

Содержание

Введение	5
ЧАСТЬ I. Аллоиммунизация — глобальное явление	7
Глава 1. Частота и структура аллоиммунизации населения в разных странах	7
Европа	7
Азия	20
Африка	61
Северная Америка.....	71
Южная Америка	81
Австралия.....	85
ЧАСТЬ II. Аллоиммунизация при переливании эритроцитов.....	98
Глава 1. Аллоиммунизация и количество гемотрансфузий	98
Глава 2. Иммуногенность антигенов эритроцитов	133
Глава 3. Антигенный полиморфизм групповых факторов эритроцитов	171
Глава 4. Расовая дистанция.....	179
Глава 5. Связь антигенов HLA с аллоиммунизацией (респондеры и нереспондеры).....	238
ЧАСТЬ III. Аллоиммунизация при беременности.....	259
Глава 1. Аллоиммунизация матери антигенами плода и новорожденного	259
Глава 2. Аллоиммунизация плода и новорожденного эритроцитами матери	306
ЧАСТЬ IV. Молекулярные и клеточные механизмы иммунологического взаимодействия матери и плода	318
Глава 1. Иммунологическая толерантность.....	318

ЧАСТЬ V. Особенности аллоиммунизации	374
Глава 1. Происхождение антиэритроцитарных антител	374
Глава 2. Спонтанные антитела	396
Глава 3. Системы белковых комплексов человек — вирус (БКЧВ)	433
Глава 4. Группы крови и аллоиммунизация	449
Глава 5. Аллоиммунизация и возраст	466
Глава 6. Влияние пола на аллоиммунизацию	493
Глава 7. Влияние заболеваний на частоту аллоиммунизации.....	524
Глава 8. Сравнительная оценка методов выявления антиэритроцитарных антител	538
Глава 9. Адсорбция анти-D-антител на эритроцитах D– (эффект Плаппа — Сахарова).....	557
Глава 10. Аллоиммунизация в Российской Федерации	567
Заключение.....	621
Условные обозначения и сокращения.....	623

ВВЕДЕНИЕ

Аллоиммунизация — выработка антител против аллоантигенов — двуединый процесс.

С одной стороны, это способность индивида вырабатывать антитела к отсутствующему в его организме химическому субстрату особой того же вида, с другой стороны, это свойство субстрата окружающей среды (в данном случае аллоантигенов) вызывать выработку антител при попадании внутрь другого организма парентерально.

Энтеральный путь стимуляции аллоантигенами, по-видимому, так же может иметь место, но он не изучен, поскольку не проявляет себя клинически столь выражено, как парентеральный.

Таким образом, аллоиммунизация — это способность индивида отвечать выработкой антител на аллогенный химический субстрат, обладающий, в свою очередь, свойством инициировать антителообразование у данного индивида.

Анализ литературных данных и результаты собственных исследований автора позволяют рассматривать аллоиммунизацию людей трансфузионно опасными антигенами эритроцитов и других клеток крови как глобальный непрерывный развивающийся популяционный процесс, сопровождающий эволюцию человека.

Будучи позитивным эволюционно закрепленным приспособительным признаком, аллоиммунизация может обуславливать и негативные последствия для конкретного человека и вида в целом. В частности, аллоиммунизация является основной причиной гемолитической болезни плода и новорожденного и одним из основных нежелательных факторов, осложняющих проведение гемотрансфузионной терапии.

Организм человека реагирует на аллоантигены не только посредством гуморального (выработка аллоантител), но и путем клеточного иммунного ответа, реализуемого иммунокомпетентными клетками вплоть до киллинга — уничтожения клетками хозяина чужеродного субстрата, проникшего в организм. Этот механизм в гемотрансфузиологии не исследован, поскольку не проявил себя какими-либо патологическими реакциями, требующими лечебного вмешательства.

Таким образом, вряд ли можно полагать, что аллоиммунизация — это лишь гуморальное проявление. Выработка антител — совокупный взаимосвязанный клеточно-опосредованный иммунный процесс — многоступенчатое взаимодействие гуморальных и клеточных факторов иммунитета и самого антигенного субстрата.

В исследовании аллоиммунизации, в том числе как популяционного явления, не видно границ. Нужно признать, что мы еще очень далеки от понимания глубинных его механизмов. Знать явление — значит уметь им управлять, но мы научились пока воздействовать лишь на немногие его стороны.

