Существенное значение имеют нормативные акты, регламентирующие профилактику аллоиммунизации у реципиентов и беременных женщин, и неукоснительность исполнения законодательства. Индекс иммунизации стационарных больных зависит от интенсивности проведения им гемокомпонентной терапии, женщин – от числа беременностей. Немаловажное значение для повышения качества исследований имеет оснащенность лабораторий современным оборудованием и реактивами, позволяющими с высокой точностью диагностировать наличие аллоантител и типировать антигены кле-

ток крови [17, 18, 19].

Актуальным для трансфузиологической помощи пациентам в критических ситуациях является создание запасов криоконсервированных эритроцитов и тромбоцитов на базе отделений долгосрочного хранения клеток крови. Однако универсальные правила, регламентирующие отбор компонентов крови с учетом их антигенного профиля, до настоящего времени в России отсутствуют. В то же время знание иммуногематологических особенностей доноров должно составить основу работы банка долгосрочного хранения биообъектов, поскольку его основное предназначение – обеспечение как плановых трансфузий реципиентам с редкими фенотипами и с антителами аллогенной или аутологичной направленности, так и экстренных переливаний - при отсутствии нативных фенотипически совместимых клеток крови [23, 24].

Бесспорно преимущество профилактики аллоиммунизации реципиентов над преодолением ее последствий, но высокая стоимость технических и организационных превентивных мероприятий требует их научного обоснования, подтвержденного клиническими и лабораторными данными [25, 26, 27, 28].

Новые методы исследования и современные технические возможности позволяют диагностировать иммуноконфликт по антигенам не только эритроцитов, но и тромбоцитов. Клинически важным направлением является разработка алгоритма лабораторных исследований, позволяющих дифференцировать иммунологические причины тромбоцитопении у новорожденных [66, 67, 68, 69].

Современный уровень развития иммуногематологии позволяет реализовать единый подход в выборе тактики иммуногематологического обследования доноров и реципиентов компонентов крови.

**ИММУНОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ
ПАРАМЕТРЫ КЛЕТОК КРОВИ**

Антигенные системы эритроцитов

Система АВО состоит из антигенов А, В, Н. Те же антигены, что на эритроцитах, экспрессируются и в других тканях и органах человека: на эндотелиальных и эпителиальных клетках легких, репродуктивной системы, желудочно-кишечного и уrogenитального трактов [1, 2, 3, 4]. Распределение групп крови системы АВО имеет популяционные и расовые особенности (табл. 1). Антиген Н определяет О группу крови и является предшественником А и В антигенов. Ген Н находится на 19 хромосоме, А и В гликопротеины кодируются генами хромосомы 9. Концентрация Н антигена на эритроцитах снижается в последовательности - О > А2 > В > А2В > А1 > А1В. Примерно 80% индивидов с группой крови А являются А1, 20% -А2 (подгруппа, включающая в себя А3, Ае1, Ах и другие типы антигена А). Индивиды А2 могут вырабатывать анти-А1 антитела (1- 8 % - А2, 30% - А2В). Анти-А1 антитела не обязательно вызывают гемолиз, но способны приводить к отторжению трансплантата.

Таблица 1 - Распределение групп крови АВО

АВО-принадлежность	Частота встречаемости, %		
	Европеоидная раса (кавказоиды)	Негроидная раса (афро-американцы)	Монголоидная раса (азиаты)
О	45	49	43
А	40	27	27
В	11	20	25
АВ	4	4	5

Анти-А, -В антитела имеют «натуральное происхождение», так как выявляются в сыворотке крови людей без предварительной антигенной сти-

муляции и формируются под влиянием растительных и бактериальных компонентов окружающей среды, например, сахаров *E. coli*. Антитела начинают продуцироваться после рождения и обычно выявляются с 4-6 мес., достигая пика в возрасте 5-10 лет, затем снижаясь в течение жизни. У лиц с иммунодефицитом уровень анти-А, -В антител может быть ниже чувствительности теста.

Точная идентификация донора и пациента по системе АВО лежит в основе безопасности трансфузий. Анти-А, -В антитела относятся к иммуноглобулинам класса М, они способны активировать комплемент и вызывать немедленный внутривенный гемолиз. Несовместимые переливания, приводящие к тяжелому осложнению и смерти, обычно являются результатом ошибки при определении АВО-принадлежности крови донора или больного.

Общепринятой является тактика трансфузий компонентов крови от доноров, идентичных реципиентам по системе АВО. При невозможности соблюдения данного условия подбор совместимых компонентов крови осуществляется в соответствии с таблицей 2 [1, 5].

Таблица 2 - АВО селекция компонентов крови

Компонент крови	Принцип селекции
цельная кровь	идентичная пациенту
эритроциты	совместимые с плазмой реципиента
плазма	совместимая с эритроцитами пациента
тромбоциты	допустима любая АВО-принадлежность, предпочтительна совместимость с эритроцитами пациента
гранулоциты	совместимые с плазмой реципиента
криопреципитат	допустима любая АВО-принадлежность

Большинство трансфузионных центров мира придерживается тактики, основанной на оценке количества эритроцитов в трансфузионной среде: если компонент крови содержит более 2 мл эритроцитов, например, эритроцитный или гранулоцитный концентрат, то подбор ориентирован на совместимость

эритроцитов донора и плазмы реципиента; если компоненты крови, например, СЗП и ТК, содержат плазму с анти-А, -В антителами, то совместимыми должны быть плазма донора и эритроциты реципиента. При переливании цельной крови всегда соблюдается АВО идентичность донора и реципиента (табл. 3, 4).

Таблица 3 - Селекция эритроцитсодержащих компонентов крови

АВО-принадлежность пациента	АВО-принадлежность эритроцитсодержащих компонентов			
	1 выбор	2 выбор	3 выбор	4 выбор
АВ	АВ	А	В	О
А	А	О	-	-
В	В	О	-	-
О	О	-	-	-

Таблица 4 - Селекция компонентов крови, содержащих плазму

АВО-принадлежность пациента	АВО-принадлежность плазмосодержащих компонентов			
	1 выбор	2 выбор	3 выбор	4 выбор
О	О	А	В	АВ
А	А	АВ	-	-
В	В	АВ	-	-
АВ	АВ	-	-	-

Практика заготовки компонентов крови предусматривает исследование титра анти-А, -В антител у доноров, что необходимо для предотвращения посттрансфузионных гемолитических реакций обратного типа в случае переливания совместимых, но не идентичных по АВО компонентов крови. В Великобритании скрининг анти-АВО антител у доноров проводят с эритроцитами АВ в разведении сыворотки 1:100 на автоматической иммуногематологической платформе. Компоненты с высоким титром анти-А, -В антител резервируются только для идентичных по системе АВО трансфузий. Плазмосодержащие компоненты крови с низким титром анти-А, -В антител (ниже разведения 1:100)

используются, когда нет возможности обеспечить АВО идентичность донора и реципиента [1, 5].

Ослабление экспрессии А и В антигенов может возникнуть при гематологических и онкологических заболеваниях, у новорожденных и у пожилых людей. Хромосомная делеция в локусе АВО приводит к потере экспрессии антигенов. Некоторые индивиды с группой крови В имеют высокий уровень экспрессии В-ассоциированных галактозилтрансфераз, которые вызывают прикрепление А-детерминированных сахаров к антигену Н, вследствие чего эритроциты агглютинируются анти-А сыворотками. В отдельных случаях у А1 индивидов энзимы бактерий, ассоциированных с кишечной непроходимостью, раком желудка и кишечника, модифицируют А-детерминированные сахара в В-детерминированные сахара, имитируя приобретение В антигена. Полиагглютинация эритроцитов всеми сыворотками крови может возникнуть вследствие инфекции, при которой бактерии или вирусы продуцируют ферменты, обнажающие скрытый антиген Т на эритроцитах. Поскольку сыворотки всех здоровых людей содержат анти-Т антитела, они агглютинируют Т-активные эритроциты. Это транзитное состояние прекращается после элиминации микроорганизма. Генетическая мутация вызывает постоянное присутствие Т-активных эритроцитов. Циркуляция в кровотоке нескольких популяций эритроцитов, обладающих различным антигенным набором вследствие гемотрансфузий, трансплантаций ГСК или внутриутробного обмена между близнецами, значительно осложняет определение группы крови человека.

Система эритроцитов Резус (Rh) (антигены D, С, с, Е, е и еще 50 других) занимает второе место после системы АВО по клиническому значению, так как входящие в ее состав антигены обладают высокой иммуногенностью, а антитела вызывают отсроченные гемолитические реакции и гемолитическая болезнь плода и новорожденных (ГБПН). RH локус находится на 1 хромосоме и содержит два гена - RHD, который кодирует D антиген, и RHCE, отвечающий за антигены С, с, Е, е. Rh-отрицательные индивиды не имеют или имеют неактивный RHD ген. Антигены Rh наследуются гаплотипом. Rh система крайне сложна вследствие возможных точечных мутаций и генетического обмена между двумя генами, порождающими новые эпитопы Rh. Наиболее разнообразны антигены у африканских негров и латиноамериканцев. Генотипирова-

ние Rh позволяет разрешить неоднозначности, возникшие при серологическом исследовании, и выявить новые эпитопы [6, 7, 8, 9].

Распределение отдельных фенотипов системы Резус в мире представлено в таблице 5 [1, 5]. В европеоидной расе Rh-положительные лица встречаются с частотой 85%, в негроидной – 95%. В Азии частота выявления Rh-отрицательных людей настолько мала, что исследование Rh-принадлежности не относится к рутинным тестам.

Таблица 5 - Номенклатура и распространенность гаплотипов системы Резус

Гаплотип	Короткое название гаплотипа	Распределение, %		
		Европеоидная раса	Негроидная раса	Монголоидная раса
DCE	R ₁	42	17	70
DcE	R ₂	14	11	21
Dce	R ₀	4	44	3
DCE	R _z	<0,01	<0,01	1
ce	r	37	26	3
Ce	r'	2	2	2
cE	r''	1	<0,01	<0,01
CE	r ^y	<0,01	<0,01	<0,01

Более 75 различных мутаций лежит в молекулярной основе экспрессии Dweak (слабого антигена D). Кроме того, Dweak может быть результатом снижения экспрессии антигена D, когда RHC - в транс-положении к RHD (фенотип Dce/Ce). Очень слабая форма D, называемая Del, выявляется только при адсорбции и элюции анти-D антител и более характерна для жителей Азии. В Европе и США у реципиентов не проводят тестирования антигена Dweak с применением непрямого антиглобулинового теста (НПАГТ). Исключение составляют новорожденные. Невыявление у ребенка Dweak может привести к его ошибочной идентификации Rh-отрицательным и назначению матери

антирезусного иммуноглобулина. Доноры компонентов крови тщательно обследуются на наличие антигена Dweak в целях предотвращения переливания Dweak эритроцитов Rh-отрицательным реципиентам [1, 10].

Бывают ситуации, когда в клинике отсутствуют Rh-отрицательные компоненты крови. В этих случаях сопоставляют риск развития аллоиммунизации с последствиями, связанными с отменой трансфузии. Особенно важно осознавать значение резус-иммунизации у женщин детородного возраста и у пациентов, зависимых от переливаний эритроцитов. Вероятность образования антител определяется активностью иммунной системы реципиента. Так, у 80% здоровых волонтеров внутривенное введение всего лишь 0,5 мл Rh-положительных эритроцитов привело к возникновению антител, тогда как только 20% Rh-отрицательных госпитализированных больных ответили образованием антител на трансфузии 400 мл Rh-положительных эритроцитсодержащих компонентов крови. Наименьший показатель иммунизации наблюдался в группе пациентов с опухолевыми заболеваниями, подвергшихся химиотерапии. На развитие иммунизации влияет также вид использованных гемокомпонентов. У Rh-отрицательных реципиентов, которым переливали Rh-положительные тромбоцитные концентраты, уровень аллоиммунизации составил <4%. В настоящее время введение антирезусного иммуноглобулина Rh-отрицательным больным, получившим по экстренным показаниям Rh-положительные компоненты крови, считается оптимальным для предотвращения формирования антител, что, однако, сопряжено с риском гемолиза перелитых эритроцитов при назначении больших доз иммуноглобулина.

Тяжелые формы ГБПН ассоциированы с анти-D и анти-c иммунизацией, легкие формы или отсутствие заболевания – с анти-C, -E, -e антителами. У женщин с - парциальным антигеном D, не содержащим эпитоп DVI, могут выработаться анти-D антитела, приводящие к тяжелой или летальной форме ГБПН; у женщин с другими типами Dpartial образование антител не приводит к ее развитию, или заболевание протекает легко. При ABO-несовместимости матери и ребенка наблюдается частичный защитный эффект от образования анти-D антител у женщины, что объясняется быстрой элиминацией из организма Rh-положительных эритроцитов под действием анти-A/-B антител [11, 12].

Стандарты Ассоциации банков крови США (ААВВ) не предписывают рутинного подбора компонентов крови по каким-либо антигенам, кроме АВО и D, для неиммунизированных больных. Несмотря на это, многие институты и центры крови обеспечивают пациентов, пожизненно зависимых от трансфузионной терапии, эритроцитсодержащими компонентами крови, совместимыми по антигенам систем Резус (С, с, Е) и Келл (К). Фундаментальное объяснение фенотипического подбора основано на необходимости профилактики аллосенсибилизации и, следовательно, предотвращения посттрансфузионных гемолитических осложнений. Противники подбора по фенотипу обосновывают свое мнение сложностями его проведения как в донорских центрах, так и в трансфузиологических отделениях и настаивают на подборе доноров только для определенной категории больных.

Групповая система Келл (Kell) состоит из 34 антигенов, основными из которых являются К (или K1), чаще обозначаемый как «Келл», и k (или K2). Гликопротеины антигенов Келл обнаруживаются на предшественниках миелоидных элементов и на клетках тестикулярной и лимфоидной тканей [1]; протеины - в мышцах, сердце, головном мозге и гемопоэтической ткани. Антигены Келл разрушаются под действием дитиотреитола (ДТТ), который атакует экстрацеллюлярный домен антигена. Этот феномен используется при идентификации антител. Частота встречаемости антигенов среди людей разных рас, по данным В.Н. Shaz et al., 2013 г., представлена в таблице 6. В Великобритании типирование антигена К у доноров компонентов крови является рутинной процедурой. Рекомендуются трансфузии К-негативных эритроцитов женщинам репродуктивного возраста (моложе 55 лет) и больным с положительным прямым антиглобулиновым тестом (ПАГТ). Анти-К антитела и антитела к другим антигенам системы Келл (анти-Кра, -Крb, -Jsa, -Jsb) образуются в результате аллогенной стимуляции эритроцитами и вызывают немедленные и отсроченные гемолитические ПТО и ГБПН. Тяжесть ГБПН не зависит от титра материнских антител и уровня билирубина в амниотической жидкости. Антигены Келл начинают экспрессироваться на эритроцитах в очень ранней стадии их созревания, поэтому анти-Келл антитела способны подавлять эритропоэз и вызывать тяжелую анемию без сопутствующего гемолиза и подъема билирубина [5, 13, 14].

Таблица 6 - Фенотипы системы Kell, их распределение среди людей разных рас

Фенотип	Частота встречаемости, %	
	Европеоидная раса	Негроидная раса
K-k+	91	98
K+k+	8,8	2
K+k-	0,2	редко
Kp(a+b-)	редко	0
Kp(a-b+)	97,7	100
Kp(a+b+)	2,3	редко
Kp(a-b-c+)	0,32 японцы	0
Js(a+b-)	0	1
Js(a-b+)	100	80
Js(a+b+)	редко	19

Выраженное снижение экспрессии антигенов Келл ассоциировано с мутацией в XK гене. Сцепленный с X-хромосомой McLeod синдром поражает только мужчин. Больные имеют мышечные и неврологические нарушения, включая атрофию скелетной мускулатуры, припадки и кардиомиопатии. Симптомы развиваются поздно, в четвертой декаде жизни, поэтому синдром сложно диагностируется и зарегистрирован примерно у 60 мужчин во всем мире. Снижение Келл экспрессии встречается у больных хроническим гранулематозом с делецией хромосомы X, включающей и XK, и CYBB локусы. Большинство пациентов с McLeod фенотипом вырабатывают анти-Kx антитела, что крайне затрудняет подбор для них совместимых доноров. В таких случаях рекомендуется донация и хранение аутологичных эритроцитов.

