

# Аллосенсибилизация к антигенам эритроцитов (обзор литературы)

Н.В. Минеева<sup>1</sup>, И.А. Пашкова<sup>2</sup>, И.И. Кробинец<sup>1</sup>, Е.А. Сысоева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16;

<sup>2</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350029, Краснодар, ул. 1 мая, 167

**Контакты:** Ирина Ивановна Кробинец [irina\\_laborant@mail.ru](mailto:irina_laborant@mail.ru)

В статье приведены данные обзора литературы о причинах аллосенсибилизации к антигенам эритроцитов. Показано, что на способность индивидов вырабатывать антитела к антигенам эритроцитов влияет множество факторов, среди которых трудно выявить главный. Необходимое условие для развития аллосенсибилизации — генетически обусловленные различия фенотипов антигенов эритроцитов донора и реципиента, матери и плода, что может привести к иммунному ответу и выработке антител. При этом имеют значение биохимическая природа антигенов эритроцитов, количество перелитых доз эритроцитов, количество антигенных детерминант на эритроцитах донора и плода, количество беременностей в анамнезе. Кроме того, имеют значение индивидуальные характеристики: возраст, пол, наличие заболеваний, использование иммуносупрессивной терапии и наличие воспалительных процессов в организме. Следует учитывать, что антитела к одним антигенам эритроцитов имеют клиническое значение, а к другим — нет. Фактические данные о частоте встречаемости клинически значимых антител способствуют разработке системы профилактики посттрансфузионных осложнений гемолитического типа, а также совершенствованию лабораторной диагностики гемолитической болезни новорожденных при наличии у матери антиэритроцитарных антител.

**Ключевые слова:** эритроциты, антигены, клинически значимые антитела, аллоиммунизация, гемотрансфузия, донор, трансфузионнозависимый реципиент

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-60-65

## Allosensibilisation to erythrocyte antigens (literature review)

N. V. Mineeva<sup>1</sup>, I. A. Pashkova<sup>2</sup>, I. I. Krobinecs<sup>1</sup>, E. A. Sysoeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency;  
16 2<sup>nd</sup> Sovetskay St., St. Petersburg, 191024, Russia;

<sup>2</sup> Research Institute — prof. S.V. Ochapovskiy Regional Clinical Hospital No 1; 167 1 Maya St., Krasnodar, 350029, Russia

In this article literature review of the causes of allosensibilisation to erythrocyte antigens are presented. It is shown that the ability to produce antierythrocyte antibodies is affected by many factors, principal of whom it is difficult to identify. For the allosensibilisation development requires genetically determined differences in erythrocyte antigens phenotypes of donor and recipient, mother and fetus, which can lead to immune response and antibodies production. The biochemical nature of erythrocyte antigens, antigen dose (the amount of transfused doses, the number of antigens determinants on donor and fetus erythrocytes, the number of pregnancies) are important. Individual patient characteristics: age, gender, diseases, the use of immunosuppressive therapy and the presence of inflammatory processes, are also relevant. Note that antibody to one erythrocyte antigens have clinical value, and to the other — have no. The actual data about frequency of clinically significant antibodies contribute to the development of post-transfusion hemolytic complications prophylaxis as well as the improvement of laboratory diagnosis of hemolytic disease of the newborn in the presence of maternal antierythrocyte antibodies.

**Key words:** erythrocytes, antigens, clinical relevant antibodies, alloimmunisation, transfusions, donor, transfusion-dependent recipient

Исследованию аллосенсибилизации к антигенам эритроцитов посвящены многочисленные публикации зарубежных и отечественных авторов, так как наличие аллоантител к антигенам эритроцитов у реципиентов может вызвать посттрансфузионные осложнения гемолитического типа, а при беременности — стать причиной гемолитической болезни новорожденных (ГБН).

По данным литературы, частота встречаемости антител к антигенам эритроцитов варьирует от 1 до 60 %.

В последнее десятилетие в связи с совершенствованием профилактики иммунологических конфликтов донор—реципиент, мать—плод, а также методов лечения многих заболеваний, заменяющих применение гемотрансфузий, уровень аллосенсибилизации значительно снизился. Однако проблема аллосенсибилизации у реципиентов при проведении гемотрансфузий остается актуальной. Так, например, в Великобритании в 2013 г. было зарегистрировано 49 посттрансфузион-

ных осложнений гемолитического типа, обусловленных несовместимостью антител реципиента с антигенами эритроцитов доноров [1].

Степень риска выработки антител к антигенам эритроцитов связана со многими факторами, среди которых трудно выявить самый главный [2–4]. Вероятность выработки аллоантител у пациента может зависеть от генетической предрасположенности индивида к развитию сенсибилизации, особенностей фенотипа антигенов эритроцитов, количества трансфузий и беременностей в анамнезе, категории обследуемого пациента, диагноза и вида медикаментозного лечения, наличия инфекций в анамнезе, а также половой принадлежности и возраста.