Особый интерес представляет явление естественной толерантности. Это явление мы не относим к категории феноменов, хотя в действительности оно феномен, требующий глубокого осмысления и изучения. Более 99,99 % рожениц получают в процессе родов порции крови плода, однако аллоантитела образуются менее чем у 3 % женщин. Очевидно, природа предусмотрела для плацентарных видов определенный стопорный механизм, препятствующий аллоиммунизации матери антигенами плода для оптимального его вынашивания. Беременная женщина временно толерантна к антигенам вынашиваемого ребенка. Чем это обусловлено, каковы механизмы этого феномена и почему гемолитическая болезнь новорожденного — исключение из этого правила, остается загадкой. Не исключено, что IgG из крови беременных будет более эффективен в профилактике аллоиммунизации беременных, чем IgG анти-D. Последний профилаксирует только аллоиммунизацию антигеном D, в то время как IgG крови беременных, вероятно, способен обеспечивать профилаксику аллоиммунизации ко всем антигенам эритроцитов, а также лейкоцитов и тромбоцитов. В начале 1960-х гг. известный белорусский трансфузиолог С. С. Харамоненко сообщил о том, что примененный им обычный донорский γ -глобулин оказал почти такой же профилактический эффект у резус-отрицательных беременных, как и анти-D-иммуноглобулин.

Биологический смысл, назначение и роль аллоиммунизации в биологии человека в общих чертах понятны — это защита организма от чужеродных аллогенов как продолжение системы защиты от гетеро-, или ксеногенов. Остается, однако, далеко не исследованным, в какой мере положительным и в какой — отрицательным для человека как вида в целом является это свойство и нужно ли им управлять, учитывая, что, как и любое другое свойство живых форм, аллоиммунизация — двуединый разнонаправленный процесс, в котором плюсы могут проявлять себя как минусы, а минусы — как плюсы. Так, элиминация поступающих извне аллоантигенов имеющимися в организме аллоантителами — несомненный плюс, а невозможность в этом случае эффективной заместительной клеточной терапии — несомненный минус. Участие аллоантител в поддержании клеточного гомеостаза — плюс, а ограничение при этом вынашивания плодов и невозможность сохранения отдельных мутаций, могущих дать эволюционное преимущество и таким образом сдерживающих положительные эволюционные накопления, — минус.

Задачей ближайшего будущего должна стать разработка методов и средств, позволяющих управлять процессом аллоиммунизации: не только предупреждать, но и отменять уже начавшуюся аллоиммунизацию как нежелательное явление в гемотрансфузиологии и акушерстве. Необходимы новые подходы к пониманию этого многогранного феномена, новые исследовательские инструменты, как, впрочем, во всех других направлениях современной медицинской науки.

Подвигнуть к этому отечественных, в первую очередь молодых исследователей — и есть основная цель данной монографии.

Книга адресована тем, кто ищет в, казалось бы, простых вещах их глубинную суть, кто рассматривает явления не в шаблоне признанных догм, а выходит за их рамки, кто склонен к анализу и обобщениям, кто хочет обогатить медицину новыми знаниями, методами, методологией и быть среди идущих первыми.

профессор С. И. Донсков

ЧАСТЬ I.

АЛЛОИММУНИЗАЦИЯ — ГЛОБАЛЬНОЕ ЯВЛЕНИЕ

Как указывалось в наших предыдущих работах [1, 3–5], под частотой, или индексом аллоиммунизации следует понимать количество лиц, имеющих антитела, на 100 обследованных. Под структурой аллоиммунизации подразумевается пропорция антител разной специфичности в общем количестве выявленных антител. Оба показателя выражают в процентах.

Если индекс аллоиммунизации — 0,17 % или 0,2 %, это значит, что у 17 из 1000 обследованных лиц или, соответственно, у 20 из 1000 обнаружены антитела.

Структура аллоиммунизации 30 пациентов, имеющих антиэритроцитарные антитела, может быть представлена, например: 11 антителами анти-D (36,66 %), 6 — анти-K (20,00 %), 5 — анти-E (16,66 %), 3 антителами анти-c, анти-C, анти- Le^a (10,00 %) и 5 неидентифицированными антителами (16,66 %), что в итоге составляет 99,98 % и в полной мере отражает структуру аллоиммунизации данного обследованного контингента. Если среди 30 пациентов 5 имеют антитела нескольких специфичностей, то структура аллоиммунизации в данной группе также не превысит 100 %, но число выявленных антител может быть значительно выше 30.

ГЛАВА 1.