Система Кидд (Kidd) имеет два антигена - Jka и Jkb, которые составляют три фенотипа: Jk(a+b-) Jk(a-b+) Jk(a+b+) (таблица 7). Фенотип Jk(a-b-) чаще встречается в Азии и Полинезии. Кидд антигены определяются у плода с 11 недели беременности и хорошо развиты к моменту рождения ребенка. Эти антигены экспрессируются на эндотелиальных клетках сосудов и на медуллярных клетках почек человека [5]. Функция Кидд протеинов состоит в транспорте

мочевины. Антитела к антигенам Кидд встречаются редко и обычно в сочетании с антителами к другим антигенам. В связи с тем, что в некоторых случаях антитела реагируют только с эритроцитами, экспрессирующими антиген в двойной дозе, то они могут быть пропущены при скрининге. Это является объяснением того, что одна треть отсроченных посттрансфузионных реакций, в том числе тяжелых, обусловлена анти-Кидд антителами. ГБПН, вызванная анти-Кидд, встречается крайне редко и протекает в легкой форме [15, 16, 17].

Таблица 7 - Фенотипы системы Kidd, их распределение среди людей разных рас

Фенотип	Частота встречаемости, %	
	Европеоидная раса	Негроидная раса
Жк (a+b-)	26	52
Жк (a-b+)	23	8
Жк (a+b+)	50	40
Жк (a-b-)	редко	редко

Групповая система MNS состоит более чем из 40 антигенов, основными из которых являются M, N, S, s, U (таблица 8) [1, 5]. Антитела к данным антигенам имеют клиническое значение, особенно анти-S, -s, -U. Антигены присутствуют на эндотелии и эпителии почек. Эритроциты пуповинной крови экспрессируют антигены данной группы крови. Антигены M и N чувствительны к протеолитическим ферментам (ficin, papain, trypsin, pronase), что используется для идентификации антител. Анти-M антитела, наряду с IgG компонентом, содержат IgM, поэтому могут быть выявлены в тестах без добавления антиглобулинового реактива, кроме того, для них характерен эффект дозы – лучшее реагирование с эритроцитами с двойной дозой антигена. Анти-M, -N антитела могут иметь естественное происхождение, без иммунной стимуляции соответствующими антигенами. Если анти-M антитела активны при 37°C, они являются клинически значимыми и способны стать причиной ПТО и ГБПН. Анти-N не вызывают этих осложнений.

Таблица 8 - Фенотипы системы MNS, их распределение среди людей разных рас

Фенотип	Частота встречаемости, %	
	Европеоидная раса	Негроидная раса
M+N-S+s-	6	2
M+N-S+s+	14	7
M+N-S-s+	10	16
M+N+S+s-	4	2
M+N+S+s+	22	13
M+N+S-s+	23	33
M-N+S+s-	1	2
M-N+S+s-	6	5
M-N+S-s+	14	19
M+N-S-s-	0	0,4
M+N+S-s-	0	0,4
M-N+S-s-	0	0,7

Антигены Даффи (Duffy) (Fya и Fyb) экспрессируются рано - с 6-7 недели гестации и хорошо развиты к рождению [1]. Они выявляются на эндотелиальных клетках посткапиллярных венул почек, селезенки, сердца, мышц, 12-перстной кишки, поджелудочной железы, плаценты. Антигены значительно различаются по частоте встречаемости в различных этнических группах (таблица 9). Нулевой фенотип среди чернокожих людей отражает селекцию по устойчивости к малярии. Антитела к антигенам Даффи почти всегда IgG, редко IgM, возникают вследствие антигенной стимуляции эритроцитами. Анти-Fya антитела способны вызвать ПТО и ГБПН средней и тяжелой степени. Антиген Fyb обладает слабой иммуногенностью, однако относится к трансфузионно опасным антигенам, антитела к которому могут стать причиной ПТО.

Таблица 9 - Фенотипы системы *Duffy*, их распределение среди людей разных рас

Фенотип	Частота встречаемости, %	
	Европеоидная раса	Негроидная раса
Fy (a+b-)	17	9
Fy (a-b+)	34	22
Fy (a+b+)	49	1
Fy (a-b-)	редко	68
Fy (b+w)	1,4	0

Антигены системы Льюис (Lewis) (Lea и Leb) не являются собственными компонентами мембраны эритроцитов, синтезируются интестинальными эпителиальными клетками. Антигены циркулируют в плазме самостоятельно или вместе с липопротеинами и пассивно адсорбируются на мембране эритроцитов. Экспрессия антигенов может снижаться во время беременности и при различных заболеваниях, что, вероятно, связано со снижением секреции эндотелиальных клеток или с изменением уровня липопротеинов в плазме. Льюис антигены адсорбируются на тромбоцитах, лимфоцитах и других клетках тканей так же хорошо, как и на эритроцитах [1, 5]. Антигены могут элюировать с эритроцитов в плазму. Антигены системы Льюис не выявляются на эритроцитах в течение первых месяцев жизни, соответственно антитела к ним не вызывают ГБПН. Антитела преимущественно IgM и могут быть естественного происхождения. Описания случаев ПТО, обусловленных антителами системы Льюис, встречаются крайне редко. Льюис антигены, присутствующие в плазме доноров, нейтрализуют Льюис антитела реципиентов. Антитела, однако, могут выявляться в тестах на совместимость, осложняя тем самым подбор доноров. Распространенность фенотипов системы Льюис представлена в таблице 10.

Таблица 10 - Фенотипы системы Lewis, их распределение среди людей разных рас

Фенотип	Частота встречаемости, %	
	Европеоидная раса	Негроидная раса
Le (a-b+)	72	55
Le (a+b-)	22	23
Le (a-b-)	6	22
Le (a+b+)	редко	редко

Система эритроцитов Лютеран (Lutheran) содержит более 20 антигенов, наибольшее значение из которых имеют Lua и Lub. Антигены Лютеран плохо развиты у новорожденных. Анти-Lua антитела не вызывают ПТО, ГБПН – редко и в легкой форме. Анти-Lub антитела зарегистрированы в качестве причин нетяжелых ПТО и ГБПН.

I и i антигены системы I экспрессируются большинством клеток организма, растворены в слюне, плазме и других жидкостях и относятся к тканево-групповым антигенам. Аутоантитела IgM данной системы являются холодовыми агглютинидами, оптимально реагирующими при температуре 40С и присутствующими в низком титре в сыворотке крови всех людей. Если аутоантитела активны при комнатной температуре, они выявляются в тестах на совместимость перед трансфузией. Антитела представляют опасность для здоровья только в очень высоком титре (>1:1000) и при температуре реагирования 37°С. В этой ситуации они становятся причиной гемолитической анемии - болезни холодовой агглютинации. Болезнь холодовой агглютинации бывает первичной (идиопатической) как результат клональной В-клеточной экспансии или вторичной - вследствие вирусной и бактериальной инфекции. Микоплазменная пневмония ассоциируется с анти-I антителами, инфекционный мононуклеоз - с анти-i. Патогенез формирования антител неизвестен. Возможно, они возникают в результате иммунной дисфункции, антигенной мимикрии инфекционных агентов, инфекционно индуцированном изменении антигена, приводящем к повышению его иммуногенности или экспрессии неоантигена. Индивиды с наследуемым i фенотипом могут синтезировать анти-I аллоантитела, обычно IgM, реагирующие при низких температурах (<32°С).

Анти-ИН аутоантитела характерны для лиц с А1 группой крови (не выявляются у людей с В(III) или АВ(IV), агглютинируют эритроциты, имеющие одновременно Н и I детерминанты. Ауто анти-ИН антитела обычно клинически незначимы.

Групповая система Р в 2010 г. на основании проведенных генетических исследований переименована в P1PK. Имеются два фенотипа: P1 и P2. P2 фенотип выявляется у 21% европейцев, у 80% жителей Камбоджи и Вьетнама, у 6% африканских негров. Помимо экспрессии на эритроцитах, P1 антиген экспрессируется на лимфоцитах, гранулоцитах, моноцитах и с широкой вариабельностью - в органах. Антиген P1 является рецептором для таких микроорганизмов как *E. Coli* и *Streptococcus suis*. Кроме того, Р антиген – это рецептор для В19 парвовируса, вызывающего эритему и ряд тяжелых заболеваний, в том числе аплазию эритроидного ростка кроветворения. Индивиды с редким р фенотипом обычно резистентны к парвовирусу В19.

P1-негативные лица могут формировать анти-P1 антитела, которые являются холодовыми IgM и имеют натуральное происхождение. Антитела не проходят через плаценту, не вызывают ГБПН. Очень редки сообщения о гемолитических реакциях, вызванных этими антителами [1, 5].

Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия - это редкая аутоиммунная гемолитическая анемия, возникающая обычно у детей после перенесенной вирусной инфекции и формирования двухфазных IgG антител, называемых антителами Donath-Landsteiner, как правило, анти-Р специфичности. Термин «двухфазные» обозначает, что антитела связываются с эритроцитами при низкой температуре, а лизис эритроцитов возникает при повышении температуры. В основе диагностики лежит Donath-Landsteiner тест.

В соответствии с классификацией International Society of Blood Transfusion (ISBT), антигены эритроцитов считаются редко встречающимися, если выявляются менее чем у 1% людей в популяции, и часто встречающимися, если определяются у $\geq 90\%$. Понятие «редкая группа крови» подразумевает отсутствие в фенотипе индивида антигенов или комбинаций антигенов высокой частоты встречаемости. Для пациентов, нуждающихся в эритроцитах с уникальным фенотипом, интернациональная референс-лаборатория (IBGRL

– International Blood Group Reference Laboratory) проводит консультацию и делает запрос в соответствующий регистр доноров. В настоящее время Американская программа редких доноров (American Rare Donor Program – ARDP) включает в себя 45 000 активных доноров крови, фенотип которых встречается с частотой менее чем 1 на 10 000 человек в США и менее чем 1 на 10 000 человек в мире (но чаще в США). Для больных, имеющих антитела к широко распространенным антигенам, потенциальными донорами могут быть кровные родственники, прежде всего сиблинги. Для новорожденных с ГБПН, возникшей в результате действия мультиантител или антител к антигенам высокой частоты встречаемости, мать (если она совместима по АВО) является наиболее логичным донором. Если позволяет клиническая ситуация, то пациентам с редким фенотипом могут проводиться аутологичные трансфузии эритроцитов. В противном случае сравнивают риски развития гемолиза при несовместимой трансфузии и отмены переливания [18].

Обычно центры крови проводят типирование антигенов эритроцитов только у повторных доноров и у членов семьи больного, аллоиммунизированного к часто встречающимся антигенам. Большинство технологий рассчитано на исследование антигенов С, Е, К. Расширенное типирование занимает больше времени: оно более дорогое и нуждается в определенном контроле. Каждый донорский центр имеет свой алгоритм поиска совместимых доноров с учетом фенотипов, расовых и этнических особенностей реципиентов [19, 20 21].

При сложностях в определении антигенов эритроцитов с использованием серологических тестов проводят ДНК-типирование [20, 21]. Генотипирование относится к «непрямому» методу, так как определяет фенотип по генотипу, в отличие от «прямого» метода, когда антигены тестируются с помощью моноклональных антител. Большинство антигенов групп крови является результатом единственной нуклеотидной замены (SNP – single nucleotide gene polymorphisms), наследуемой в соответствии с менделевским распределением, имеющей установленный дизайн и интерпретирующейся определенным образом. Только АВО и Rh группы комплексные. Обнаружено более 100 различных аллелей, кодирующих гликотрансферазы, отвечающих за систему АВО. Единственная точечная мутация в А или В аллелях может привести к инактивации трансферазы, то есть фенотипу группы О. Что касается системы Резус,

то тестирование распространенных антигенов D, C/c, E/e довольно простое у большинства индивидов; вызывает затруднение только у лиц некоторых этнических групп. Более 200 RHD аллелей кодируют Dweak или Dpartial фенотипы. RH генотип, особенно в минорном состоянии, требует отбора мутационного региона гена и соответствующего алгоритма интерпретации. Большинство широко используемых методов типирования антигенов эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов основано на sequence-specific primer-polymerase chain reaction (SSP-PSR) или allele-specific PCR (AS-PCR). Необходимость генотипирования возникает в следующих случаях:

1) в крови больного обнаружена смешанная популяция эритроцитов. Наличие в циркуляции пациента эритроцитов донора (трансфузия выполнена в течение последних 3 месяцев) затрудняет установление фенотипа больного. При недоступности предтрансфузионного образца некоторые исследователи выполняют сепарацию эритроцитов донора и реципиента путем центрифугирования крови, отделяя собственные недавно образованные клетки больного с более низким удельным весом от старых перелитых эритроцитов. При серповидноклеточной анемии используют гипотонический солевой раствор для разделения эритроцитов пациента с SS или SC гемоглобином от перелитых клеток с гемоглобином AA. В настоящее время «золотым стандартом» является ДНК-типирование больного, позволяющее однозначно интерпретировать его фенотип [20, 21].

2) Эритроциты больного покрыты IgG антителами (положительные ПАГТ или аутоконтроль). При сложностях фенотипирования, обусловленных наличием у пациента холодowych или тепловых IgG аутоантител, исследование проводят после отмывания эритроцитов теплым солевым раствором или методом прямой агглютинации IgM моноклональными реактивами. При неэффективности данных способов оптимальным является проведение ДНК-типирования пациента.

3) У кандидатов на введение антирезусного иммуноглобулина выявлено расхождение при определении антигена D вследствие наличия антигена Dpartial, Dweak или Del. Серологическое определение не дифференцирует Dpartial или Dweak антигены, что важно для женщин, нуждающихся во введении антирезусного иммуноглобулина (RhIG) после родов. ACOG (American

Congress of Obstetricians and Gynecologists) не рекомендует использовать RhIG для пациентов со слабой экспрессией D (Dweak), так как у них отсутствует риск формирования анти-D антител. В то же время женщины, эритроциты которых не экспрессируют часть эпитопов D (Dpartial), могут быть иммунизированы D антигеном и нуждаются во введении RhIG [22].

4) В сыворотке крови индивида выявлены антитела той же специфичности, что и антигены на эритроцитах (для решения вопроса о наличии ауто- или аллоантител). В некоторых случаях анти-D, -C, -e антитела обнаруживаются у больных, эритроциты которых содержат антигены D, -C, -e соответственно [309]. Генотипирование позволяет определять у данных пациентов парциальные или revealed D, -C, -e антигены. Например, около 23% C-положительных больных серповидноклеточной анемией не имеют стандартный RhCe протеин. С антиген у этих больных экспрессируется от гибридного RHD гена с потерей экспрессии D, но с кодированием эпитопа C. Более трети больных с гибридным геном вырабатывают анти-C или анти-Ce антитела. Анти-D антитела выявляются у больных с Dpartial антигеном. Анти-e антитела определяются у e-положительных пациентов с альтернативным Rhce протеином. Трансфузии эритроцитов без e антигена подвергают реципиентов риску иммунизации к антигену E. Генотипирование устанавливает истинную природу аллоантител, что позволяет подобрать оптимальные компоненты крови для этой категории пациентов [1, 5].

5) Необходимо определить зиготность по антигенам D и K. Для установления вероятности рождения ребенка, положительного по определенному антигену, исследуют кровь отца. В случае D-иммунизации женщины риск ГБПН отсутствует, если отец Rh-отрицательный, равен 50% - при D-гетерозиготности и 100% - при D-гомозиготности отца. Генотипирование является единственным методом определения зиготности по D. При наличии у матери анти-K антител у отца определяют антиген k, что можно сделать серологическими или молекулярными методами. Результаты теста влияют на план ведения беременности и родов, определяют необходимость пренатальных инвазивных процедур.

6) Типирование фетальной ДНК, полученной при амниоцентезе или из материнской плазмы. Выявление бесклеточной фетальной ДНК, присутствующей в материнской плазме с 5 недели беременности, лежит в основе определе-

ния Rh-принадлежности плода неинвазивным методом. Такой подход, широко используемый в Великобритании и являющийся рутинным исследованием в США, позволяет отменить назначения RhIG Rh-отрицательным женщинам, вынашивающим Rh-отрицательного ребенка.

