

Антитела к эритроцитам при беременности: новые рекомендации гематологов

Евгений Борисович Жибурт

заведующий кафедрой трансфузиологии Института усовершенствования врачей, профессор, д. м. н.,

Николай Семенович Кузьмин

доцент кафедры трансфузиологии, д. м. н.,

Сергей Русланович Мадзаев

доцент, профессор кафедры трансфузиологии, д. м. н.,

Дмитрий Сергеевич Похабов

глава представительства Haemonetics S.A., Москва,

Рамиль Галинурович Хамитов

главный врач Республиканской станции переливания крови, Уфа,

Леонид Дмитриевич Шалыгин

заведующий кафедрой сестринского дела Института усовершенствования врачей, профессор, д. м. н.,

Евгений Андреевич Шестаков

доцент, профессор кафедры трансфузиологии, д. м. н.,

Кафедра трансфузиологии Института усовершенствования врачей, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва

В феврале 2025 года опубликовано «Руководство по выявлению и лечению антител к эритроцитам при беременности Британского общества гематологов (BSH)» [1]. Цель руководства – дать научно обоснованные рекомендации по фенотипированию эритроцитов и выявлению антител к ним во время беременности. Задача рекомендаций – спрогнозировать вероятность гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБПН) и по возможности предотвратить ее. Предлагаем краткий обзор основных рекомендаций.

Группу крови и статус антител у беременной женщины следует определять при постановке на учет и на 28-й неделе, чтобы определить группу крови по системе АВО и RhD и выявить антитела к эритроцитам, которые могут иметь клиническое значение.

Некоторые антитела (в том числе анти-D, анти-K и анти-c) связаны со значительными рисками для плода и новорожденного, такими как анемия, желтуха и перинатальная смертность. Существуют антитела, которые вряд ли существенно повлияют на плод, но могут способствовать развитию анемии и гипербилирубинемии у новорожденного, а также затрудняют своевременную доставку подходящей крови женщине или ребенку.

Рекомендации по согласиям, формам запросов и образцам

Рекомендация 1. Образец и направление на исследование должны соответствовать требованиям руководства по применению компонентов крови.

Рекомендация 2. Образцы должны быть датированы, промаркированы в присутствии беременной, которую следует попросить назвать свое полное имя и дату рождения.

Не нужно использовать заранее напечатанные этикетки для образцов, которые можно взять во время процедуры взятия крови из вены или из записей, например, этикетки с адресом.

Лабораторные тесты

Рекомендация 3. Все процедуры лабораторных исследований должны быть валидированы в соответствии с опубликованными рекомендациями. По возможности исследования следует проводить на автоматизированном оборудовании, которое обеспечивает идентификацию образцов и электронную передачу результатов в систему управления лабораторной информацией (LIMS).

Типирование ABO/D

Запись о группе крови беременной женщины по системе ABO и RhD при постановке на учет полезна в качестве подтверждения любого последующего анализа, проведенного на другом образце, взятом при необходимости, если женщине или ее ребенку потребуется переливание крови в более поздний срок. Определение RhD матери также проводится для выявления RhD-отрицательных женщин, которым требуется профилактика анти-D-Ig.

Рекомендация 4. Типирование по системе ABO и D следует проводить в соответствии с рекомендациями по процедурам совместимости в лабораториях по переливанию крови [2, 3].

Рекомендация 5. Если при типировании D не получены однозначные положительные результаты, женщина должна считаться D-отрицательной до тех пор, пока статус D не будет подтвержден. Всем беременным женщинам, у которых подтвержден D-отрицательный статус, следует предоставить письменную информацию об их статусе и важности профилактики анти-D Ig*, если прогнозируется D-положительный статус плода по внеклеточной ДНК плода (вкДНК) или D-статус плода неизвестен. Их D-статус должен быть четко указан в медкарте, чтобы их лечащие врачи были проинформированы о необходимости профилактического введения анти-D Ig.

Скрининг антител к эритроцитам

Скрининг материнских антител проводится для выявления клинически значимых антител, которые могут повлиять на плод и (или) новорожденного, а также антител, которые могут вызвать проблемы с предоставлением совместимых компонентов крови женщине и плоду/новорожденному.

Примерно у 1% беременных женщин обнаруживаются клинически значимые антитела к эритроцитам. Из них наиболее распространенным по-прежнему является анти-D. Несмотря на то что повсеместное внедрение рутинной доро-

* В русскоязычных странах может называться «иммуноглобулин антирезус»

довой профилактики анти-D-антителами снизило уровень сенсибилизации, количество положительных результатов скрининга на антитела увеличилось в результате пассивной профилактики анти-D-антителами.

Рекомендация 6. Стандартные эритроциты и методы, используемые для скрининга антител к эритроцитам, должны соответствовать рекомендациям по процедурам совместимости в лабораториях переливания крови.