#### **Главный комплекс гистосовместимости HLA и аллосенсибилизация**

Было отмечено, что не все реципиенты вырабатывают антитела в ответ на введение отсутствующего антигена. Поэтому по способности субъектов вырабатывать или не вырабатывать антитела их условно подразделяют на респондеров и нереспондеров. Отмечено, что у реципиентов, у которых выработались моноспецифические антитела к какому-либо антигену эритроцитов, при последующих трансфузиях могут вырабатываться антитела другой специфичности, что косвенно подтверждает теорию о респондерах и нереспондерах [5]. Предполагают, что процесс выработки антител находится под генетическим контролем. Антигены HLA класса II участвуют в презентации CD4<sup>+</sup>-клеток рецептору Т-клеток, что приводит к активации В-лимфоцитов и продукции антител. Описана некоторая корреляция аллоиммунизации к антигенам D, K, Fy<sup>a</sup> с наличием у реципиентов генов *HLA-DRB1\*15*, *HLA-DRB1\*13* и *HLA-DRB1\*04* соответственно [6, 7].

Однако не выявлено прямых доказательств взаимосвязи между наличием у пациентов определенного гаплоидного генотипа *HLA* и развитием у них аллоиммунизации к антигенам эритроцитов [8].

#### **Специфичность антигенов эритроцитов и их иммуногенность**

На развитие аллосенсибилизации влияют индивидуальные особенности пациента: частота встречаемости антигенов в популяции, их химическая природа и иммуногенность. Хорошо известно, что антигены эритроцитов, имеющие белковую природу, обладают большей иммуногенностью по сравнению с антигенами гликолипидной природы [8].

Исследования большинства авторов показывают, что наиболее иммуногенными являются антигены D, K, E, Fy<sup>a</sup> и Jk<sup>a</sup> [9–13]. Большинство аллоантител связано с иммунизацией антигенами эритроцитов системы резус. Антиген D — высокоиммуногенный: даже небольшое количество перелитых D-положительных эритроцитов может вызвать выработку антител и аллоиммунизацию D-отрицательных реципиентов. Уже

в 1971 г. на донорах-волонтерах было показано, что для иммунизации антигеном D достаточно было трансфузии 0,5 мл D-положительных эритроцитов; это приводило к выработке антител у 80 % лиц [8]. Другие аллоантигены менее иммуногенные: антитела анти-K вырабатываются только в 10 % несовместимых трансфузий, анти-E — в 7 %, анти-C — в 3 %, а антитела к антигенам Fy<sup>a</sup> и Jk<sup>a</sup> — менее чем в 3 % трансфузий [13]. Jk<sup>b</sup> в 250 раз менее иммуногенный, чем антиген K, и в 90 раз менее иммуногенный, чем Jk<sup>a</sup> [14].

Причина этих различий не установлена. Возможное объяснение, на наш взгляд, — значительная вариабельность количества антигенных детерминант антигенов на эритроцитах (от нескольких до 1 млн на эритроцит). Так, например, для индивидов, имеющих генотип *CDe/CDe*, количество D-антигенных детерминант на эритроците составляет 14 500–19 500, а для *CDe/cDe* — 23 000–31 000. Для антигенов других систем плотность детерминант ниже и составляет 6000–12 000 на 1 эритроцит. Например, эритроцит с фенотипом K<sup>+</sup>k<sup>-</sup> несет 6000 детерминант антигена K, а эритроцит с фенотипом K<sup>+</sup>k<sup>+</sup> — около 3500.

Для выработки антител также важна частота встречаемости антигена в популяции. Так, если она около 70–85 %, то число лиц, не имеющих данные антигены, составит 15–30 %, что обеспечит высокую вероятность несовместимости донор–реципиент при трансфузии и может привести к выработке антител [2]. Если частота встречаемости антигена мала или очень высока, вероятность иммунологического конфликта донор–реципиент, мать–плод будет низкой. Например, антиген k системы Келл имеет высокую частоту встречаемости (99,8 %), но, несмотря на то что он высокоиммуногенный, выработка антител анти-k маловероятна из-за низкой вероятности отсутствия данного антигена у реципиента. В литературе описаны единичные случаи выявления антител анти-k. В нашей практике встретился только 1 случай наличия антител анти-k у женщины, имевшей фенотип KK, в анамнезе у которой было 4 беременности, 2 из которых закончились рождением детей с ГБН, а 2 — внутриутробной гибелью плода.

При проведении в 1974–1976 гг. иммунизации добровольцев для получения сырья в целях изготовления типизирующих сывороток было установлено, что выработка антител анти-D наблюдалась у 23 из 25 добровольцев после введения 10 инъекций D-положительной крови общим объемом 22–35 мл. Для выработки антител анти-C и анти-E объем введенной крови был в 2–4 раза больше, однако антитела анти-C выработались только у 3 из 24 лиц, а анти-E — у 6 из 23 (наши неопубликованные результаты). По данным литературы, при намеренной иммунизации 3 волонтеров с помощью 21 инъекции эритроцитов, содержащих антиген C<sup>w</sup>, антитела анти-C<sup>w</sup> выработались только у 1 добровольца [2].