7) Исследуют Rh-принадлежность доноров. D-генотипирование доноров используется в некоторых центрах США, но до сих пор не разрешено FDA для маркировки компонентов крови. Rh-отрицательные доноры в Германии и Австрии тестируются молекулярными методами, так как считается, что трансфузии эритроцитов с низкой экспрессией антигена D могут привести к синтезу антител у Rh-негативных больных. Примерно у 1 из 1000 Rh-отрицательных доноров выявляется D-ген и D-антиген с низким уровнем экспрессии, не установленный рутинными серологическими методами, например, Del [23, 24].

Использование метода широкоформатного генотипирования (Large-scale genotyping methods) повышает качество идентификации доноров. Молекулярные технологии с высокой пропускной способностью в области трансфузионной медицины детерминируют антигены эритроцитов на уровне единственной нуклеотидной замены. В Северной Америке и Европе разработаны и используются платформы для массового генетического исследования. В настоящее время представлены результаты типирования доноров по генам K, k, Jka, Jkb, Fya, Fyb, M, N, S, s, Lua, Lub, Dia, Dib, Coa, Cob, Doa, Dob, Joa, Hy, LWa, LWb, Sc1, Sc2, HgbS [20, 21, 26].

По данным В. Н. Shaz, 2018, нерегулярные аллоантитела (не анти-A, -B) определяются у <1% доноров США. Обычно антитела являются следствием трансфузий компонентов крови или беременностей, реже имеют естественное происхождение. Большинство центров крови в Европе и США тестирует на наличие аллоантител образцы крови всех доноров, хотя стандарты AABB предписывают проводить обследование доноров в зависимости от их трансфузионного и акушерского (у женщин) анамнеза. Так как селекция доноров в соответствии с этими критериями бывает затруднительна, автоматические иммуногематологические платформы запрограммированы на скрининг аллоантител одновременно с ABO- и D-тестированием образца крови. Пулирование тест-эритроцитов снижает вероятность обнаружения антител, особенно при их низком титре, поэтому тестирование крови реципиентов осуществляют толь-

ко с отдельными, с двумя и более, образцами тест-эритроцитов. Политика использования компонентов крови, содержащих аллоантитела, регламентируется конкретным донорским центром. В некоторых стационарах такие компоненты переливают реципиентам, не имеющим в фенотипе специфичного антигена, в других - предпочтение отдается отмыванию эритроцитов от плазмы перед переливанием [25].

В соответствии с данными литературы в США аллоантитела обнаруживаются у 2-6% больных, получавших трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови. При некоторых заболеваниях уровень аллоиммунизации значительно выше и достигает 36% при серповидноклеточной анемии. Поскольку аллоиммунизированные пациенты должны получать только индивидуально подобранные эритроциты, на банки крови возлагается работа по проведению типирования доноров и предтрансфузионному подбору компонентов крови для больных. Нередко этот процесс требует много времени, поэтому оптимальным считается проведение профилактики аллоиммунизации при высоком риске ее развития путем типирования и подбора фенотипически совместимой крови с самого начала трансфузионной терапии [27, 28, 29, 30, 31].

Клиническое значение антител определяется способностью взаимодействовать с соответствующими антигенами на эритроцитах, инициируя их гемолиз. Антитела системы АВО всегда имеют клиническое значение, проявляющееся в остром интраваскулярном разрушении эритроцитов при АВО-несовместимых трансфузиях и возникновении ГБН при АВО-конфликте матери и плода [32, 33].

ГБН, обусловленная АВО-несовместимостью, протекает обычно нетяжело, так как только IgG антитела проходят через плаценту, АВО антигены у плода полностью не сформированы, АВО антигены околоплодных вод связывают АВО-антитела. У матерей O(I) группы, вследствие их предрасположенности к выработке IgG антител, ГБН возникает чаще [2, 11, 34].

Степень совместимости донора и реципиента оценивается при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Большая несовместимость возникает, когда пациент имеет антитела к эритроцитам донора (например, больной O(I), а донор A(II) группы), малая - когда донор продуцирует

антитела к эритроцитам реципиента (например, больной А(II), а донор О(I) группы). Двунправленная несовместимость сочетает в себе большую и малую (например, больной В(III), донор А(II) группы). Большая несовместимость связана с немедленным гемолизом донорских эритроцитов при инфузии ГСК. Осложнение можно минимизировать истощением эритроцитов из продукта ГСК или снижением уровня антител у реципиента путем проведения плазмафереза. Риск, связанный с минорной несовместимостью, обусловлен немедленным гемолизом эритроцитов реципиента антителами донора, находящимися в продукте ГСК, и лимитируется снижением количества плазмы. Отсроченный гемолиз развивается вследствие продуцирования донорскими лимфоцитами антител к эритроцитам пациента и регистрируется обычно через 7-14 дней после трансплантации. Гемолиз может быть тяжелым и даже фатальным, особенно если пациент А(II), а донор - О(I) группы, и профилаксируется назначением цитостатических препаратов.

Несовместимость по системе АВО при пересадке солидных органов является причиной их отторжения, поэтому трансплантационные центры исследуют титр анти-А, -В антител у больных с определением класса иммуноглобулинов (IgM, IgG) [1, 37]. Максимальный титр, при котором выполняется пересадка, обычно регламентируется протоколом конкретного центра. А2 подгруппа донора рассматривается эквивалентно группе О(I) при трансплантации почек реципиентам с не О(I) группой. Синдром лимфоцитов-пассажира возникает в случае продукции лимфоцитами солидных органов антител к антигенам реципиента, например, О(I) у органа, А(II) группа - у пациента.

Все другие антитела, кроме АВО, называются нерегулярными и бывают или аллоантителами, продуцирующимися в ответ на введение антигена, отсутствующего у индивида, или аутоантителами, реагирующими с антигенами собственных клеток человека. Клиническое значение антител широко варьирует: некоторые антитела способны вызвать острый внутрисосудистый, угрожающий жизни гемолиз, другие - никак не влияют на циркуляцию перелитых эритроцитов. Градация зависит от специфичности антител. По данным С.Hillyer и соавт. [335], несомненное клиническое значение имеют антитела к антигенам систем АВО, Diego, Duffy, Kell, Kidd, P, PP, Pk, Rh, S, s, U, Vel. Относительное значение - антитела Ata, Colton, Cromer, Dombrock, Gerbich, Indian, Jra, Lan,

LW, Scianna, Yt систем. Не имеют клинического значения (если не реагируют при 37°C) антитела к антигенам A1, H, Lea, Lutheran, M, N, P1, Sda. Клинически незначимы Bg, Chido/Rogers, Cost, JMН, Knops, Leb, Xga антитела. Соответственно, установление специфичности антител является важной частью предтрансфузионного тестирования, а идентификационная панель эритроцитов в обязательном порядке должна содержать антигены D, С, E, с, е, M, N, S, s, P1, Lea, Leb, K, k, Fya, Fyb, Jka, Jkb [35, 36, 37].

Нерегулярные антитела могут выявиться при возникновении расхождения во время определения АВО принадлежности крови, когда результаты прямого исследования не соответствуют результатам перекрестного определения; при положительном результате скрининга антител, проводимого в момент поступления больного в стационар; при обнаружении несовместимости в тесте перед трансфузией; при исследовании элюата с эритроцитов. В любом случае специфичность антител должна быть установлена до трансфузии эритроцитов, если эта трансфузия не экстренная [38, 39, 40, 41].

Для выявления нерегулярных антиэритроцитарных антител используют два основных иммуногематологических метода: прямой и непрямой антиглобулиновые тесты. ПАГТ выявляет антитела, взаимодействующие с эритроцитами *in vivo* [1, 5]. Это довольно простой тест, при котором к исследуемым эритроцитам добавляется антиглобулиновая сыворотка – реактив анти-IgG. Если на эритроцитах присутствуют антитела, то под влиянием анти-IgG реактива эритроциты агглютинируются - положительный результат; если на эритроцитах антител нет, то агглютинации не происходит – отрицательный результат. НПАГТ направлен на выявление аллоантител. Взаимодействие антител с эритроцитами происходит *in vitro*, при этом эритроциты инкубируются с аллогенной сывороткой при температуре 37°C, затем добавляется реагент анти-IgG. Если в сыворотке есть антитела, то результат теста положительный, если нет - отрицательный.

НПАГТ проводится при скрининге антиэритроцитарных антител у доноров, реципиентов и женщин во время беременности; при установлении специфичности (идентификации) антител; при проведении пробы на совместимость донора и реципиента; при установлении причин ГБПН и ПТО [36].

На преаналитическом этапе идентификации антител изучают сведения о пациенте, обращая внимание на его возраст, пол, диагноз, трансфузионный и акушерский анамнез. Известно, что дети в возрасте до 6 месяцев обычно не продуцируют собственных антител, но могут иметь в сыворотке крови пассивные материнские антитела, полученные до рождения. Вероятность обнаружения антител у женщин существенно выше, чем у мужчин. Пациенты, зависимые от трансфузий компонентов крови вследствие основного заболевания, относятся к группе риска развития аллоиммунизации. При этом важно знать дату последней трансфузии: если переливание проведено в течение последних 3 месяцев, циркулирующие донорские эритроциты могут влиять на результаты иммуногематологических тестов [42, 43].

Знание этнической принадлежности пациента также является «ключом» при определении специфичности антител, так как частота встречаемости антигенов и, следовательно, антител к ним различна у представителей разных рас и национальностей [44].

В процессе идентификации антител необходимо учитывать заболевания, ассоциированные с наличием специфической иммунизации к антигенам эритроцитов. У больных с синдромом холодовой агглютинации, с феноменом Рейно и с инфекционными процессами, вызванными *Mycoplasma pneumoniae*, часто обнаруживаются анти-I аутоантитела. Инфекционный мононуклеоз иногда ассоциирован с анти-i аутоантителами. Пациенты с пароксизмальной ночной холодовой гемоглобинурией могут иметь аутоантитела анти-R специфичности. Обнаружение тепловых аутоантител характерно для следующих диагнозов: тепловая АГА, системная красная волчанка (СКВ), множественная миелома (ММ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) и лимфома. Пациенты-реципиенты трансплантированных органов и ГСК могут иметь антитела, синтезируемые донорскими лимфоцитами-пассажирами.

При обнаружении у больного аллоиммунизации анализируют принимаемые им лекарственные препараты, зная, что некоторые из них способны создавать проблемы при идентификации антител. К препаратам, искажающим интерпретацию результатов ПАГТ и НПАГТ, имитирующим собственную алло- или аутоиммунизацию больного, относятся внутривенный иммуноглобулин и лекарственные средства, основанные на моноклональных анти-CD38 антителах.

Исследование фенотипа эритроцитов пациента существенно упрощает определение специфичности его антител, что необходимо при проблемах с идентификацией антител, но не обосновано, если специфичность антител у пациента ясна.

Методы идентификации антител предусматривают использование панелей эритроцитов, состоящих не менее чем из 8-14 образцов клеток с известными антигенами в различных композиционных вариантах. Обычно это коммерческие панели эритроцитов O(I) группы крови, антигенный узор которых дает возможность дифференцировать антитела к большинству антигенов [42].

Идентификация антител может включать в себя этап тестирования крови при комнатной температуре, что позволяет выявлять такие антитела, как анти-M, -N, P1, I, Lea, Leb. Многие центры отказались от данного исследования, полагая, что большинство антител, реагирующих только при низкой (комнатной) температуре, имеет либо небольшое значение, либо вообще клинически незначимо. В то же время необходимо помнить, что при игнорировании данного этапа могут быть пропущены анти-Vel антитела и анти-Fya антитела класса IgM.

После инкубации при 37°C анти-D, -E и анти-K антитела (если они имеют фракцию IgM) способны вызывать прямую агглютинацию эритроцитов еще до добавления антиглобулинового реагента. Другие антитела, например, анти-Jка, могут обнаруживаться по лизису антиген-позитивных эритроцитов на этом этапе. В то же время автоматические методы предусматривают прочтение результатов исследования только после добавления антиглобулинового реактива.

Результат теста оценивается по наличию или отсутствию реакции агглютинации, гемолиза или соединения антиген+антитело и градируется обычно в «+» от 1 до 4. Широко используемый подход при прочтении панели результатов заключается в исключении из списка возможных специфичностей тех антигенов, с которыми не прореагировала исследуемая сыворотка/плазма крови. Специфичность антител считается установленной при наличии реакции с тремя антиген-позитивными эритроцитами и отсутствии реакции с тремя антиген-негативными эритроцитами (если панель эритроцитов предоставля-

ет такую возможность). Некоторые антитела лучше реагируют с эритроцитами, экспрессирующими антиген в двойной дозе (гомозиготность по аллелю), чем в одинарной (в случае гетерозиготности). «Эффект дозы» характерен для антигенов систем Kidd, Duffy, Rh, MNS. Возможность использования в идентификационной панели эритроцитов, экспрессирующих антигены в двойной дозе, является идеальным, но не всегда возможным вариантом, ограниченным низкой частотой встречаемости некоторых антигенов в популяции, например, антигена K системы Келл [1, 5].

При идентификации антител нередко приходится прибегать к тесту с эритроцитами, подвергшимися ферментному воздействию. Панель ферментированных эритроцитов используют при наличии у пациента мультиантител или антител к антигенам высокой частоты встречаемости. В качестве энзимов используют папаин, трипсин, бромелин, способные изменить или перестроить антигены групп Duffy, MNS и антигены Xga, JMН, Ch, Rg, S, Mg, Mia/Vw, Cla, Jea, NyaJMН, Ge, Inb, усилить антигены групп Rh, Kidd, Lewis, ABO, P1 и I. Дитиотреитол (ДТТ) изменяет антигены Kell, Lutheran, Dombrock, Cromer, Yta, JMН, Kna, McCa, Yka, LWb. Комбинация ДТТ и протеолитических ферментов способна изменить все антигены. Ферментный тест может подтвердить или обнаружить дополнительные антитела.

Нейтрализация антител используется для подтверждения специфичности или дополнительного выявления антител. Антитела анти-Ch, -Rg нейтрализуются Чидо и Роджер субстанциями, анти-Lea и -Leb - Lewis - субстанциями плазмы, anti-P1 нейтрализуется P1 субстанцией, находящейся в белках голубиных яиц. Например, если у пациента одновременно присутствуют анти-D и анти-P1 антитела, нейтрализация анти-P1 позволяет выявлять анти-D.

В референс-лабораториях у пациентов с панагглютинирующими антителами перед этапом идентификации используют технологию адсорбции антител из плазмы. Это может быть аутоадсорбция путем множественного повторного смешивания плазмы и аутоэритроцитов, которая выполняется при нормальном уровне гематокрита и отсутствии трансфузий эритроцитов в течение последних 3 месяцев, или аллоадсорбция – смешивание плазмы с фенотипически совместимыми тест-эритроцитами, если перечисленные выше условия не соблюдены.

После идентификации клинически значимых антител больной пожизненно получает трансфузии только антиген-негативных эритроцитов с проведением теста на совместимость в НПАГТ. Данное правило распространяется и на антитела, клиническое значение которых полностью не подтверждено.

Во многих центрах при проведении исследования обязательна постановка аутоконтроля или ПАГТ. При положительных результатах тестов выполняют элюцию и идентификацию антител, подразумевая при этом, что антитела могут быть направлены к эритроцитам донора, но вследствие крайне низкого титра на момент трансфузии не были выявлены при скрининге и в тестах на совместимость.

Повторные наблюдения за действием определенных антител в условиях *in vivo* определяют их клиническое значение, поэтому в сложных случаях необходима консультация референс-лаборатории [32, 41]. Ряд тестов способен предсказать действие антител после трансфузии. Например, в *monolayer assay* исследуют фагоцитоз эритроцитов, покрытых антителами, а в хемилюминисцентном тесте подсчитывают респираторный ответ радикалов кислорода после фагоцитоза сенсibilизированных эритроцитов. Определение температурной амплитуды или радиометки, сканирующей выживаемость антиген-положительных эритроцитов после воздействия антител, также используют для оценки клинического значения антител.