Из-за отсутствия воспроизводимости результатов и относительно низкой частоты тяжелой гемолитической болезни по системе АВО среди населения Великобритании тестирование для выявления концентрации иммунных антител А и (или) В у беременных женщин не рекомендуется. Использование ферментного метода при рутинном скрининге обнаружения антител не имеет дополнительной ценности, поскольку выявление дополнительных клинически незначимых антител приведет к ненужному последующему обследованию. Антитела, выявляемые только с помощью ферментного метода, не считаются клинически значимыми с точки зрения гемолитической болезни плода/новорожденного (ГБПН).

Идентификация антител. При положительном результате скрининга антител и обнаружении антител к эритроцитам следует провести дополнительное исследование материнской крови, чтобы определить специфичность (специфические антитела), исключить другие клинически значимые специфические антитела, определить концентрацию/активность антител (с помощью титрования или количественного метода) и вероятность ГБПН.

Рекомендация 7. Процедуры выявления и исключения антител к эритроцитам должны соответствовать рекомендациям по процедурам совместимости в лабораториях по переливанию крови. После выявления антител к эритроцитам во время беременности следует исключить дополнительные клинически значимые материнские аллоантитела при повторном анализе образца. Это позволит отслеживать все антитела, которые могут вызвать гемолитическую болезнь

плода, и при необходимости своевременно предоставлять совместимую кровь женщине и (или) ребенку. Частота повторных анализов для выявления и идентификации антител будет определяться специфичностью и силой антител, а также тем, проводилась ли внутриматочная трансфузия (ВМТ).

Измерение концентрации антител. Концентрация каждого клинически значимого антитела к эритроцитам измеряется в первую очередь для определения необходимости обращения к специалисту по медицине плода, а затем для определения тактики ведения беременности, включая исследования и вмешательства.

Рекомендация 8. Концентрацию каждого антитела, способного вызывать ГБПН, следует оценивать отдельно. Для антител, для которых существует национальный стандарт, следует проводить количественную оценку. Другие антитела следует измерять с помощью титрования.

Количественное определение антител. Для количественного анализа требуется специальное оборудование, которое измеряет концентрацию антител по сравнению с национальным стандартом (Национальный институт биологических стандартов и контроля [NIBSC]). Анти-D и анти-c – единственные антитела, которые в настоящее время поддаются количественному анализу, и их концентрация выражается в МЕ/мл.

По возможности каждый образец следует тестировать параллельно с предыдущим образцом, хранящимся в лаборатории, и сравнивать результаты, чтобы выявить значительные изменения в концентрации антител.

Титрование антител. Титрование используется для оценки концентрации клинически значимых антител к эритроцитам, кроме анти-D и анти-c.

Удвоенные разведения (1:2, 1:4 и т. д.) плазмы, приготовленной в фосфатно-солевом буфере, тестируются с помощью непрямого антиглобулинового теста (НАГТ) с использованием реагентных эритроцитов с гетерозиготной экспрессией соответствующего антигена (антигенов). Реагентные эритро-

циты, предназначенные для титрования, следует использовать там, где другие реагентные эритроциты не подходят. При выборе клеток для титрования, когда присутствует более одной специфичности антител (включая профилактические анти-D Ig и клинически незначимые антитела), необходимо соблюдать осторожность, чтобы концентрация антител каждой специфичности оценивалась независимо. Например, если присутствуют анти-K и Fy_a, титруйте против K⁻, Fy_a(a + b⁺) и K + k⁺, Fy_a(a⁻) клеток.

Необходимо уделять пристальное внимание технике, чтобы свести к минимуму влияние переменных в используемой методике. Рекомендуется параллельно титровать анти-D-стандарт NIBSC в качестве внутреннего контроля, чтобы обеспечить воспроизводимость результатов в лаборатории. Заявленный титр – это величина, обратная максимальному разведению, при котором наблюдается положительная реакция. Степень реакции, принимаемая за конечную точку, должна быть определена в СОПе, например, последнее разведение, при котором наблюдается реакция 1+. Увеличение титра более чем на одно разведение (например, предыдущий титр 2, а последующий 8) считается значительным увеличением, и по возможности рекомендуется параллельно титровать предыдущий образец, чтобы убедиться, что изменение титра не связано с вариабельностью метода. Стандарт NIBSC для анти-D не позволяет контролировать вариабельность плотности антигена в используемой для тестирования клетке при исследовании антител, отличных от анти-D.

Обследование отца

Если в образце матери присутствует клинически значимое антитело, способное вызвать гемолитическую анемию, определение фенотипа отца, в том числе гетеро- или гомозиготного, может дать полезную информацию для прогнозирования вероятности, что плод будет иметь соответствующий антиген эритроцитов, а также для консультирования пары по поводу будущих беременностей. Следует учитывать, что в случаях, когда беременность наступила в результате искусственного оплодотворения с использованием донорской спермы, партнер беременной не будет биологическим отцом.