ЧАСТОТА И СТРУКТУРА АЛЛОИММУНИЗАЦИИ НАСЕЛЕНИЯ В РАЗНЫХ СТРАНАХ

В этой главе представляется целесообразным рассмотреть частоту и структуру аллоиммунизации трансфузионно опасными антигенами эритроцитов различных контингентов населения (здоровых и больных) в разных странах мира, с тем чтобы констатировать сам факт аллоиммунизации, не затрагивая сопутствующих ей факторов, способствующих или препятствующих реализации этого глобального популяционного процесса.

Европа
Англия

Чтобы понять масштаб аллоиммунизации реципиентов в лечебных учреждениях Англии, приведем некоторые статистические данные.

Wells, Mounter, Chapman et al., 2002 [205], сотрудники Национальной службы крови, **Ньюкасл-апон-Тайн**, проанализировали потребность в трансфузиях крови в медицинских учреждениях Северо-Восточного побережья Англии с населением 2,9 млн человек по фактическому расходованию доз крови за 28 дней (срок проведения аудита).

Прослежено движение 9848 доз крови, переданных в 18 госпиталей, обслуживаемых Центром крови Ньюкасла. В общей сложности в период проспективного наблюдения было перелито 9774 дозы (табл. 1), из них 5047 (51,6 %) доз были перелиты больным терапевтического профиля, 3982 (40,7 %) — хирургическим больным, 612 (6,3 %) — пациентам акушерско-гинекологических отделений. Среди показаний к переливанию крови больным хирургического профиля были полная замена тазобедренного сустава (4,6 % всей перелитой крови) и шунтирование коронарных артерий (4,1 %). Для лечения гематологических заболеваний использовано 15,5 % от всех выделенных региону доз.

Таблица 1. Объем гемотрансфузионного обеспечения Северной Англии, обслуживаемой центром крови Ньюкасла, по Wells, Mounter, Chapman et al. [205]

Профиль патологии	Перелито доз крови	
	n	%
Хирургия	3982	40,7
Анемии	2269	23,2
Гематология	1514	15,5
Желудочно-кишечные кровотечения	1054	10,8
Гинекология	307	3,1
Акушерство	305	3,1
Неонатальные (заменные) трансфузии	62	0,6
Другие	148	1,5
Не указаны	133	1,4
Итого	9774	99,9

В целом в Северной Англии (Ньюкасл) использование крови, согласно расчетам авторов, составило 4274 дозы на 100 000 населения в год. Иными словами, более 4 % жителей Северо-Восточного побережья Великобритании ежегодно получают переливания аллогенных эритроцитов, что является существенным источником, поддерживающим высокий уровень аллоиммунизации населения региона.

Mushkbar, Watkins a. Doughty, 2013 [129], из Госпиталя королевы Елизаветы, Бирмингем, привели результаты 10-летнего наблюдения 737 пациентов, которым были произведены гемотрансфузии в связи с трансплантацией печени. У 58 (7,8 %) из 737 выявлены антиэритроцитарные антитела, в том числе клинически значимые: к антигенам Rh — 49,5 %, Kell — 11 %. У 38 пациентов антитела присутствовали до трансплантации, у 8 из них после трансплантации появились дополнительные антиэритроцитарные антитела другой специфичности. Авторы рекомендуют систематический скрининг антител у этой категории пациентов, чтобы в случае необходимости можно было быстро подобрать им совместимые эритроциты для переливания.

Redman, Regan a. Contreras, 1996 [158], в Северном Лондонском центре крови нашли антитела у 42 из 452 пациентов, перенесших различные хирургические

операции. У 38 из 42 больных антитела появились после гемотрансфузий. Индекс аллоиммунизации составил 9,2 %.

Grant, Kilby, Meer et al., 2000 [75], в отделении новорожденных Женского госпиталя в Бирмингеме наблюдали 65 беременных женщин, 52 из которых были К-отрицательными и имели К-положительных мужей. Из 52 беременных 29 имели антиэритроцитарные аллоантитела, появившиеся вследствие гемотрансфузий, 33 женщины имели антитела, обусловленные беременностями. У 3 женщин причина появления антител не установлена. У 22 женщин новорожденные дети были К-положительные, 18 из них родились с гемолитической болезнью. В 12 из указанных 18 случаев антитела у их матерей были обусловлены предшествующими беременностями, в 5 случаях — предшествующими гемотрансфузиями. В 9 из 18 случаев анти-К-антитела вызвали тяжелую гемолитическую желтуху. Степень гемолиза и тяжесть клинических проявлений у новорожденных была одинакова независимо от того, какого происхождения были антитела у матери — гемотрансфузионного или акушерского. С целью ранней диагностики развивающегося гемолиза авторы рекомендуют измерять концентрацию фетального гемоглобина с помощью кордоцентеза, поскольку ни титры антител, ни данные амниоцентеза не информативны.