Аутоантитела реагируют с общими мембранными компонентами большинства эритроцитов, включая собственные, и обычно не вызывают более выраженного разрушения донорских эритроцитов, в сравнении с эритроцитами реципиента. При анализе результатов прямого антиглобулинового теста дифференцируют иммунную и неиммунную формы гемолиза [45, 46]. Ниже перечислены основные причины положительного ПАГТ:

- наличие аутоантител как факторов патогенеза развития тепловой АГА и болезни холодовой агглютинации;

- последствия несовместимой трансфузии эритроцитов пациенту с аллоантителами, что обычно сопровождается клиникой острого или отсроченного гемолиза или серологической трансфузионной реакцией;

- переливание плазмосодержащих компонентов крови (свежезамороженной плазмы (СЗП), тромбоцитного концентрата (ТК) с антителами, направленными к антигенам эритроцитов реципиента;

- введение антирезусного иммуноглобулина и его адсорбция на эритроцитах пациента;

- циркуляция в крови плода и новорожденного материнских аллоантител, прошедших через плаценту;

- наличие лекарственно-зависимых антител, направленных к лекарственно-измененным эритроцитам, например, под действием пенициллина;

- выявление лекарственно-зависимых антител, реагирующих с лекарственно-неизмененными эритроцитами в присутствии лекарств, например, цефтриаксона;

- наличие лекарственно-независимых антител, действующих как аутоантитела, например, флударабина, метилдопа;

- неиммунная адсорбция протеинов, например, цефалотина, дигликоалдетида, тазобактама, на эритроцитах;

- выработка антиэритроцитарных антител лимфоцитами-пассажирами после пересадки солидных органов или трансплантации костного мозга (ТКМ);

- высокий уровень IgG или компонентов комплемента у больных с системной красной волчанкой, β -талассемией, ММ, аутоиммунными заболеваниями, инфицированием вирусом иммунодефицита человека (AIDS) и др.

Положительный ПАГТ обычно ассоциируется с сокращением жизни эритроцитов (менее 100-120 дней), анемией, ретикулоцитозом, подъемом лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гемоглинурией, билирубинемией (особенно непрямой фракции) и снижением гаптоглобина. ПАГТ проводят в следующих случаях:

- диагностируют АГА, устанавливая иммунный характер гемолиза. Параллельно определяют класс участвующих иммуноглобулинов – IgG или IgM,

что важно для назначения терапии. Положительный ПАГТ с IgG без компонентов комплемента и выявление панагглютининов в образце элюата являются маркерами тепловой гемолитической анемии. Положительный ПАГТ с компонентами комплемента и IgM с комплементом наблюдается у людей с болезнью холодовой агглютинации. Отрицательный ПАГТ может быть у 5-10% людей с АГА. При необходимости гемотрансфузий подобрать эритроциты для больных с аутоантителами крайне сложно, так как антитела обычно обладают широким спектром реагирования. Если специфичность антител установлена, то эритроциты, не имеющие соответствующего антигена, обладают лучшей посттрансфузионной выживаемостью;

- идентифицируют антитела. При этом можно использовать элюат с эритроцитов;

- подозревают лекарственно-индуцированную гемолитическую анемию. Элюат в таких случаях реагирует только с клетками, инкубированными с лекарством;

- диагностируют ГБПН. Положительный ПАГТ является критерием для постановки диагноза ГБПН. При положительном ПАГТ должен быть проведен скрининг аллоантител у матери и ребенка. ПАГТ бывает позитивным при наличии как анти-ABO антител, так и не анти-ABO антител у матери. Приготовление элюата с эритроцитов ребенка облегчает идентификацию антител. Важно учитывать, что положительный результат ПАГТ не устанавливает диагноз ГБПН без соответствующих клинических проявлений и признаков деструкции эритроцитов, таких, как гемолитическая анемия или гипербилирубинемия. Если антитела направлены к антигенам низкой частоты встречаемости, тестируют образцы сыворотки матери и ребенка с эритроцитами отца. Необходимо помнить, что ложноотрицательный ПАГТ наблюдается при очень высоких титрах анти-D антител (полная блокада антигенов D);

- исследуют причины гемолитического посттрансфузионного осложнения. ПАГТ выполняют из посттрансфузионного образца крови реципиента. Полученный результат сравнивают с результатом ПАГТ в предтрансфузионном образце крови. Если установлено, что ПАГТ положителен за счет IgG, то необходимо провести элюирование и последующую идентификацию антител.

Нередко можно наблюдать двойную популяцию эритроцитов, в которой донорские эритроциты, покрытые антителами, представлены положительной фракцией ПАГТ, а собственные эритроциты больного – отрицательной. Результат ПАГТ может быть отрицательным, если все перелитые эритроциты разрушились. Соответственно, отрицательный ПАГТ не исключает диагноза гемолитического ПТО. Отсроченные гемолитические ПТО выявляются редко и обычно диагностируются в связи с повышением уровня ЛДГ и непрямого билирубина. У больных с тяжелым течением основного заболевания отсроченные ПТР усугубляют состояние, так как усиливают анемию, влияют на функцию почек и могут стать причиной острой почечной недостаточности.

ПАГТ изначально может быть выполнен с полиспецифическими реагентами, содержащими анти-IgG и другие иммуноглобулины (IgA, IgM) и компоненты комплемента (C3d, C3b, C3c). Образцы крови, положительные в ПАГТ, исследуют с моноспецифическими реагентами- анти-IgG и анти-C3d. Если ПАГТ позитивен и с анти-IgG, и с анти-C3d компонентами, эритроциты тестируются с инертным контрольным реагентом, например, с 6% альбумином или физиологическим раствором. Отсутствие реакции с инертным контролем говорит о том, что положительный результат теста не является следствием спонтанной агглютинации эритроцитов [2].

Результат ПАГТ расценивается в контексте основного заболевания пациента, его медицинского и трансфузионного анамнеза, наличия гемолитической анемии [337]. Значение положительного ПАГТ определяется дополнительной лабораторной и клинической информацией. У больных анализируют признаки гемолиза, выявляют факты переливания компонентов крови в течение последних 3 мес., прием лекарственных средств, ассоциированных с возможным положительным ПАГТ, введение нормального человеческого внутривенного иммуноглобулина или RhIg, наличие в анамнезе трансплантации органов и тканей. Проводят дополнительные исследования: тестирование плазмы крови на присутствие клинически значимых аллоантител, исследование элюата с эритроцитов.

Причиной ложноотрицательного ПАГТ является неправильный выбор реактивов для исследования. Например, если антитела, вызвавшие гемолиз, относятся не к IgG и IgM, а к IgA классу, то они выявляются только в ПАГТ,

проведенном с полиспецифическими реагентами. IgG, адсорбировавшиеся на эритроцитах, могут находиться в слишком низкой концентрации, чтобы вызвать агглютинацию. В таких случаях используют методы, обладающие большей чувствительностью. Кроме того, некорректная отмывка, интенсивное ресуспензирование или промедление тестирования являются причинами ложноотрицательного ПАГТ. Нарушения при взятии образца крови, особенно если образец был переохлажден, приводят к ложноположительному ПАГТ обычно вследствие адсорбции компонентов комплемента на эритроцитах. Вследствие того, что в качестве реагента ПАГТ используется человеческий антиглобулин, обычно анти-IgG и анти-C3d, а эритроциты здоровых людей могут содержать на своей поверхности незначительное количество IgG и комплемента, то у доноров компонентов крови положительный ПАГТ встречается, по различным сообщениям, с частотой от 1:1000 до 1:14000. Кроме того, у 0,7% госпитализированных пациентов и у 18% пациентов с AIDS наблюдается положительный результат ПАГТ [5].

К образцам крови, направленным на иммуногематологические исследования, предъявляют общепринятые требования, причем, несмотря на возможность исследования антител как в сыворотке, так и в плазме крови, предпочтение отдают образцам крови, взятым на EDTA, для профилактики проблем, связанных с *in vitro* адсорбцией компонентов комплемента на эритроцитах.

Антигенные системы лейкоцитов

Исследование лейкоцитарных антигенов при трансплантациях ГСК и солидных органов привело к существенному росту числа открытий и успехам в этой области. Большой комплекс гистосовместимости (МНС) является мультигенной семьей, включающей в себя несколько высокополиморфных локусов и играющей важную роль в защите человека (и всех позвоночных) от патогенов. У человека комплекс МНС называется HLA – Human Leukocyte Antigens. Он локализован в бр21.3 регионе короткого плеча хромосомы 6 и состоит более чем из 220 генов с разнообразными функциями, в том числе кодированием протеинов иммунной системы. HLA антигены относятся к гликопротеинам, находятся на поверхности большинства клеток организма, являются распознающими молекулами для инициации иммунного ответа [47]. На специализированных иммунных клетках HLA антигены представляют пептиды чужеродных субстанций, например, вирусов и бактерий, эффекторным клеткам иммунной системы. Имеется два главных класса HLA антигенов: класс I (HLA –A, -B, -C локусы) и класс II (HLA-DR, -DQ, -DP локусы). HLA гены, близкорасположенные друг с другом, наследуются единым блоком как генетическая единица. Ряд HLA аллелей на хромосоме 6 называется гаплотипом. Комбинация двух родительских гаплотипов является генотипом индивида. Классифицирование HLA генов и аллельных последовательностей, контроль качества их типирования относятся к прерогативе WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System. HLA антигены демонстрируют различную частоту встречаемости в разных расах. Распространенным считается аллель, встречающийся с генетической частотой выше 0,001 в любой референсной популяции. Для системы HLA характерно «неравновесное сцепление» - нерандомизированная ассоциация некоторых аллелей между собой.

Взаимодействие с чужеродными HLA антигенами во время беременности, переливания компонентов крови или трансплантации вызывает образование специфических HLA антител. Кроме того, HLA антитела могут выявляться в сыворотках крови даже здоровых неиммунизированных мужчин, возникая в результате перекрестной сенсибилизации к бактериальным антигенам, пептидам пищи или аллергенам. HLA иммунизация создает существенный барьер для трансплантации солидных органов у многих пациентов, включая их в лист

ожидания для сенсibilизированных больных. Иммунизированные пациенты дольше ожидают пересадку, так как у них существенно больше эпизодов отторжения и снижения приживления трансплантата [48, 49].

HLA-аллоиммунизация - причина многих осложнений при переливании компонентов крови, некоторые из которых могут быть фатальными, например, иммунная рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов и ассоциированное с трансфузиями повреждение легких (TRALI) [50, 51, 52].

Основной причиной рефрактерности является иммунизация пациента к антигенам системы HLA [53, 54, 55, 56, 57]. Иммунная рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов - самое частое и самое тяжелое осложнение гемокомпонентной терапии у гематологических больных. Известно, что первичная иммунизация HLA антигенами - это двухсигнальный процесс, требующий одновременного наличия антигенов классов I и II, причем необходимо, чтобы антигены класса II не просто присутствовали, но были представлены на жизнеспособных лимфоцитах. Важная особенность антигенов HLA, отличающая от других антигенов, заключается в том, что презентация их Т-хелперами реципиента может осуществляться не только его собственными антигенпрезентирующими клетками, но и антигенпрезентирующими клетками донора. Следовательно, аллоиммунизацию против антигенов HLA класса I можно в значительной степени предупредить, удалив из тромбоцитного концентрата антигенпрезентирующие клетки донора (В-лимфоциты, моноциты), несущие антигены II класса, но полностью предотвратить ее таким образом невозможно из-за собственных антигенпрезентирующих клеток хозяина, поэтому анти-HLA антитела могут образоваться и в случаях, когда переливают тромбоциты без лейкоцитов.

Существуют следующие методы профилактики HLA- аллоиммунизации и рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов: снижение иммунореактивности организма реципиента, применение сепараторов клеток крови и лейкоцитарных фильтров, использование аутологичных криоконсервированных тромбоцитов и подбор HLA-совместимых доноров тромбоцитов [57, 58].

На сегодняшний день оптимальным методом получения ТК является аппаратный тромбоцитаферез с использованием сепараторов клеток крови.

Применение сепараторов клеток крови ограничивает число доноров и, следовательно, уменьшает разнообразие антигенной нагрузки на организм реципиента [59], что позволяет также значительно снизить концентрацию лейкоцитов в компоненте крови.

Использование лейкоцитарных фильтров, удаляющих до 99,99% лейкоцитов, является обязательным условием современной трансфузионной терапии у гематологических больных [58]. Совет по трансфузиологии европейских стран в 1988 г. установил максимальный порог содержания лейкоцитов в компонентах крови, равный 1×10^6 на трансфузию. Согласно существующим представлениям, делейкоцитация предотвращает инициацию первичного иммунного ответа. Кроме того, применение лейкоцитарных фильтров в процессе заготовки препятствует накоплению цитокинов во время хранения и снижает риск возникновения фебрильных негемолитических реакций при переливании ТК [54]. В то же время снижение числа лейкоцитов в терапевтической дозе ТК до 5×10^6 не предупреждает выработки антител у реципиентов, имеющих в анамнезе беременности и/или трансфузии стандартных компонентов крови. Это связано с тем, что иммунный ответ вторичного типа возможен в результате активации Т-лимфоцитов-памяти очень низким числом HLA-антигенов II класса, а В-лимфоцитов-памяти – антигенами I класса HLA, представленными на клетках или растворенными в плазме.

Пациентам, иммунизированным к антигенам HLA, рекомендуется проводить подбор HLA-совместимых доноров тромбоцитов. Несмотря на то, что HLA - чрезвычайно полиморфная генетическая система, и из известных аллелей локусов I и II классов может быть составлено более 300 млн различных комбинаций, при подборе HLA-совместимых доноров тромбоцитов учитывать антигены всех локусов HLA нет необходимости. Можно пренебречь антигенным несоответствием по локусу C из-за низкой экспрессии данных антигенов на поверхности лейкоцитов и тромбоцитов. Развитие посттрансфузионных реакций также не связано с наличием анти-HLA-DR антител в сыворотке крови больного, что объясняется низкой концентрацией В-клеток (носителей DR-антигенов) в крови доноров. Таким образом, совместимость донора с реципиентом по HLA локусам A и B является достаточной при тромбоцитных трансфузиях. В системе HLA имеются антигены широкой специфичности,

которые при использовании антисывороток с узкой серологической направленностью можно подразделить на подтипы (сплиты). Этот феномен обусловлен присутствием нескольких антигенных детерминант на HLA-антигене. Например, молекула аллоантигена HLA-A9 наряду с антигенной детерминантой A9 имеет еще антигенные детерминанты A23 или A24. Принято считать, что при наличии у донора и реципиента антигенов, входящих в одну перекрестно реагирующую группу или относящихся к сплитам одного антигена широкой специфичности, иммунный ответ реципиента на данные антигены донора будет значительно снижен.

Риск образования лимфоцитотоксических антител зависит также от иммуногенности антигенов. Наибольшей сенсibiliзирующей активностью при гемотрансфузиях обладают аллоантигены HLA - A2, A9, A10, B5, B7, B8, B13, B35, B40. В то же время несовместимость по низкоиммуногенным антигенам приемлема в некоторых парах донор – реципиент.

Реципиентами высокого риска по возникновению ПТО и ПТР являются лица, не содержащие в HLA-фенотипе часто встречающиеся антигены и/или высокоиммуногенные антигены.

В зависимости от степени совместимости можно прогнозировать эффективность трансфузионной терапии. Наилучший скорректированный прирост тромбоцитов (СПТ) наблюдается, если четыре из четырех антигенов идентичны у донора и реципиента, если три антигена идентичны и один антиген донора неизвестен или два антигена идентичны и два антигена донора неизвестны. «Неизвестный» антиген является в большинстве случаев результатом гомозиготности и не снижает выживаемости перелитых тромбоцитов. Если в фенотипе донора есть антигены из перекрестно реагирующей группы с антигенами реципиента, то эффективность трансфузий зависит от широты аллоиммунизации реципиента. Но при отсутствии доноров, идентичных с больным по HLA-антигенам, переливание частично совместимых тромбоцитов все же предпочтительнее, чем трансфузии HLA неподобранных [60, 62].

Трансфузии HLA-несовместимых ТК аллоиммунизированным больным обычно сопровождаются развитием фебрильных негемолитических реакций, которые клинически проявляются подъемом температуры тела на 1-20С, ознобом, головной и мышечной болью, возникающими через 0-4 часа после пе-

реливания. Реакции иммунного генеза обусловлены наличием у реципиента антител к антигенам перелитых лимфоцитов, гранулоцитов и тромбоцитов (обычно анти-HLA антитела). Реакции неиммунного генеза возникают вследствие накопления в компонентах крови цитокинов, высвобождающихся из лейкоцитов во время хранения. Частота возникновения: без лейкофилтрации – 7 - 30%; с использованием лейкофилтрации – 0,02 – 0,3%. Профилактика - лейкофилтрация во время заготовки компонентов крови [55, 56, 60].