Аналогично при донорстве яйцеклеток у плода будут присутствовать антигены донора. Разумно в таком случае отказаться от тестирования отцовства и сразу перейти к генотипированию плода с использованием внеклеточной ДНК плода (вкДНК), если она доступна.

Рекомендация 9. Если были выявлены потенциально клинически значимые материнские антитела, следует рассмотреть возможность тестирования отца, в том числе на гетерозиготность или гомозиготность, чтобы спрогнозировать риск для текущей и будущих беременностей. Это может быть особенно актуально, если для соответствующего антигена эритроцитов плода недоступно неинвазивное генотипирование плода.

Генотипирование плода

Можно определить генотипы RHD, RHCE и KEL*01 плода с помощью cfDNA из образцов материнской крови, тем самым избежав необходимости в инвазивном заборе крови плода. Это полезно как для прогнозирования гемолитической болезни плода и новорожденного в отдельных случаях, когда присутствуют клинически значимые антитела к эритроцитам, так и для массового скрининга с целью профилактики анти-D-Ig у D-отрицательных женщин, у которых нет иммунных анти-D-антител.

Генотипирование плода при аллоиммунной беременности. Методы неинвазивного генотипирования плода при аллоиммунизированной беременности отличаются от методов, используемых для высокопроизводительного скрининга неаллоиммунизированных D-отрицательных женщин, и эти тесты не взаимозаменяемы.

Рекомендация 10. Неинвазивное определение группы крови плода с использованием внеклеточной ДНК плода (вкДНК) из материнской плазмы при аллоиммунизированной беременности может быть выполнено для RHD (D), RHCE (с и (или) E) или KEL*01 (K) с частотой ложноотрицательных результатов менее 1%. Эти анализы следует сдавать на том сроке

беременности, который рекомендует используемая референс-лаборатория, а также акушеры или специалисты по медицине плода, которые могут объяснить значение результатов анализов на соответствующем сроке беременности.

Генотипирование плода для проведения профилактики анти-D-Ig у неиммунизированных D-отрицательных женщин. До появления возможности генотипирования плода примерно 40% D-отрицательных женщин получали анти-D-иммуноглобулин без необходимости, поскольку у них был D-отрицательный плод. В Дании, Финляндии и Нидерландах всем D-отрицательным беременным женщинам проводится плановое генотипирование плода по D, что позволяет выборочно использовать анти-D-иммуноглобулин. Это помогает снизить ненужное воздействие препаратов крови на женщин и их плод, а также сократить расходы по профилактике анти-D Ig и анализам, связанным с фето-материнским кровотоком.

Рекомендация 11. Определение фенотипа D плода с помощью высокопроизводительной методики у беременных, у которых не сформировался пул анти-D-антител, в рамках программы скрининга для профилактики анти-D-антител является достаточно точным для применения с 11-й недели беременности. Экономическая эффективность такого тестирования зависит от того, проводится ли оно на этапе дородового наблюдения, не требующем дополнительного визита.

Протоколы дородового тестирования

Рутинное дородовое тестирование. У беременных на ранних сроках, как правило, на 10-й неделе беременности, следует брать кровь для определения группы крови по системе ABO и RhD, а также для выявления аллоантител к эритроцитам. При положительном результате анализа следует провести дополнительные исследования для определения специфичности и значимости антител.

У всех беременных женщин, независимо от фенотипа D, на 28-й неделе следует взять дополнительный образец крови для повторной проверки группы крови по систе-

ме АВО и D, а также для дальнейшего скрининга на наличие аллоантител к эритроцитам. У D-положительных женщин так же часто, как и у D-отрицательных, на поздних сроках беременности образуются антитела (кроме анти-D).

Рекомендация 12. Все беременные женщины должны пройти типирование по системе АВО, RhD и скрининг на наличие антител к эритроцитам на ранних сроках беременности (при постановке на учет) и на 28-й неделе беременности. У женщин с отрицательным D на 28-й неделе беременности следует взять образец перед введением анти-D Ig.

Рекомендация 13. У беременных, у которых на 28-й неделе отсутствуют клинически значимые антитела к эритроцитам, способные вызвать гемолитическую анемию, нет необходимости в дальнейшем обследовании на группу крови или антитела.

В следующей публикации будут рассмотрены рекомендации по обнаруженным у беременных анти-D-антителам, D-типирование образцов пуповинной крови у D-отрицательных женщин без иммунных анти-D-антител, тестированию образцов крови матери до и после родов.

Список использованной литературы

1. Regan F., Veale K., Robinson F. et al. Guideline for the investigation and management of red cell antibodies in pregnancy: A British Society for Haematology guideline // *Transfus Med.* 2025 Feb 6. doi: 10.1111/tme.13098. Epub ahead of print.
2. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А., Мадзаев С.Р. Как переливать кровь. М.: Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, 2018. – 74 с.
3. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р., Шестаков Е.А. Менеджмент крови пациента / 2-е изд. М.: Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, 2021. – 121 с.
4. Жибурт Е.Б. Детская трансфузиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 344 с.