Антиген К, как видно из приведенных данных, проявляет себя в европеоидных популяциях как выраженный иммуноген. Однако для запуска антителообразования требуется одно неперемное условие, как и для большинства трансфузионно опасных антигенов эритроцитов, — парентеральный путь введения. Гемотрансфузии и фетоплацентарное кровотечение можно причислить к одному и тому же пути введения — парентеральному интравенозному, поскольку по своей сути они практически ничем не отличаются, за исключением количества введенного антигена. При стандартной гемотрансфузии совокупная масса вводимого реципиенту антигена намного больше (≈ 200 мл) по сравнению с интраплацентарной трансфузией ($\approx 0,5\text{--}4$ мл крови плода), происходящей во время родов. Качество вводимого «взрослого» и «неонатального» антигена также, по-видимому, может отличаться, однако для такого заключения пока нет каких-либо обоснований. Накапливаемая статистика, возможно, даст ответы на некоторые вопросы. В частности, представляется интересным сравнение частоты аллоиммунизации фактором К (как и другими антигенами) в акушерстве и трансфузиологии, с тем чтобы ответить на вопрос, что более иммуногенно: введение К-отрицательному реципиенту 200 мл эритроцитов К-положительного донора или трансплацентарная «инъекция» К-отрицательной роженнице 2 мл крови К-положительного плода. Ответ на этот вопрос при кажущейся простоте столь же непредсказуем, сколь и интересен, поскольку в статусе реципиента и родильницы таятся неожиданные парадоксы, которые могут в корне изменить наши представления о механизме взаимодействия иммуногена и иммунной системы ответчика.

Франция

Duboeuf, Flourie, Courbil et al., 2012 [60], в г. Сент-Этьен, Франция, идентифицировали 1815 антител у 1575 реципиентов. Частота антител в порядке убывания составила, %:

анти-Е – 18,7,
анти-К – 17,3,
анти-Д – 16,4,

анти-М – 9,4,
анти-Fy^a – 6,9,
анти-С – 6,1,

анти-Kp^a – 4,7,
анти-Jk^a – 4,3,
анти-с – 4,1

У 13,1 % реципиентов выявили 2 и более антител. Особенно часто выявляли антитела в комбинации анти-D + С, анти-E + с и анти-E + К.

Moncharmont, Barday, Py et al., 2017 [125], авторы из Лиона и Орлеана, Франция, проанализировали базу данных Национального регистра гемовиджеленс, куда поступают сведения о всех гемотрансфузионных реакциях и реципиентах, имеющих антиэритроцитарные антитела. За 2008–2013 гг. зарегистрировано 11 625 случаев аллоиммунизации (табл. 2), выявленных в результате скрининга антител у 473 886 реципиентов, которым было произведено большое количество переливаний компонентов крови.

Таблица 2. Количество аллоиммунизированных реципиентов* в лечебных учреждениях Франции, по данным Национального регистра гемовиджеленс за 2008–2013 гг. [125]

Год	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2008–2013
Количество лиц с антителами, n	1574	1715	1827	2118	2206	2185	11 625

* Сведения не являются полными, поскольку в указанный список вошли только те из аллоиммунизированных пациентов, у которых имели место посттрансфузионные реакции, в том числе отсроченные гемолитические реакции.

Всего во Франции в 2013 г. эритроцитсодержащие компоненты крови перелиты 473 886 реципиентам, из которых 2185 выработали антиэритроцитарные антитела. Индекс аллоиммунизации реципиентов в клиниках Франции составил 0,46 %.

Структура аллоиммунизации представляла собой последовательность, n (%):

анти-К – 874 (24,2 %), анти-с – 229 (6,3 %), анти-е – 44 (1,2 %),
 анти-E – 777 (21,5 %), анти-С – 189 (5,2 %), 2 и более антител – 587 (16,2 %).
 анти- Jk^a – 572 (15,8 %), анти-D – 172 (4,8 %), Итого – 3444 (95,5 %)

Как можно видеть из приведенных данных, среди аллоиммунизированных французских пациентов преобладали антитела анти-К и анти-E, что вполне типично для европейской популяции при условии соблюдения соответствия донора и реципиента только по антигенам АВО и D.