Ассоциированное с трансфузиями повреждение легких (TRALI) - редкое, угрожающее жизни осложнение, частота возникновения которого составляет от 1 : 50 000 до 1 : 100 000 трансфузий. По данным Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), TRALI является основной причиной смерти в результате трансфузий. Осложнение возникает в течение 6 часов после переливания компонентов крови, содержащих плазму. Клиника неотличима от респираторного дистресс-синдрома взрослых: лихорадка, гипотензия, озноб, непродуктивный кашель, диспноэ, гипоксия. В 80% случаев TRALI ассоциировано с наличием в плазме доноров антител к антигенам HLA класса I или II. Профилактика заключается в отстранении от донаций лиц с высоким риском HLA-иммунизации (женщины с большим числом беременностей в анамнезе) или в заготовке плазмосодержащих компонентов крови только от доноров-мужчин [1, 5, 52]

Ассоциированная с трансфузией РТПХ относится к редким осложнениям с высокой смертностью. РТПХ возникает в случае приживления в организме реципиента Т-лимфоцитов донора, воспринимающих клетки хозяина как чужеродные [5, 61]. HLA-совместимость донора с реципиентом является одним из условий развития РТПХ. Клиническая картина складывается из лихорадки, анемии, потери веса, сыпи, диареи, спленомегалии, желтухи, сепсиса, кровотечения. РТПХ наблюдается только у иммунокомпрометированных реципиентов с синдромом врожденного иммунодефицита; при трансфузиях недоношенным детям и детям с маленьким весом при рождении; при замененных переливаниях крови новорожденным и внутриутробных трансфузиях; при трансфузиях компонентов крови от HLA-совместимых родственников; при онкогематологических, онкологических заболеваниях, апластической анемии у реципиентов; после алло- и аутотрансплантации костного мозга; при трансфузиях гранулоцитов. Эффективным способом профилактики РТПХ является гамма-облучение компонентов крови.

Антигенные системы тромбоцитов

Антигены тромбоцитов, ассоциированные с формированием аллоантител у пациентов, объединены в систему НРА - Human Platelet Antigens. В настоящее время известно более 30 антигенов НРА, 12 из которых классифицировано в шесть биаллельных групп (НРА-1, 2, 3, 4, 5, 15) (таблица 11).

Таблица 11 - Распространенность антигенов НРА среди европейцев

Система	Антигены	Частота встречаемости, %
НРА-1	НРА-1a	97,9
	НРА-1b	28,8
НРА-2	НРА-2a	>99,9
	НРА-2b	13,4
НРА-3	НРА-3a	80,95
	НРА-3b	69,8
НРА-4	НРА-4a	>99,9
	НРА-4b	<0,1
НРА-5	НРА-5a	99,9
	НРА-5b	19,7
	НРА-6bw	0,7
	НРА-7bw	0,2
	НРА-8bw	<0,01
	НРА-9bw	0,6
	НРА-10bw	<1,6
	НРА-11bw	<0,25
	НРА-12bw	0,4
	НРА-13bw	0,25
НРА-14bw	<0,17	
НРА-15	НРА-15a	74
	НРА-15b	81

Символ «a» в паре означает часто встречающийся, «b» - редко встречающийся антиген. Необходимо отметить, что антигены лейкоцитов (HLA класса I) и эритроцитов (ABO, Le, Ii, P) также присутствуют на мембране тромбоцитов [63, 64].

Снижение числа тромбоцитов в периферической крови до уровня менее чем $150 \times 10^9/\text{л}$ встречается у 1-5% новорожденных [65]. В зависимости от механизмов патогенеза тромбоцитопения условно подразделяется на иммунную и неиммунную. Неиммунными причинами тромбоцитопении являются плацентарная недостаточность, внутриутробные инфекции (токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция, краснуха), сепсис, ДВС-синдром, тромбоз, наследственные заболевания, хромосомные нарушения, гиперспленизм, гемобластозы, аплазия мегакариоцитарного ростка кроветворения. Реакция взаимодействия антител со специфическими антигенами тромбоцитов лежит в основе иммунного разрушения клеток. Во внутриутробном периоде и периоде новорожденности могут наблюдаться ауто-, транс- и аллоиммунные варианты возникновения тромбоцитопении [66]. При нарушении иммунологической толерантности и образовании антител к собственным клеткам возникает аутоиммунная тромбоцитопения [67]. При разрушении тромбоцитов плода антителами, проходящими через плацентарный барьер от матери, страдающей аутоиммунной тромбоцитопенией, возникает трансиммунная тромбоцитопения новорожденного. При наличии у женщины аллоантител к специфическим тромбоцитарным антигенам системы HPA у ребенка диагностируют неонатальную аллоиммунную тромбоцитопению [68]. НАИТ регистрируется с частотой 1 случай на 800-1000 новорожденных. Снижение числа тромбоцитов у плода наблюдается вследствие их прямой деструкции и/или угнетения продукции под действием антител. Наиболее опасными осложнениями НАИТ являются внутрочерепные кровоизлияния во внутриутробном или раннем постнатальном периоде. Тяжелые нарушения, приводящие к инвалидности, регистрируются в 20% случаев НАИТ, смертность составляет 15% [69]. Установлено, что в 75-80% зарегистрированных случаев НАИТ возникает при несовместимости по гену HPA-1a (генотип ребенка – HPA-1ab, матери - HPA-1bb). Причиной НАИТ в 10-15% случаев являются антитела к антигену HPA-5b (генотип ребенка – HPA-5ab, матери - HPA-5aa); в 3-5% случаев – анти-15b антитела (генотип ребенка – HPA-15ab, матери - HPA-15aa). Сочетание антител указанных специфичностей выявляется в 2-6% случаев НАИТ [140, 163, 228]. Для определения прогноза для жизни и здоровья ребенка, установления риска развития аллоиммунной тромбоцитопении у сибсов необходимо проводить дифференциальную диагностику иммунных причин, вызвавших снижение числа тромбоцитов.

Посттрансфузионная пурпура (ПТП) - тромбоцитопения, возникающая через 2-14 дней после рядовой трансфузии эритроцитов. Наличие в компоненте крови тромбоцитов, экспрессирующих антигены НРА, отсутствующие у реципиента, и выработка пациентом антител против этих антигенов лежит в основе патогенеза ПТП. Необычным является то, что антитела поражают не только «виновные» клетки донора, но и собственные тромбоциты, вызывая тромбоцитопению у больного. В терапии ПТП, как правило, не используют трансфузии НРА-совместимых ТК, а назначают иммуносупрессивные препараты и внутривенный иммуноглобулин (IVIg). В ряде случаев число тромбоцитов в периферической крови поднимается самостоятельно, то есть процесс является самоограниченным. Описаны рецидивы ПТП при последующих переливаниях эритроцитов [169, 207, 316].

Успех заместительной терапии тромбоцитопенического геморрагического синдрома во многом зависит от количества перелитых тромбоцитов и их функциональной полноценности. Клиническими критериями эффективности трансфузий являются прекращение спонтанной кровоточивости и отсутствие свежих геморрагических проявлений на коже и видимых слизистых. Лабораторными признаками служат увеличение количества тромбоцитов у реципиента через час после трансфузии, повышение их содержания через 24 часа, а также коррекция длительности кровотечения у больного [24, 30, 186]. Стойкое отсутствие увеличения или снижение числа тромбоцитов после трансфузии и отсутствие у больного клиники выраженного лечебного эффекта от переливания расценивается как развитие у реципиента рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов. Рефрактерность возникает вследствие воздействия иммунных и неиммунных факторов [99, 121]. Неиммунными причинами являются спленомегалия, инфекционные осложнения с гипертермией, ДВС-синдром, массивные кровотечения, использование некоторых лекарственных средств (амфотерицин В) [221, 316]. Данные состояния требуют повышения объема переливаемых тромбоцитов на 40-80% от стандартной терапевтической дозы.

Иммунная рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов в результате действия анти-НРА антител часто ассоциирована с иммунизацией к антигенам лейкоцитов (HLA) класса I. Так же, как и при НАИТ, бывают задействованы анти-НРА-1a и -5b антитела [33, 141, 170, 250].

Аутоиммунная тромбоцитопения является самостоятельным заболеванием, характеризующимся изолированным снижением числа тромбоцитов в периферической крови [239, 246]. В соответствии с рекомендациями Российского совета экспертов, критерии диагностики ИТП разделены на три категории: основные, потенциально информативные, тесты с недоказанной или неопределенной информативностью [66, 71, 100]. Диагноз первичной ИТП устанавливается при числе тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов, не имеющих патологий, способных стать причиной тромбоцитопении. Диагностика базируется на данных анамнеза, физикальном обследовании, результатах общего анализа крови и исследовании мазка периферической крови. Определение IgG, связанного с тромбоцитами, отнесено в группу диагностических тестов, степень информативности которых при постановке диагноза ИТП не доказана [72, 120, 326]. Тем не менее тромбоцит-ассоциированные антитела исследуют при дифференцировании иммунных и неиммунных причин тромбоцитопении и при контроле эффективности иммуносупрессивной терапии ИТП [316, 345].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что анализ частоты встречаемости антигенов и антител, генов, фенотипов и генотипов клеток крови у доноров и реципиентов в определенной популяции людей позволяет выполнять иммунологически совместимые трансфузии гемокомпонентов. Повышение уровня оказания высокоспециализированной медицинской помощи пациентам обязывает проводить целенаправленную заготовку и хранение компонентов крови с учетом генетических особенностей популяции. Оценка результатов исследований используется при разработке нормативных документов в клинической трансфузиологии, акушерстве и гинекологии.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИГЕНОВ И АНТИТЕЛ КЛЕТОК КРОВИ

Уровень аллоиммунизации здоровых лиц, беременных женщин, пациентов, получающих гемокомпонентную терапию, является важнейшим иммуногематологическим критерием, определяющим риск развития ПТО и ГБПН. Показатель индекса иммунизации зависит от следующих факторов:

Антигенного разнообразия и частоты встречаемости иммуногенных антигенов у людей, проживающих в одном регионе.

Требований приказов, регламентов и правил, касающихся трансфузий крови и ее компонентов, определяющих мероприятия по профилактике развития аллоиммунизации у реципиентов, а также от точности исполнения приказов.

Интенсивности трансфузионной терапии у реципиентов и числа беременностей в анамнезе у женщин. Данный пункт касается антигенов, профилактика иммунизации к которым не регламентирована действующим законодательством России.

Назначения RhIG Rh-отрицательным женщинам во время беременности и после родов.

Оснащенности лабораторий лечебно-профилактических учреждений и центров крови оборудованием и расходными материалами, позволяющими с высокой точностью диагностировать наличие аллоантител и типировать антигены клеток крови.

Настоящее исследование заключалось в определении влияния перечисленных факторов на развитие иммунизации к антигенам эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов и в оценке эффективности профилактики ее возникновения у трех категорий людей: здоровых лиц – доноров крови и ее компонентов; больных, получающих интенсивную гемокомпонентную терапию - пациентов

гематологической клиники; женщин репродуктивного возраста, планирующих рождение ребенка. Иммуногематологические исследования выполнены у 14874 доноров компонентов крови и у 4026 больных (1593 мужчин, 1381 женщин, 1052 детей), госпитализированных в гематологическую клинику ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России за период 2007-2020 гг. с диагнозами неходжкинская лимфома (839 человек), хронический миелолейкоз (227), хронический лимфолейкоз (345), острый лейкоз (ОЛ) (676), множественная миелома (466), апластическая анемия (АА) (152), миелодиспластический синдром (МДС) (81), другие гематологические заболевания (1240). Период наблюдения составил от 8 недель до 7 лет (медиана 2,5 г.). Диагностика иммунологического конфликта беременности выполнена у 2860 женщин. Проанализированы результаты трансфузий тромбоцитов, заготовленных от 24553 доноров, эритроцитов – от 37129 доноров.

Исследования выполнены с использованием оборудования и реактивов фирмы BioRad (США). При статистической обработке результатов использован критерий хи-квадрат.

Иммуногематологические параметры эритроцитов

Изучение результатов типирования эритроцитарных систем позволило сделать следующие заключения: группы крови системы ABO встречаются у населения Кировской области с частотой: O(I) (37,7%) > A(II) (29,8%) > B(III) (23,0%) > AB(IV) (9,5%); Резус: CcDee (30,20%) > CCDee (19,34%) > ccddee (15,93%) > CcDEe (15,77%) > ccDEe (12,97%) > ccDEE (3,18%) > ccDee (1,60%) > Ccddee (0,80%) > CCddee, ccdDEe (0,07%) > CcDEE (0,05%) > CCDEe (0,02%). Относительно чаще, чем в других регионах России, определяется фенотип ccddee, реже – CcDee. Распределение отдельных антигенов системы Резус сопоставимо с таковым в Европейских странах. Наиболее близки по фенотипу населению Кировской области жители Свердловской области, Санкт-Петербурга, Сургута и русские Ханты-Мансийского автономного округа [Минева Н.В., 2015; Донсков С.И., 2010; Скудицкий А.Е., 2013]. Антиген K системы Kell выявляется в регионе реже (4,9%), чем в странах Европы (8,8%). Частота встречаемости фенотипов M-N+ (15,4%) в полтора и Le (a+b-) (7,7%) в три раза ниже, а P1- в полтора раза выше (32,1%) в исследованной популяции, чем у населения Европейских стран (21,0%, 22,0%, 20,0%) (таблица 12).

Мониторинг уровня аллоиммунизации к эритроцитам у первичных доноров крови и ее компонентов в течение 13 лет показал существенный рост данного показателя в 2010 г. после введения в практику высокочувствительного лабораторного оборудования (автоматизированный иммуногематологический анализатор). В период 2007-2009 гг. антитела диагностированы у 0,28% обследованных, в 2010-2017 гг. – у 0,63%. Расширился спектр специфичности обнаруженных антител – дополнительно идентифицированы не выявлявшиеся ранее 11 специфичностей. Заслуживает внимания значимая разница в частоте встречаемости антител у Rh-отрицательных и Rh-положительных людей, а также у мужчин и у женщин, обусловленная, по-видимому, недостаточной профилактикой резус-конфликта при беременности. Индекс аллоиммунизации Rh-отрицательных здоровых лиц в 10 раз выше (1,85%), чем Rh-положительных (0,18%); женщин (0,82%) - в 6 раз превосходит таковой у мужчин (0,13%). В зависимости от частоты встречаемости аллоантитела к эритроцитам распределились следующим образом: анти-D > -DC > -E, -Lea > -CW > -K, -M, -Jkb > -C, -S, -Jka, -Leb, -Fya, -Fyb, -P1 .

Таблица 12 – Частота встречаемости фенотипов эритроцитов систем Kell, MNS, Duffy, Kidd, P1PK, Lewis, Lutheran у доноров компонентов крови

Антигенная система	Фенотип	Частота встречаемости, %	Антигенная система	Фенотип	Частота встречаемости, %
Kell	K-k+	95,19	MNS	M+N-	33,1
	K+k+	4,80		M+N+	51,5
	K+k-	0,11		M-N+	15,4
	Kp(a+b-)	0		S+s-	16,8
	Kp(a-b+)	98,9		S+s+	42,8
	Kp(a+b+)	1,1		S-s+	40,4
Duffy	Fy (a+b-)	18,9	Kidd	Jk (a+b-)	26,3
	Fy (a-b+)	31,8		Jk (a-b+)	24,0
	Fy (a+b+)	49,3		Jk (a+b+)	49,7
	Fy (a-b-)	0		Jk (a-b-)	0
Lewis	Le (a+b-)	7,7	Lutheran	Lu (a+b-)	1,0
	Le (a-b+)	87,9		Lu (a-b+)	88,9
	Le (a-b-)	4,4		L u (a+b+)	10,1
	Le (a+b+)	0		Lu (a-b-)	0
P1PK	P ₁ +	67,0			
	P ₁ -	33,0			

Скрининг антиэритроцитарных антител при каждом поступлении больного в гематологическую клинику относится к обязательным лабораторным тестам, направленным на выявление аллоиммунизированных реципиентов и подбор для них фенотипически и иммунологически совместимых доноров. Специфические антиэритроцитарные антитела диагностированы у 2,17% пациентов стационара, что более чем в 5 раз превышает данный показатель у доноров компонентов крови (0,41%) и свидетельствует об иммунизации реципиентов в результате трансфузионной терапии. Установлено, что восемь из десяти (79,7%) аллоиммунизированных больных имеют Rh-положительную принадлежность крови, чуть менее половины пациентов - мужчины (39,1%).

Уровень иммунизации мужчин с заболеваниями системы крови в 16,5 раза, женщин - в 4 раза превышает таковой у здоровых. Аллоантитела у Rh-положительных пациентов выявляются в 11 раз, у Rh-отрицательных – в 1,4 раза чаще, чем у доноров с соответствующей Rh-принадлежностью. Суммируя полученные результаты, можно отметить, что Rh-положительные больные, прежде всего мужчины, в настоящее время являются наиболее уязвимыми реципиентами по развитию ПТО, обусловленных аллоиммунизацией.

Самый высокий уровень аллоиммунизации (6,3%) установлен у больных гемофилией. Мы исследовали его значение в зависимости от возраста и выяснили, что аллоантитела диагностированы только у пациентов до 1980 г. рождения. Причем существенное снижение индекса (практически пятикратное) произошло у больных, родившихся после 1960 г. Вероятно, иммунизация явилась следствием трансфузий компонентов крови без учета их Резус- и Келл-принадлежности.

При анализе результатов скрининга антител у пациентов с другими, кроме гемофилии, заболеваниями установлено, что наиболее часто аллоиммунизация выявлялась у больных МДС (5,9%), ХМЛ (4,3%) и ОЛ (3,1%), что может быть обусловлено высокой трансфузионной нагрузкой у данных категорий пациентов. В остальных группах больных антитела диагностировались с частотой от 0 до 2,9%.

Важное практическое значение имеет специфичность обнаруженных антител. Антитела к антигенам системы Резус превалировали над другими, при этом анти-Е антитела определялись так же часто (0,35%), как анти-Д и анти-DC, вместе взятые (0,31%). Антитела к антигену К диагностированы у 0,25% пациентов, причем в большинстве случаев у больных гемофилией. Кроме ABO, Резус и Келл, клинически значимыми, то есть способными вызывать ПТО, считаются антитела к антигенам систем MNS, Duffy, Kidd, выявленные нами у 15 больных клиники (0,46%). Несмотря на то, что, по сведениям литературы, антитела к антигенам Lewis, Lutheran официально не зарегистрированы в качестве причины осложнений [Shaz B.H., 2013], их наличие существенно осложняло подбор доноров для иммунизированных реципиентов. Данные антитела определены у 12 гематологических больных (0,37%). Построенная нами шкала частоты встречаемости антител у пациентов выглядит следующим образом: анти-Е > -К > -D > -C, -Lea > -M > -c > -DC, -CW, -Lua, -Fya > -S, -Jka, -Jkb, -Leb > -s, -Lub (рисунок 1).

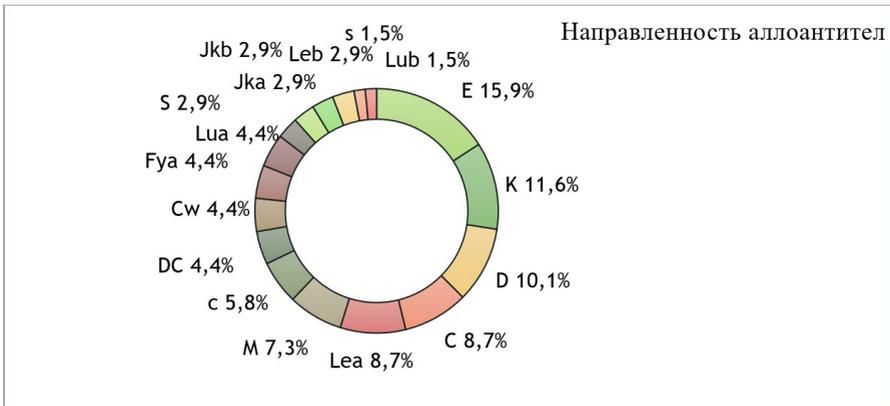


Рисунок 1 – Спектр специфичности антиэритроцитарных аллоантител, выявленных у гематологических больных

При сравнении специфичности аллоантител у пациентов клиники и доноров компонентов крови мы установили, что частота встречаемости анти-D и анти-DC антител сопоставима в обеих группах (0,22%, 0,09% и 0,20%, 0,06%), тогда как антитела других специфичностей диагностировались чаще у больных, чем у доноров. Достоверные различия получены для анти-C, -с, -E, -K, -M, -Jkb, -Fya, -Lua антител (рисунок 2).



Рисунок 2 – Частота встречаемости и специфичность антиэритроцитарных аллоантител у доноров компонентов крови и гематологических больных

С 2014 г наблюдается ожидаемое нами снижение уровня аллоиммунизации пациентов к антигенам системы Резус вследствие фенотипического подбора доноров в соответствии с приказом МЗ РФ №183н от 2 апреля 2013 г (рисунок 3). В три раза снизилась частота обнаружения антител к антигену С и Сw, в два - к антигену Е. Подбор по антигену с проводился с 1998 г., видимо, поэтому уровень иммунизации к данному антигену остался на прежнем уровне. Аллоантитела к антигенам е и к за весь период наблюдения не обнаружены.

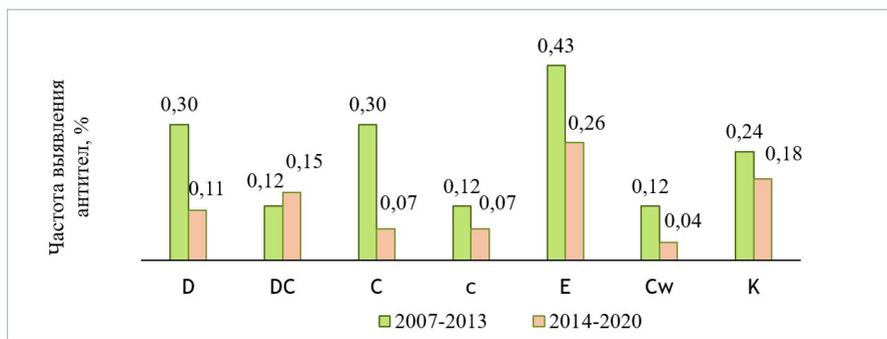


Рисунок 3 - Частота выявления антител к антигенам D, C, c, E, Cw, K у гематологических больных в 2007-2014 гг. и в 2015-2020 гг.

Резюмируя данные о характере аллоиммунизации гематологических больных, можно заключить, что высокий уровень иммунизации к клинически значимым антигенам MNS, Даффи, Кидд обуславливает необходимость принятия мер по ее профилактике. Мы считаем, что наилучшим вариантом решения проблемы является создание в центрах крови регистров доноров, типированных по широкому антигенному профилю. Учитывая менделевское распределение фенотипов систем MNS, Даффи, Кидд у населения, подбор совместимых доноров не будет представлять значительных трудностей и, помимо профилактики ПТО, предотвратит развитие аллоиммунизации у пациентов, нуждающихся в многократных переливаниях крови и ее компонентов.

Разработан алгоритм комплектования регистра типированных доноров с учетом знаний об иммунологической совместимости фенотипов, позволяющий обеспечить эритроцитами максимальное количество реципиентов, прове-

для этого типирование антигенов MNS, Duffy, Kidd, Lutheran, Lewis, P1PK у относительно небольшого числа активных доноров (рисунок 4).

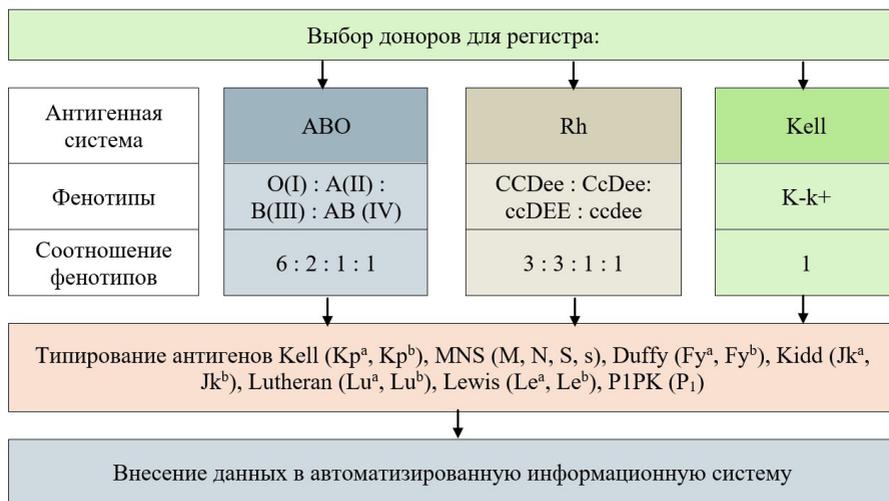


Рисунок 4 - Алгоритм формирования регистра доноров компонентов крови, типированных по системам ABO, Rh, Kell, MNS, Duffy, Kidd, Lutheran, Lewis, P1PK

Многолетняя практика показывает, что наличие у больных специфических антиэритроцитарных антител не препятствует своевременному обеспечению реципиентов компонентами крови в полном объеме. Для трансфузий отбираются эритроциты, совместимые по фенотипу и в непрямом антиглобулиновом тесте. Гораздо сложнее складывается ситуация, если у реципиента обнаруживаются панагглютинирующие антитела, реагирующие со всеми тест-эритроцитами и с эритроцитами всех доноров, способные также экранировать клинически значимые специфические антитела. Данный тип антител выявлен у 3,05% пациентов (в том числе у 9,40% больных ХЛЛ, у 8,31% - ММ, у 2,4% - НХЛ). Необходимо отметить, что ни один из пациентов не получал лекарственных препаратов, основанных на моноклональных антителах, реагирующих с рецепторами кластеров дифференцировки на поверхности эритроцитов.

В большинстве случаев полиспецифические антитела реагировали и с собственными эритроцитами больного в прямой пробе Кумбса, однако клини-

ко-лабораторные признаки гемолитической анемии наблюдались лишь у пациентов с ХЛЛ и НХЛ. Наличие у реципиентов панагглютинирующих антител существенно осложняло проведение трансфузионной терапии – только для 72,4% нуждающихся больных удалось подобрать эритроциты, совместимые в индивидуальных тестах. Единственная возможность нивелирования риска ПТО у остальных реципиентов - подбор доноров по клинически релевантным антигенным системам. Более чем в половине случаев (64,9%) панагглютинирующие антитела переставали выявляться в процессе лечения заболевания крови. Вероятно, эритроциты, выполняя транспортную функцию, адсорбируют на своей поверхности антибактериальные/ антивирусные антитела или патологические иммуноглобулины. Терапия основного заболевания вела к восстановлению параметров иммунитета, нормализации уровня иммуноглобулинов в крови и отрицательной реакции при скрининге антиэритроцитарных антител. Алгоритм подбора доноров эритроцитов для гематологических больных представлен на рисунке 5.

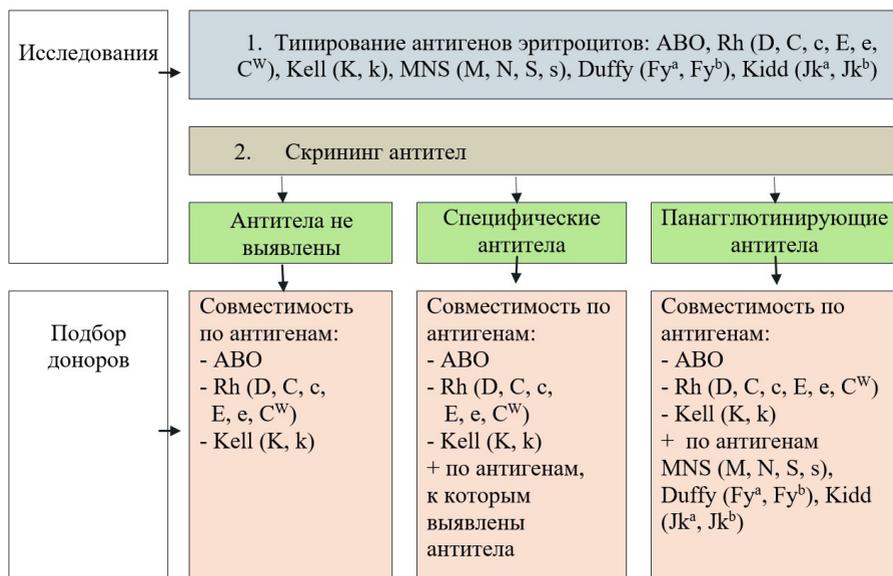


Рисунок 5 – Алгоритм подбора доноров эритроцитов для гематологических больных

Проанализировали результаты скрининга и идентификации антиэритроцитарных антител у беременных и планирующих беременность женщин, оценили факторы, влиявшие на возникновение аллоиммунизации, и эффективность мероприятий по ее профилактике. Индекс аллоиммунизации беременных Rh-отрицательных женщин составил 9,1% в 2007-2014 гг., 1,7% - в 2015-2019 гг. Пятикратное снижение индекса свидетельствовало о начале широкой профилактики резус-конфликта при беременности в последние годы в лечебно-профилактических учреждениях области. Установлено, что при отсутствии профилактики антирезусным иммуноглобулином (RhIG) иммунизация к антигену D напрямую зависит от акушерского анамнеза, возникая в 0,6% случаев при первой беременности, в 9,9% - при второй, в 17,2% - при третьей, в 15,7% - при четвертой, в 24,5% случаев – при пятой и более беременностях в анамнезе. В то же время частота выявления антител к другим антигенам не коррелировала с числом беременностей, находясь в диапазоне от 0 до 1,5%. Уровень аллоиммунизации Rh-положительных женщин составил 1,0%. Иммуногенность антигенов, ассоциированная с беременностью и родами, соответствовала следующей шкале: D > DC > M > DE, CW, Jka > C, Fya, Lea, Leb, P1 для Rh-отрицательных женщин; E > c > Lea > K, M - для Rh-положительных. Характерно нарастание в течение беременности титра анти-D, -DC, -DE, -E, -c антител и снижение или отсутствие динамики титра анти-CW, -Jka, -M, -Lea антител. Клиническое значение в качестве причины возникновения ГБПН установлено у анти-D, -DC, -c, -E, -K, -Jka, -Fya, -M антител, что еще раз подтвердило клиническую значимость антигенов данных систем.

Иммуногематологические параметры тромбоцитов

Встречаемость НРА-генов и генотипов в обследованной нами популяции соответствует таковой у доноров Москвы, Санкт-Петербурга, Европейских стран [Минеева Н.В., 2014; Красняков В.К., 2009; Головкина Л.Л., 2008]. Генетические сочетания НРА-1bb, НРА-5aa, НРА-15aa, ассоциируемые с риском развития НАИТ, выявлены с частотой 3,6%, 84,8%, 24,9% соответственно (рисунок 6).

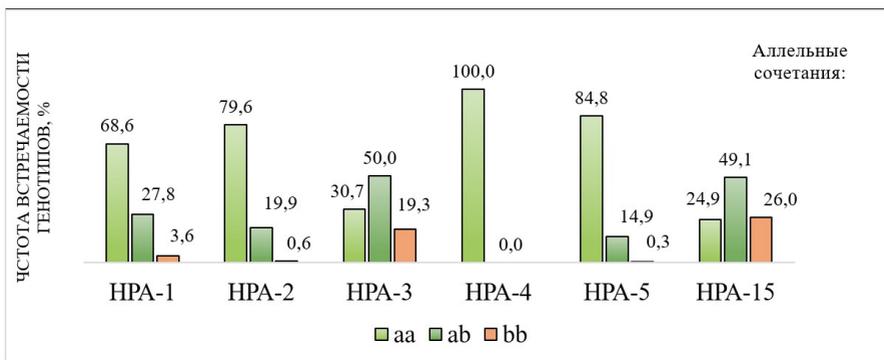


Рисунок 6 – Распределение аллелей генов НРА у доноров компонентов крови

Тромбоцитопения, требующая консультации врача-гематолога и специального лабораторного обследования, встречается у 1-5% новорожденных. В зависимости от механизмов патогенеза тромбоцитопению условно подразделяют на иммунную и неиммунную. В основе иммунного разрушения тромбоцитов лежит реакция взаимодействия антител с антигенами поверхностных структур клеток.