Те же авторы, Moncharmont, Barday a. Meyer 2014 [124], из Департамента гемовиджеленс, отметили в гг. Геранд и Лион, Франция, 48 случаев аллоиммунизации антигенами эритроцитов на 3596 переливаний концентратов тромбоцитов. Трансфузии осуществляли без подбора по антигенам эритроцитов. Структура аллоиммунизации была представлена в основном антителами анти-E и анти-D, n (%):

анти-E – 20 (41,6 %), анти-с + Kp^a – 1 (2,1 %), анти-е – 1 (2,1 %),
 анти-D – 15 (31,3 %), анти-D в парциальном анти-с + S – 1 (2,1 %),
 анти-К – 2 (4,1 %), варианте D^{DAU} – 1 (2,1 %), анти-D + E – 1 (2,1 %).
 анти-с – 2 (4,1 %), анти-С – 1 (2,1 %), Итого – 48 (99,9 %)
 анти-Fy^a – 2 (4,1 %), анти- C^W – 1 (2,1 %),

Высокая степень аллоиммунизации антигенами эритроцитов вследствие трансфузий концентрата тромбоцитов отмечена многими авторами в разных странах. В более ранних исследованиях сообщалось, что частота анти-D-антител у резус-отрицательных реципиентов после переливания им тромбоцитов от резус-положительных доноров достигала 19 % [32, 84, 106, 117, 216], в более поздних сообщениях авторы констатируют меньшую частоту — от 0 до 7 % [48, 61, 142, 204].

По сведениям Moncharmont, Quittançon, Barday et al., 2019 [126], во всех больницах региона Овернь-Рона-Альпы, согласно базе данных гемовиджиленс Франции, с 1 января 2010 г. по 30 июня 2016 г. зарегистрировано 7174 посттрансфузионных реакций, так или иначе связанных с антиэритроцитарными антителами. Из них у 70 пациентов с апластической анемией (0,9 %) и у 193 (2,7 %) пациентов с миелодиспластическими синдромами. Фебрильные негемолитические реакции были наиболее распространенными у больных как апластической анемией (23 случая, 33,0 %), так и у больных миелодисплазиями (56 случаев, 29,0 %). Частота аллоиммунизации трансфузионно опасными антигенами эритроцитов была высокой в обеих группах — 17,1 % и 22,3 % соответственно. Использование концентратов эритроцитов, подобранных по антигенам Rh-Kell, по данным авторов, снижает этот риск.

Греция

Spanos, Karageorga, Ladis et al., 1990 [184], сотрудники Центра переливания крови Детской больницы св. Софии, Афины, Греция, представили результаты обследования 1200 реципиентов (607 мужчин и 593 женщин), получавших регулярные гемотрансфузии в течение 1981–1987 гг. Из этих пациентов 1135 страдали талассемией, 65 — серповидно-клеточной β -талассемией. У 162 пациентов, которые получали кровь, подобранную по ABO, D и K, после первого переливания уровень иммунизации был низким (3,7 %). В экспериментальной группе, состоящей из 83 пациентов, которые получали кровь, подобранную только по ABO и D, частота аллоантител была значительно выше — 15,7 % ($p < 0,001$). Из 1038 пациентов, которые получали кровь, подобранную только по ABO и Rh-D, были выявлены 244 (23,5 %) с одним или несколькими аллоантителами к эритроцитам. Из этих 1038 пациентов 973 были с диагнозом «талассемия». У 220 (22,6 %) из них были обнаружены аллоантитела.

Пациенты с серповидно-клеточной β -талассемией имели аллоантитела с более высокой частотой — 36,9 % (24/65). Антитела одной специфичности (одно антитело) были обнаружены у 114 пациентов (51,8 %), двух и более специфичностей (два и более антител) — у 106 пациентов (48,2 %). Чаще всего выявляли антитела системы резус (34,0 %) и Kell (29,8 %).

Politis, Nassapoulou, Halkia et al., 2016 [154], специалисты из 11 учреждений Греции, включая Греческий центр гемовиджиленс в Афинах, банк крови в Коринфе и 9 специализированных клиник по лечению талассемии в гг. Салоники, Патры, Янина, Ираклион и Лесбос, провели кооперированные исследования, имеющие целью оценить качество гемотрансфузионной терапии больных серповидно-клеточной анемией и талассемией, в том числе установить частоту аллоиммунизации.

Под наблюдением находились 983 пациента, получающих регулярные гемотрансфузии. На начало исследования 11,6 % пациентов имели антиэритроцитарные аллоантитела, 7,3 % — аутоантитела. В процессе наблюдения аллоантитела появились еще у 1,4 % больных. Наибольший индекс аллоиммунизации наблюдали у больных β -талассемией.

Частота аллоиммунизации была существенно ниже среди больных, которым переливали эритроциты, подобранные с учетом максимального соответствия

по антигенам эритроцитов. На этом основании авторы полагают, что такой подбор целесообразно распространить на всех пациентов, особенно больных талассемией женщин во время гестационного периода и родов. Авторы также предлагают начать изучение частоты аллоиммунизации антигенами лейкоцитов (HLA) у тех реципиентов, которые выработали антиэритроцитарные антитела.

К выводам авторов, на наш взгляд, следует добавить еще один недостающий элемент — необходимость исследования у реципиентов частоты антитромбоцитарных антител, которые также вызывают посттрансфузионные реакции и осложнения в виде рефрактерности к переливанию тромбоцитов и тромбоцитопенической пурпуры новорожденных.

Италия

Sirchia, Zanella, Parravicini et al., 1985 [181], Милан, Италия, суммировали сведения 19 медицинских центров Италии о 1435 больных талассемией итальянцах. Из них 74 (5,15 %) выработали 136 антител к антигенам систем Rh, Kell, Kidd и Duffy в убывающей по частоте антител последовательности.

В работе Reverberi, 2008 [159], из отдела иммуногематологии и трансфузиологии Университетской клиники провинции Феррара, Италия, представлены сведения о 1502 аллоиммунизированных пациентах, собранные им за 20-летний период с 1989 по 2008 гг. Общее количество антител составило 1859, из них 673 антитела, выявленные у 525 больных, идентифицированы (табл. 3).

Таблица 3. Частота и специфичность антител по Reverberi [159]

Антитела	Частота		Антитела	Частота	
	n	%		n	%
анти-E	136	20,2	анти-e	6	0,9
анти-K	118	17,5	анти-Jk ^b	6	0,9
анти-D	108	16,0	анти-Co ^b	2	0,3
анти-C	38	5,6	анти-N	2	0,3
анти-c	36	5,3	анти-cE	1	0,1
анти-Jk ^a	30	4,5	анти-Ch ^a	1	0,1
анти-M	25	3,7	анти-Di ^a	1	0,1
анти-C ^w	24	3,6	анти-f	1	0,1
анти-Fy ^a	19	2,8	анти-Fy ^b	1	0,1
анти-Le ^a	14	2,1	анти-Js ^a	1	0,1
анти-Le ^b	10	1,5	анти-Lu ^b	1	0,1
анти-S	10	1,5	анти-Xg ^a	1	0,1
анти-Kp ^a	9	1,3	не идент.*	57	8,5
анти-Wr ^a	8	1,2	Итого	673	100
анти-Lu ^a	7	1,0			

*не идент. (здесь и далее) — не идентифицированы.

Как видно из представленных Reverberi данных, среди аллоиммунизированных итальянцев преобладали антитела систем резус — 51,8 % и Kell — 17,5 %.

Belsito, Costa, Signoriello et al., 2019 [34], в Университете «Луиджи Ванвителли», Неаполь, Италия, отобрали 18 больных β -талассемией (8 мужчин и 10 женщин), у которых на момент исследования не было антиэритроцитарных антител, и в течение 2 лет лечили их регулярными переливаниями эритроцитов. В течение 1-го года эритроциты переливали с учетом соответствия донора и реципиента по антигенам ABO, Rh D, C, c, E, e, K и k, в течение 2-го — по антигенам ABO, Rh D, C, c, E, e, K, k, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, M, N, S и s. В общей сложности за 2 года каждому реципиенту перелили по 83 дозы концентрата эритроцитов. Аллоиммунизации не наблюдали ни в одном случае. Авторы подчеркивают, что тщательно подобранная для переливания донорская кровь наряду с высокой лечебной эффективностью позволяет избежать аллоиммунизации.

Ранее эти авторы (Belsito, Costa, Fiorito et al., 2015 [33]), исследовав кровь 225 доноров и 50 больных β -талассемией, показали, что результаты иммуносерологического и молекулярно-генетического методов фенотипирования доноров совпадают на 99,5 % (224/225). Расхождение имело место в 0,5 % (1/225). У больных результаты двух методов совпадали только в 46,0 % случаев (23/50) для антигенов системы Rh и только в 8,0 % случаев (4/50) для антигенов системы Kell. Тем не менее сочетание двух указанных методов при подборе пар донор — реципиент, как полагают авторы, весьма перспективно, и многие исследователи и практические трансфузиологи разделяют их точку зрения.