Алгоритм диагностики аллоиммунной тромбоцитопении, разработанный нами на модели «мать-ребенок», отражающей универсальный механизм разрушения клеток крови вследствие аллоиммунизации, включает в себя типирование генов системы НРА, определение совместимости НРА-генотипов и исследование антитромбоцитарных ауто- и аллоантител методом проточной цитометрии (рисунок 7). Представленный алгоритм позволяет точно диагностировать причины снижения числа тромбоцитов, что необходимо для назна-

чения заместительной трансфузионной терапии с учетом иммуногематологических параметров доноров и реципиентов. В соответствии с алгоритмом возможен следующий диагноз:

- НАИТ - при наличии двух диагностических критериев: несовместимости матери и ребенка по антигенам системы НРА и выявлении в сыворотке крови матери антител к тромбоцитам ребенка;
- транссимунная тромбоцитопения - при обнаружении в сыворотке крови матери антитромбоцитарных аутоантител, взаимодействующих с тромбоцитами ребенка.
- ИТП у ребенка - при выявлении у ребенка антитромбоцитарных аутоантител;
- высокий риск развития НАИТ у новорожденного и его сибсов - при генетической несовместимости по системе НРА матери и ребенка. Исследование антител необходимо повторить через 1-2 недели.

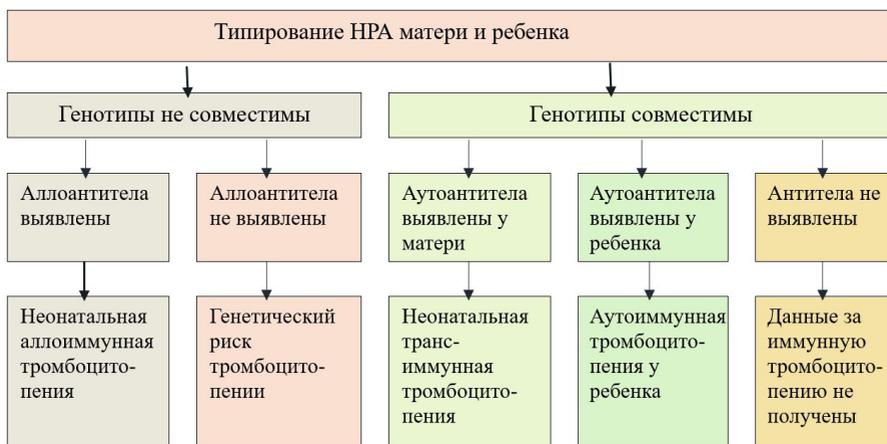


Рисунок 7 - Алгоритм диагностики иммунной тромбоцитопении новорожденного

Иммунный генез тромбоцитопении диагностирован у 47,1% детей с низким числом тромбоцитов при рождении: в 17,7% случаев причиной явились антитромбоцитарные аллоантитела (диагноз - НАИТ); в 29,4% - материнские аутоантитела (диагноз – трансиммунная тромбоцитопения) (рисунок 8).

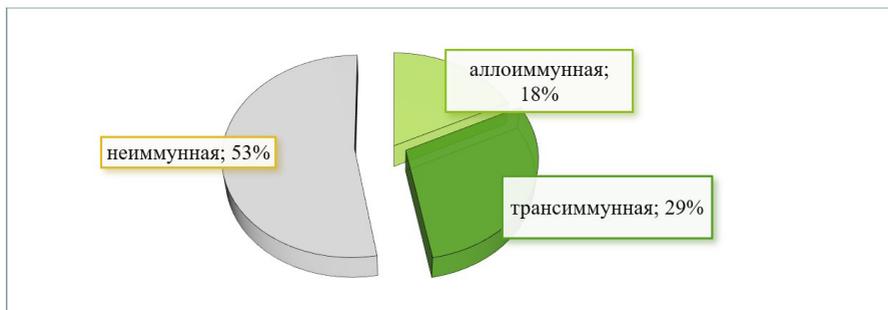


Рисунок 8 – Причины неонатальной тромбоцитопении

Статистический анализ с использованием критерия Манна-Уитни выявил достоверные различия в числе тромбоцитов у новорожденных с НАИТ (медиана 52x10⁹/л) и у детей без иммунных факторов тромбоцитопении (82x10⁹/л) (рисунок 9).

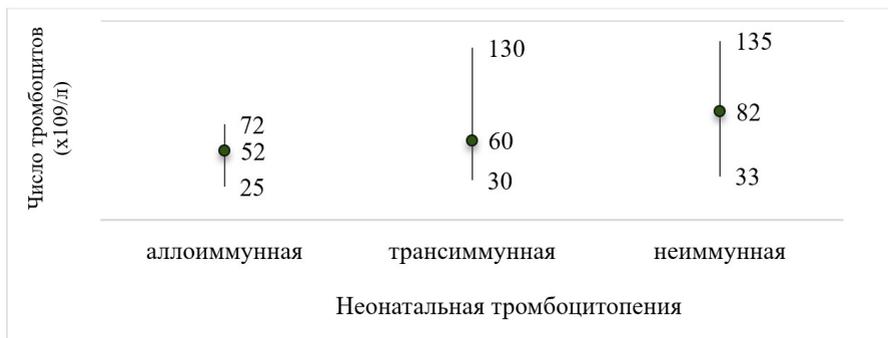


Рисунок 9 – Показатели числа тромбоцитов при рождении в зависимости от типа тромбоцитопении

Иммуногематологические параметры лейкоцитов

Основным неблагоприятным последствием HLA-иммунизации в трансфузиологии является разрушение антителами перелитых донорских тромбоцитов и как следствие – необходимость увеличения кратности переливаний, повышение стоимости лечения и появление угрозы развития фатального кровотечения. Исследовали анти-HLA антитела у пациентов гематологической клиники и установили, что наибольший уровень аллоиммунизации регистрировался у больных ОЛ (12,6%), МДС (18,5%), АА (15,8%). У пациентов с другими онкогематологическими заболеваниями анти-HLA антитела выявлялись с частотой от 0,5% до 2,4%.

В группе иммунизированных пациентов больные с ОЛ составили 58,0%, АА -13,8%, МДС – 7,2%. В силу характера основного заболевания больные ОЛ, АА, МДС зависимы от трансфузий тромбоцитов, и возникновение у них аллоиммунизации к антигенам HLA является крайне неблагоприятным фактором, повышающим вероятность развития неконтролируемого кровотечения.

За период 2007-2019 гг. уровень HLA-аллоиммунизации снизился в четыре раза: с 8,2% в 2007 г. до 2,2% в 2019 г., причем процент HLA-аллоиммунизации у мужчин и детей на протяжении последних семи лет не превышал 1,8% (рисунок 10).

Для определения причин столь существенного падения уровня HLA-аллоиммунизации у гематологических больных мы проанализировали интенсивность трансфузионной терапии в отделениях клиники с оценкой количества и качества переливаемых компонентов крови. В представленный период в институте произошел переход при заготовке донорских тромбоцитов с дискретного на автоматический аферез. Возможность получения автоматическим методом двух и более терапевтических доз ТК от одного донора привела к снижению среднего числа доноров для одного больного стационара в 2,4 раза – с 11,3 до 4,8. Лейкоредукция эритроцитсодержащих компонентов крови, составляющая в 2007 г. 43,3%, к 2017 г. достигла 100%. Контроль за использованием ЭСК и индивидуальный подход к каждому переливанию позволили существенно сократить среднее число доноров эритроцитов для одного больного. С иммуногематологической точки зрения, ограничение числа доноров лимитирует ан-

тигенную нагрузку на организм больного и его аллоиммунизацию к антигенам клеток крови.

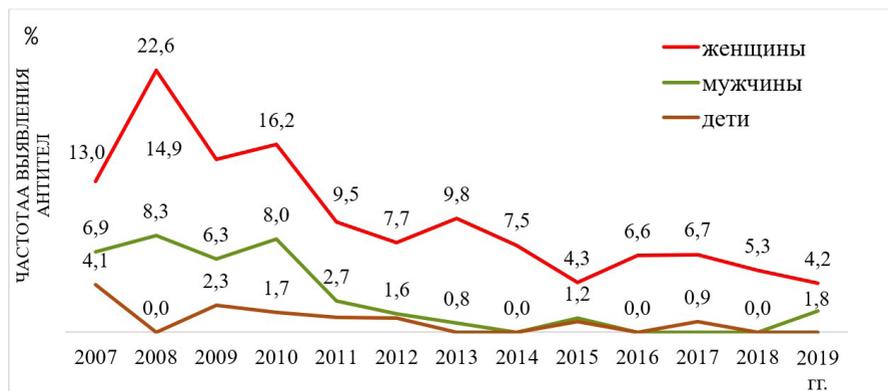


Рисунок 10 – HLA-аллоиммунизация пациентов гематологической клиники (2007-2019 гг.)

Проведенная организационная работа привела к пятикратному уменьшению количества больных ОЛ, АА и МДС, иммунизированных к антигенам HLA, как следствие – к снижению количества нерезультативных переливаний ТК и производства ТК. Достижением можно считать сокращение эпизодов иммунной рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов. В 2007 г. у 30,8% пациентов с ОЛ, у 80,0% - с АА и МДС диагностировались эпизоды иммунной и сочетанной рефрактерности, в 2019 г. - лишь у 9,2% и у 6,9% соответственно (рисунок 11).



Рисунок 11 – Частота встречаемости иммунной рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов у больных апластической анемией, миелодиспластическим синдромом, острым лейкозом в 2007-2019 гг.

Преодоление у больных иммунной рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов осуществлялось путем подбора HLA-совместимых доноров. Созданный в институте регистр HLA-типированных доноров компонентов крови позволил подобрать тромбоциты, совместимые по 4 HLA-антигенам, для 18,6% реципиентов, по 3 – для 81,4%, по 2 - для 96,6% больных. Трансфузии тромбоцитов от фенотипически совместимых доноров оказались эффективны в 90,0% случаев у клинически стабильных реципиентов (по данным СПТ24).

Алгоритм формирования банка криоконсервированных компонентов крови на основании иммуногематологических критериев

Основной задачей банка криоконсервированных компонентов крови является обеспечение реципиентов фенотипически и иммунологически совместимыми клетками крови, в том числе в экстренных случаях. Необходимость в трансфузиях замороженных эритроцитов возникает у больных, не имеющих в фенотипах широкораспространенных клинически значимых антигенов, подбор по которым регламентирован действующими приказами; у пациентов, иммунизированных к антигенам других систем, кроме Резус и Келл; у реципиентов, имеющих панагглютинирующие антитела или антитела с неустоивленной специфичностью. Криоконсервированные тромбоциты используются у больных с иммунной рефрактерностью к трансфузиям ТК, обусловленной аллоиммунизацией к антигенам системы HLA или HPA, в экстренных случаях.

Разработан алгоритм комплектования банка долгосрочного хранения компонентов крови с учетом фенотипов доноров, позволяющий оптимизировать запас эритроцитов и тромбоцитов и обеспечить потребности реципиентов независимо от специфичности их антигенов и уровня аллоиммунизации (рисунки 12, 13).

Результаты поведенной работы, могут служить основой для дальнейшего совершенствования мер по предупреждению иммунизации, обусловленной трансфузионной терапией. Методы, разработанные и примененные в работе, открывают перспективу для дальнейшего изучения процессов ауто- и аллоиммунизации к антигенам тромбоцитов.

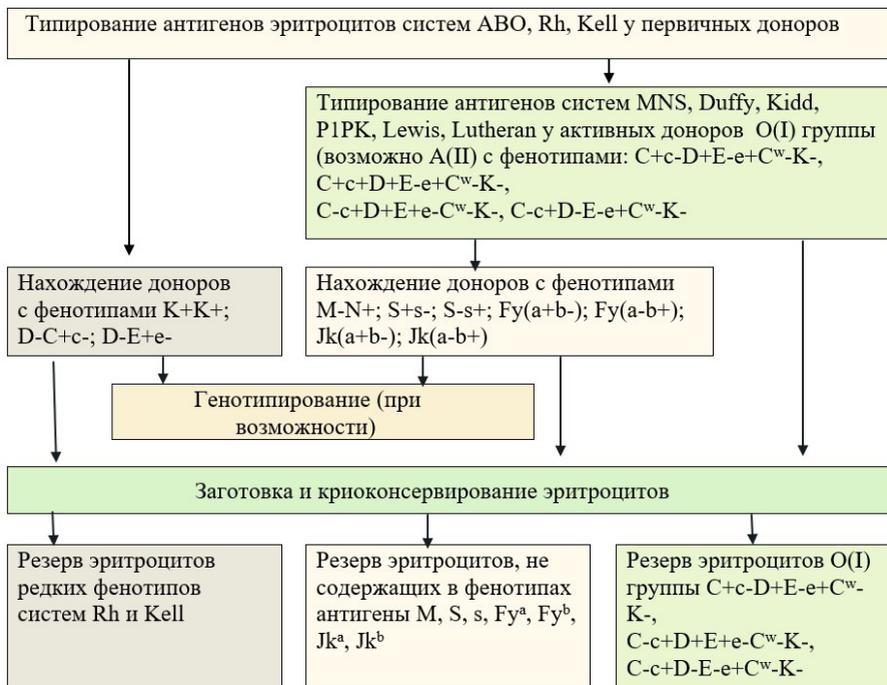


Рисунок 12 – Алгоритм комплектования запаса криоконсервированных эритроцитов

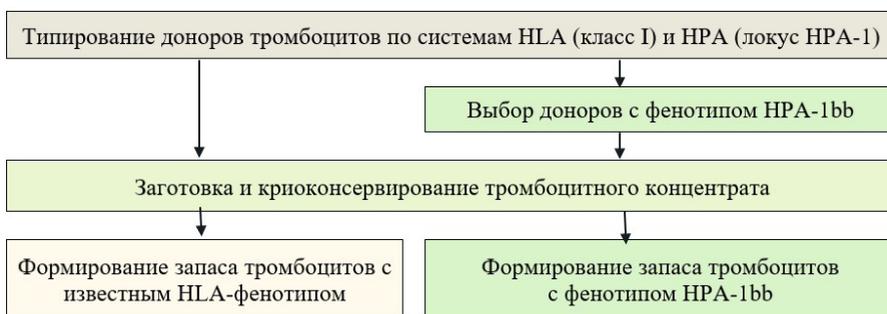


Рисунок 13 – Алгоритм комплектования запаса криоконсервированных тромбоцитов

Заключение

Обеспечение иммунологической безопасности является приоритетным направлением развития клинической трансфузиологии, требующей разработки новых подходов, учитывающих иммуногематологические параметры донора и реципиента и позволяющих предотвращать как посттрансфузионные осложнения, так и аллоиммунизацию больных. Сведения о распределении антигенов и антител в популяциях людей, проживающих на определенных территориях, необходимы для организации целенаправленной заготовки и хранения донорской крови в учреждениях службы крови России. Тактика лечения онкогематологических больных подразумевает адекватное трансфузиологическое сопровождение, динамический контроль посттрансплантационного донорского химеризма, профилактику аутоиммунных процессов с учетом индивидуальных иммуногематологических особенностей пациентов.

Актуальной задачей является создание запасов криоконсервированных эритроцитов и тромбоцитов на базе отделений долгосрочного хранения клеток крови. Учет иммуногематологических особенностей доноров должен составить основу работы банка долгосрочного хранения биообъектов, поскольку его основное предназначение – обеспечение как плановых трансфузий реципиентам с редкими фенотипами и с антителами аллогенной или аутологичной направленности, так и экстренных переливаний - при отсутствии нативных фенотипически совместимых клеток крови.

Целенаправленная профилактика аллоиммунизации, основанная на знании факторов риска ее возникновения, повышает иммунологическую безопасность трансфузий компонентов крови и предотвращает развитие гемолитической болезни и тромбоцитопении у новорожденных.