Испания

Sanz, Ghita, Franquet al., 2010 [169], в одной из госпитальных клиник Барселоны, Испания, обследовали 1351 пациента, которому была произведена пересадка печени. Антитела против антигенов эритроцитов и лейкоцитов были обнаружены у 141 пациента: у 70 человек — антиэритроцитарные, у 71 — антилейкоцитарные HLA-антитела. Внедрение в клинику с 2002 г. обязательной лейкоредукции концентрата эритроцитов резко уменьшило частоту не только антилейкоцитарных, но и антиэритроцитарных антител, хотя и в меньшей мере. Индекс аллоиммунизации больных клиники равнялся 5,1 %.

Следует отметить, что антитела к антигенам лейкоцитов, обусловленные гемотрансфузиями и беременностями, образуются в 3–5 раз чаще, чем к антигенам эритроцитов, однако они не проявляют себя в клинике столь выраженно, как антиэритроцитарные. При гемотрансфузии, несовместимой по антигенам HLA и NA, наблюдаются посттрансфузионные реакции, достаточно легко купируемые десенсибилизирующими средствами, в то время как гемотрансфузии, несовместимые по антигенам эритроцитов, вызывают посттрансфузионные осложнения, приводят к острой почечной недостаточности, требующей экстренных интенсивных реанимационных мероприятий.

В последующей работе Sanz, Nomdedeu, Belkaid et al., 2013 [170], Барселона, Испания, обнаружили 81 аллоантитело различной специфичности у 42 из 272 больных миелодисплазией и хроническим миелолейкозом.

Структура аллоиммунизации больных была следующей, n (%):

анти-Kell – 26 (29 %),	анти-Kp ^a – 4 (4 %),	анти-Jk ^b – 2 (2 %),
анти-E – 19 (21 %),	анти-D – 3 (3 %),	анти-S – 2 (2 %),
анти-c – 5 (6 %),	анти-C – 3 (3 %),	анти-e – 1 (1 %),
анти-C ^W – 5 (6 %),	анти-Fy ^a – 3 (3 %),	ауто – 10 (11 %).
анти-Jk ^a – 5 (6 %),	анти-Wr ^a – 3 (3 %),	Итого – 91 (100 %)

Самыми частыми были антитела анти-K (26 случаев), анти-E (19), анти-c, анти-C^W и анти-Jk^a — по 5 случаев. У 26 (62 %) из 42 больных присутствовали одновременно антитела системы резус и Kell.

Турция

Kocyigit, Eliacik, Kanik et al., 2014 [99], в Измире, Турция, исследовали 139 больных b-талассемией, получавших еженедельные трансфузии эритроцитов в течение продолжительного периода, из них 9 (6,4 %) были с антителами, n (%):

анти-K – 3 (33,3 %),	анти-E – 1 (11,1 %),
анти-DC – 2 (22,2 %),	анти-C – 1 (12,1 %).
анти-Jk ^a – 2 (22,2 %),	Итого – 9 (99,9 %).

Австрия

Schönbacher, Heinzl, Dauber et al., 2014 [172], из отделения серологии групп крови и трансфузиологии Венского медицинского университета, Вена, Австрия, показали, что антиэритроцитарные антитела, появляющиеся после гемотрансфузий, нередко сочетаются с антилейкоцитарными, в частности антигранулоцитарными антителами. Особенно часто такая комбинация наблюдалась среди женщин, у которых в анамнезе имели место и гемотрансфузии и беременности. Так среди 333 обследованных авторами беременных женщин 77 (23,1 %) имели антигранулоцитарные антитела, 143 (42,9 %) — антиэритроцитарные. Частота антигранулоцитарных антител в группе женщин, имевших антиэритроцитарные антитела, составила 32,9 %. В то же время частота антигранулоцитарных антител в группе женщин, не имевших антиэритроцитарных антител, была в 2 раза ниже — 15,8 %. Авторы указывают на очевидную связь между продукцией антител к антигенам эритроцитов и продукцией антител к антигенам лейкоцитов и объясняют ее принадлежностью аллоиммунизированных к категории респондеров.

Parau, Hackner, Vogelsang et al., 2012 [148a], из отделения гастроэнтерологии и гепатологии Венского медицинского университета, Вена, Австрия, исследовали частоту аллоиммунизации среди 193 больных энтероколитом, в анамнезе которых отмечены гемотрансфузии и беременности, и среди 357 пациентов с другими, невоспалительными, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, также имевших трансфузии и беременности. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, имевших гемотрансфузии, частота антител составила 8,4 % (10/119). У пациентов с невоспалительными заболеваниями кишечника, имевших гемотрансфузии, частота антител была 3,4 % (12/357). У больных энтероколитом, как отмечают авторы, риск аллоиммунизации выше, чем у больных другими, невоспалительными, заболеваниями кишечника. Авторы рекомендуют воздерживаться от гемотрансфузий у этой

категории пациентов, а в случае крайней необходимости подбирать доноров, соответствующих реципиенту не только по АВО и D антигенам, но и по другим антигенам системы резус (С, с, Е и е), а также антигенам системы Kell, Kidd и Duffy.