Библиография

1. Shaz, B. H. Transfusion Medicine and Hemostasis: Clinical and Laboratory Aspects, 3rd ed. / B. H. Shaz, C. D. Hillyer, G. M. Reyes. - Philadelphia, PA: Elsevier, 2018. – 1048 pp.
2. Минеева, Н. В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии / Н. В. Минеева. – СПб.: Издательско-полиграфический комплекс «Гангут»-Принт, 2020. - 360 с.
3. Hematology: Basic Principles and Practice, 7th ed. / R. Hoffman, E. J. Benz, L. E. Silberstein et al. - Philadelphia, PA: Elsevier, 2017. – 2408 pp.
4. Каландаров, Р. С., Распределение групповых антигенов эритроцитов на земном шаре (обзор литературы) / Р. С. Каландаров, Л. Е. Давыдова, С. И. Донсков С.И. // Вестник службы крови России. - 2012. - № 4. - С.58-62.
5. Transfusion Medicine and Hemostasis: Clinical and Laboratory Aspects, 2nd ed. / B. H. Shaz, C. D. Hillyer, M. Roshal et al. - Philadelphia, PA: Elsevier, 2013. - 1014 pp.
6. Генотипирование групп крови систем АВО и Резус у пациентов после множественных гемотрансфузий / Р. С. Каландаров, Л. Л. Головкина, М. Н. Васильева и др. // Онкогематология. – 2017. – №2, Т.12. - С.70-79.
7. Automated typing of red blood cell and platelet antigens: a whole-genome sequencing study / W. J. Lane, C. M. Westhoff, N. S. Gleadall et al. // Lancet Haematol. – 2018. – Vol.5(6). – P.241-251.
8. Comprehensive red blood cell and platelet antigen prediction from whole genome sequencing: proof of principle / W. J. Lane, C. M. Westhoff, J. M. Uy et al. // Transfusion. – 2016. – Vol.56(3). – P.743-754.
9. Анализ сложнодиагностируемых вариантов антигена D при опре-

- делении резус-принадлежности крови / Н. В. Минеева, С. В. Гавровская, Н. Н. Бодрова и др. // Трансфузиология. – 2017. – №2 S1, Т.18. - С.31-32.
10. Comprehensive red blood cell and platelet antigen prediction from whole genome sequencing: proof of principle / W. J. Lane, C. M. Westhoff, J. M. Uy et al. // *Transfusion*. – 2016. – Vol.56(3). – P.743-754.
 11. Сухих, Г. Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько // *Акушерство и гинекология* – 2012. - №1.- С.143-147.
 12. Макагон, А. В. Диагностика и лечение гемолитической болезни плода / А. В. Макагон, И.В. Андрияшина // *Акушерство и гинекология*. – 2012. - №1. - С.43-48.
 13. Донсков, С. И. Антигены CW и k: определять или нет? Обзор мнений и фактические данные / С. И. Донсков, И. Б. Власова, М. Л. Криноквая // *Вестник службы крови России*. - 2015. - №1. - С.20-27.
 14. Nance, S. J. Management of alloimmunized patients / S.J. Nance // *Vox Sang*. - 2010.- Vol. 99, Suppl. 1.- P. 73.
 15. Аллосенсибилизация к антигенам эритроцитов (обзор литературы) / Н. В. Минеева, И. А. Пашкова, И. И. Кробинец и др. // *Онкогематология*. – 2015. – №4, Т.10. - С.60-65.
 16. Annual SHOT report 2017 summary (2017). Available online at: <https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Report-2017-WEB-Final-v4-25-9-18.pdf>
 17. Red blood cell alloimmunization in 184 patients with myeloid neoplasms treated with azacitidine – A retrospective single center experience / M. Leisch, L. Weiss, N. Lindlbauer et al. // *Leukemia Research*. – 2017. – Vol. 59. – P.12-19
 18. Patient Hemovigilance. Available online at: <https://www.aabb.org/news-resources/resources/hemovigilance/patient-hemovigilance>

19. TRIX Register Dutch Transfusion Register for Irregular Antibodies (2017). Available online at: <https://www.sanquin.nl/producten-diensten/trix/>
20. Genotyping Applications for Transplantation and Transfusion Management: The Emory Experience / R. M. Fasano, H. C. Sullivan, R. A. Bray et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2017. -Vol. 141. – P. 329-340.
21. A Conceptual Framework for Optimizing Blood Matching Strategies: Balancing Patient Complications Against Total Costs Incurred /Van Sambeeck J.H.J., de Wit P.D., Luken J. et al. // Front. Med. (Lausanne). – 2018. – Vol. 5. – P. 199.
22. Gehrie, E. A. The Influence of Clinical and Biological Factors on Transfusion-Associated Non-ABO Antigen Alloimmunization: Responders, Hyper-Responders, and Non-Responders / E. A. Gehrie, C. A. Tormey // Transfus. Med. Hemother. – 2014. – Vol. 41, Suppl. 6. – P. 420–429.
23. Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and transfusion Annual Summary for FY2019 (2019). Available online at: <https://www.fda.gov/media/147628/download>
24. Severe hemolytic transfusion reaction due to anti-D in a D+ patient with sickle cell disease / T. S. Ipe, J. J. Wilkes, H. D. Hartung et al. // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2015. – Vol.37(2). -P.135-137
25. Murphy, M. Practical Transfusion Medicine, 5th ed. / M. Murphy, D. Roberts, M. Yazer. - Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2017. - 608 pp.
26. Murphy, M. Practical Transfusion Medicine, 4nd ed. / M. Murphy, D. Pamphilon. - Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2013. - 568 pp.
27. Impact of Red Blood Cell Antigen Matching on Alloimmunization and Transfusion Complications in Patients with Sickle Cell Disease: A Systematic Review / R. M. Fasano , E. K. Meyer, J. Branscomb. et al. // Transfus. Med. Rev. – 2019. – Vol. 33, Suppl. 1. – P.12-23.

28. Red blood cell alloimmunization in transfused patients with myelodysplastic syndrome or chronic myelomonocytic leukemia / C. Sanz, M. Nomdedeu, M. Belkaid et al. // *Transfusion*. – 2013. – Vol. 53. – P. 710-715.
29. Shamsi, T. Medical management of beta-thalassaemia without blood transfusion: A myth or a reality? / T. Shamsi, S. Ansari. // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2013. Vol.63. - P.304-305.
30. Tormey, C.A. Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences / C.A. Tormey, J.E. Hendrickson. // *Blood* (2019) 133 (17): 1821–1830. Available online at: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-833962>
31. Yazdanbakhsh, K. Immune Regulation of sickle cell alloimmunization / K. Yazdanbakhsh, B. H. Shaz, C. D. Hillyer // *ISBT Science Series*. – 2017. – Vol. 12. – P.248-253.
32. Annual SHOT report 2018 summary (2018). Available online at: https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Report-2018_Web_Version-1.pdf
33. Минеева, Н. В. Значение исследования аллоантител у женщин при беременности / Н. В. Минеева, И. А. Пашкова, И. И. Кробинец // *Акушерство и гинекология*. – 2015. - №6. – С.67-70.
34. Vox Sanguinis International Forum on application of fetal blood grouping: summary / G. Daniels, K. Finning, M. Lozano et al. // *Vox Sang.* – 2018. – Vol.113(2). - P.198-201.
35. Tormey, C.A. The persistence and evanescence of blood group alloantibodies in men / C. A. Tormey, G. Stack // *Transfusion*. – 2009. – Vol.49. – P.505-512.
36. Минеева, Н. В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии / Н. В. Минеева. – С.-Петербург: А-Принт, 2007. - 186 с.
37. Скудицкий, А. Е. Случай гемолитического посттрансфузионного

- осложнения, обусловленного анти-Жка антителами / А. Е. Скудицкий // Вестник службы крови России. - 2014. - №4. - С.46-49.
38. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion / B. A. Davis, S. Allard, A. Qureshi et al. // Br. J. Haematol. – 2017. – Vol. 176. – P.192-209.
39. Impact of azacitidine on red blood cell alloimmunisation in myelodysplastic syndrome / S. Ortiz, M. T. Orero, K. Javier et al. // Blood Transfus. – 2017. – Vol. 15, №5. - P. 472-477.
40. Direct costs of transfusion reactions—an expert judgement approach / M. Janssen, A. van Tilborgh, K.de Vooght et al. // Vox. Sang. – 2018. – Vol.113. – P.143–151.
41. Annual SHOT report 2019 summary (2019). Available online at: <https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/2019-SHOT-Summary.pdf>
42. Минеева, Н. В. Специфичность антиэритроцитарных антител у больных многопрофильного стационара/ Н. В. Минеева, И. А. Пашкова // Трансфузиология. – 2014. - Т.15. -№5. – С.53-54.
43. Оценка вероятности подбора пар «донор- реципиент» с учетом фенотипа эритроцитов / Н. В. Минеева, С. В. Гавровская, И. И. Кробинец и др. // Трансфузиология. – 2017. – Т.18. - №4. – С.53-62.
44. Мороков, В. А. Геногеография групп крови Коми/ В. А. Мороков // Вестник службы крови России. - 2008. - №1. - С.11–15.
45. Итоги внешней оценки качества иммуногематологических исследований за 2011-2013 гг. / Н. В. Минеева, И. Л. Хайдукова, И. И. Кробинец и др.// Вестник службы крови России. - 2015.- №4. -С. 17- 24.
46. Оптимизация подбора совместимых пар «донор–реципиент»: роль скрининга антител и фенотипирования антигенов эритроцитов реципиентов при гемотрансфузиях/ Н. В. Минеева, И. А. Пашкова, И. И. Кробинец и др.// Трансфузиология. -2015. - №2. - С. 52-59.

47. Зайцева, Г. А. Антигены лейкоцитов, тромбоцитов и белков плазмы: Учебно-методическое пособие/ Г.А. Зайцева.- Пермь: ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е. А. Вагнера Росздрава, 2006. – 79 с.
48. Abutalib, S. A. Advances and controversies in hematopoietic transplantation and cellular therapy / S. A. Abutalib, J. O. Armitage. - Springer, 2018. – 348 pp.
49. Effects of preoperative iron deficiency on transfusion requirements in liver transplantation recipients: A prospective observational study / M. S. Aydogan, M. A. Erdogan, A. Yücel et al. // Transplant. Proc. – 2013. – Vol.45 – P.2277-2282.
50. Посттрансфузионные реакции на концентраты тромбоцитов у гематологических больных / А. Ф. Рахмани, Е. А. Михайлова, И. В. Дубинкин и др. // Трансфузиология. – 2017. – №5, Т.18. - С.68-71.
51. Определение антител к антигенам лейкоцитов (HLA I и II класса) и тромбоцитов (HРА) у больных апластической анемией на фоне трансфузий гемокомпонентов // Т. В. Глазанова, И. Е. Павлова, Е. Р. Шилова и др. // Трансфузиология. – 2014. – №1, Т.15. – С.35-36.
52. Жибурт Е. Б. Связанное с трансфузией острое повреждение легких (ТРАЛИ). - М.: Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, 2010.- 64 с.
53. Грицаев, С. В. Эффективность трансфузий тромбоцитоконцентрата и антиромбоцитарные и антилейкоцитарные антитела у больных острым миелоидным лейкозом при проведении интенсивной цитостатической терапии / С. В. Грицаев, Т. В. Глазанова, Б. Даваасамбуу и др. // Вестник службы крови России. - 2014. - №2. – С.46-51.
54. Минеева, Н. В. Частота выявления антиэритроцитарных, антилейкоцитарных, антиромбоцитарных аллоантител у больных гематологическими заболеваниями / Н.В. Минеева, С.В. Гавровская, И.И. Кробинец и др.// Онкогематология. – 2013. – №3. – С.60-68.
55. Рахмани, А. Ф. Тактика трансфузионной терапии концентратами

- тромбоцитов у больных депрессиями кроветворения / А. Ф. Рахмани, Е. А. Михайлова, И. В. Дубинкин // Гематология и трансфузиология. – 2017. – №4, Т.62. - С.218-222.
56. Выработка аллогенных антител к антигенам лейкоцитов и тромбоцитов (анти-HLA и анти-НРА) у больных с заболеваниями системы крови на фоне трансфузий компонентов крови / Т.В. Глазанова, С.В. Грицаев, Е. Р. Шилова и др. // Гематология и трансфузиология. - 2015. - №4. - С.26-29.
57. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage / S. J. Slichter, R. M. Kaufman, S. F. Assmann et al. // N. Engl. J. Med. – 2010. - Vol.362. – P.600-613.
58. Использование технологий лейкофильтрации донорской крови и ее компонентов в службе крови российской федерации / А. В. Четкин, А. Б. Макеев, В. Е. Солдатенков и др.// Вестник службы крови России. -2013. -№4. - С.5-9.
59. Pritchard, A. E. Survey of irradiation practice for the prevention of transfusion associated graft-versus-host disease / A. E. Pritchard, B. H. Shaz // Archives of Pathology & Laboratory Medicine/ - 2016. – Vol.140. -P.1092-1097.
60. Совершенствование обеспечения компонентами крови лечебных учреждений Российской Федерации / А. В. Четкин, В. В. Данильченко, А. Б. Макеев и др. // Трансфузиология. – 2015. – №1, Т.16. - С. 4-13.
61. Duffy, S. M. Platelet transfusions and bleeding complications associated with plasma exchange catheter placement in patients with presumed thrombotic thrombocytopenic purpura / S. M. Duffy, T. E. Coyle // J. Clin. Apher. - 2013. – Vol. 28. - P. 356-358.
62. Land for Biomedical Excellence for Safer Transfusions (BEST) collaborative. Changes in blood center red blood cell distributions in the era of patient blood management: The trends for collection (TFC) study/

- M. N. Yazer, B. Jackson, N. Beckman et al. // *Transfusion.* – 2016. – Vol. 56. – P.1965-1973.
63. Головкина, Лариса Леонидовна. Генетический полиморфизм тромбоцитспецифических антигенов: автореф. дисс.... доктора мед. наук: 14.00.29 / Л. Л. Головкина.- М., 2008. - 272 с.
64. Красняков, В.К. Полиморфизм генов тромбоцитов у доноров крови Санкт-Петербурга / В. К. Красняков, И. Е. Павлова, Л. Н. Бубнова // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* – 2009. - №2. – С.115-118.
65. Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia / J. P. Espinoza, J. Caradeux, R. Errol et al. // *Rev. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 6 (1). - P.15–21.
66. Рекомендации Российского Совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией / А. А. Масчан, А. Г. Румянцев, Ковалева Л. Г. и др. // *Онкогематология.* -2010.- №3. -С. 36-45.
67. Масчан, А. А. Иммунная тромбоцитопения у детей: от консенсуса в терминологии к консенсусу в лечении/ А. А. Масчан, А. Г. Румянцев // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* .- 2010. -№1. -С.5-13.
68. Закиров, И. И. Тромбоцитопении новорожденных/ И. И. Закиров, А. И. Сафина// *Вестник современной клинической медицины.*- 2013.- №6 (6).- С. 102-107.
69. Выявление ауто- и аллоантител к антигенам тромбоцитов у матерей и новорожденных для диагностики тромбоцитопении/ Н. В. Минеева, С. В. Гавровская, Е. А. Сысоева и др. // *Трансфузиология.* -2014. – №2, Т.15. - С. 85-86.

Монография подготовлена
к печати и издана
при финансовой поддержке
компании Конкордика

www.concordica.ru



CONCORDICA



Автор монографии - доктор медицинских наук, заведующая лабораторией иммуногематологии Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Федерального-медино-биологического агентства Елена Владимировна Бутина.

Выпускница Кировского государственного медицинского института - Елена Владимировна продолжила трудовую династию, поступив на работу в Кировский НИИ гематологии и переливания крови, в котором работала ее мама – кандидат медицинских наук В. С. Сапожникова – создатель первых отечественных иммуноглобулиновых препаратов специфической направленности для внутривенного введения.

Становление Елены Владимировны как ученого проходило в лаборатории иммуногематологии под руководством профессора Г. А. Зайцевой – основоположница кировской школы иммуногематологов.

Е. В. Бутина – известный в стране ученый, разработчик и активный популяризатор авторских методик, обеспечивающих безопасность трансфузий крови и ее компонентов. Результаты ее исследований востребованы в гематологии, онкологии, трансплантологии, реаниматологии, акушерстве и гинекологии, хирургии, лабораторной диагностике.