Германия

Spielmann a. Saidl, 1974 [185] (Франкфурт-на-Майне), обследовали 55 350 реципиентов. Антиэритроцитарные антитела выявили у 443, индекс аллоиммунизации составил 0,8 % (443/55 350).

Албания

Seferi, Xhetani, Face et al., 2015 [176], специалисты из Национального центра переливания крови, отделения детской онкогематологии госпиталя «Мать Тереза» и Медицинского университета, Тирана, Албания, наблюдали 118 больных талассемией, которые в течение 5 лет получали переливания эритроцитов. У 12 из них (10,1 %) антитела имелись на начало наблюдения (в основном анти-К, далее анти-D, анти-С, анти-Е, анти-с и анти-е), у 2 (1,7 %) антитела (анти- Jk^b и анти- C^w) появились в процессе наблюдения. После введения в клиническую практику более широкого, чем ранее, подбора доноров, в частности с учетом антигена Kell и минорных антигенов резус частота аллоиммунизации, по данным авторов, снизилась с 10,2 % до 1,7 %. У 11 из 14 пациентов наряду с аллоантителами имелись аутоантитела. Аутоантитела присутствовали также у 13 больных, не имевших аллоантител. Авторы усматривают некую связь между продукцией алло- и аутоантител.

Сербия

Antic a. Stanojkovic, 2011 [24], из Института переливания крови, Ниш, Сербия, проанализировали сведения о 735 больных, лечившихся в течение 2008 г. в Онкологическом центре г. Ниша. На фоне злокачественных новообразований у пациентов развилась анемия, потребовавшая гемотрансфузионной коррекции. В общей сложности больные получили 1006 доз эритроцитов. Основными потребителями гемотрансфузий были больные, получавшие радио- и химиотерапию. Посттрансфузионную аллоиммунизацию наблюдали у 0,68 % реципиентов.

Македония

Makarovska-Bojadzieva, Blagoevska, Kolevski et al., 2009 [110], в Институте переливания крови в г. Скопье, Македония, обследовали 75 аллоиммунизированных македонцев*, у которых было выявлено и идентифицировано 81 антитело (табл. 4).

Наиболее часто среди македонцев встречались антитела анти-К и анти-Е — в 62,8 % случаев.

В последующей работе Makarovska-Bojadzieva, Velkova a. Blagoevska, 2017 [111], существенно расширив свои исследования, уточнили первоначальные данные. В период 2005–2015 гг. они выявили антиэритроцитарные антитела у 357

* Южнославянский народ, населяющий Югославскую Македонию, отдельные районы Болгарии и Греческой Македонии.

Таблица 4. Структура аллоиммунизации македонцев (n = 75) [110]

Антитела	Количество антител, n		Частота, %
	данной специфичности	в сочетании с другими	
анти-K	26	3 анти-E 2 анти-D	32
анти-E	25	3 анти-K 1 анти-C ^{w+c}	30,8
анти-c	6	1 анти-E+C ^w	7,4
анти-C ^w	2	1 анти-E 1 анти-E+c	2,4
анти-C	4	1 анти-e	5
анти-e	1	1 анти-C	1,2
анти-Jk ^a	3		3,7
анти-Fy ^a	3		3,7
анти-Fy ^b	1		1,2
анти-M	4		5
анти-P ₁	1		1,2
анти-Le ^a	1		1,2
анти-Le ^b	2		2,4
анти-Lu ^b	1		1,2
анти-k	1		1,2
Итого	81		99,6

Таблица 5. Частота аллоиммунизации по нозологическим группам

Нозологическая группа	Обследовано больных		
	всего	имеющих антитела	
		n	%
Лейкозы	502	173	34,4
Хроническая почечная недостаточность	225	45	17,6
Другие терапевтические	177	32	18,7
Другие хирургические	100	17	17,0
Итого	1004	267	26,5

из 83 013 обследованных реципиентов. Частота аллоиммунизации вследствие переливания эритроцитов составила 0,43 %. Структура аллоиммунизации, в целом оставшись прежней, сместилась в сторону преобладания анти-E-антител, n (%):