В литературе встречаются различные данные о специфической направленности антител, что связано

с существующими этническими особенностями частоты встречаемости антигенов эритроцитов. Например, в Уганде наиболее часто выявляли антитела анти-Е и анти-S, в Индии — анти-с, а анти-Е и анти-М в этой стране встречаются реже [15, 16].

### **Клиническое значение антиэритроцитарных антител**

Изучение роли антигенов эритроцитов в развитии иммунного ответа после гемотрансфузий и беременностей, анализ уровня аллосенсибилизации и специфической направленности антител позволяют определить их клиническое значение в медицинской практике. В соответствии с этим аллоантитела разделяют на клинически значимые и незначимые. Обще-признанной считают градацию антител, приведенную в руководстве по проведению предтрансфузионных тестов Британского комитета по стандартам в гематологии [17]. Так, например, согласно этому документу антитела анти- $A_1$ , анти- $Kr^a$ , анти-Р, анти- $Le^a$ , анти- $Le^b$ , анти- $Lu^a$ , анти- $C^w$  не имеют клинического значения.

В многочисленных публикациях последних лет отсутствуют описания клинических случаев посттрансфузионных осложнений и ГБН, вызванных антителами анти- $C^w$ . Наличие антигена  $C^w$  больше не является обязательным в панели стандартных тест-эритроцитов, предназначенных для скрининга антител у реципиентов и беременных женщин.

### **Кратность трансфузий и выработка антител**

Кратность и интенсивность гемотрансфузий — также важные факторы, влияющие на развитие сенсибилизации [4]. При проведении интенсивных (5–20 трансфузий в течение 48 ч, например при острой кровопотере) трансфузий больному аллоантитела не вырабатываются, так как иммунная система реципиента не способна быстро распознать все антигены эритроцитов доноров. Напротив, если больной регулярно в течение длительного периода получает однократные трансфузии эритроцит-содержащих компонентов, вероятность иммунизации будет высокой [18].

Анализ динамики выработки антител у реципиентов 2 групп показал, что в 1-й группе после 10 интенсивных трансфузий эритроцитов антитела у больных не выработались, при этом во 2-й группе неинтенсивные трансфузии в таком же количестве привели к сенсибилизации 0,05 % реципиентов. При увеличении их количества с 17 до 27 уровень сенсибилизации к антигенам эритроцитов в обеих группах совпадал, и после 130 трансфузий число сенсибилизированных пациентов составило 19 % и более не увеличивалось. Авторы пришли к выводу, что процент реципиентов, сенсибилизированных после трансфузий, достаточно низкий, так как в среднем больные при лечении получают от 4 до 7 доз эритроцитов, и большинство реципиентов после трансфузии аллоантител не вырабатывают.

### **Заболевания и сенсибилизация**

Аллоиммунизация к антигенам эритроцитов — актуальная проблема при лечении трансфузионно-зависимых пациентов, так как снижается вероятность подбора совместимого донора и повышается риск развития посттрансфузионных осложнений. Наибольший процент сенсибилизации отмечается у трансфузионно-зависимых гематологических больных с миелодиспластическим синдромом, аутоиммунной гемолитической анемией, серповидноклеточной анемией, талассемией и другими заболеваниями в анамнезе. Так, для изучения частоты сенсибилизации у пациентов с серповидноклеточной анемией ( $n = 233$ ) было выделено 2 группы: 1-ю составили пациенты, получавшие нефилтрованные ABO- и D-совместимые эритроцитные компоненты, а 2-ю — получавшие ABO-, резус- (включая С, с, Е, е) и К-совместимые фильтрованные эритроциты. После трансфузий в 1-й группе антитела обнаружили у 65 % пациентов (преимущественно у женщин), а во 2-й — у 23,6 %. По другим данным, процент сенсибилизированных реципиентов среди больных серповидноклеточной анемией составил 14 %, при этом проведение лейкодеплеции гемотрансфузионных сред не снизило сенсибилизацию к антигенам эритроцитов, но снизило процент HLA-сенсибилизированных пациентов [19, 20]. В работе С. Sanz и соавт. было показано, что из 272 больных хроническим миелолейкозом, получавших аллогенные трансфузии гемокомпонентов, 42 (15 %) пациента выработали антитела преимущественно к антигенам систем Келл и резус [21]. Исследования других авторов свидетельствуют о том, что риск сенсибилизации иммуносупрессированных онкологических и онкогематологических реципиентов ниже и составил 5 % среди D-отрицательных реципиентов, получавших трансфузии тромбоцитов от D-положительных доноров [22].

К группе риска аллоиммунизации относят больных сахарным диабетом, злокачественными заболеваниями солидных органов, пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга. После проведения трансплантации печени уровень аллоиммунизации к антигенам эритроцитов составляет 5–7 % [23]. У реципиентов почки и больных СПИД аллоиммунизация развивается редко, что может быть обусловлено в 1-м случае применением иммуноглобулинов и кортикостероидов при лечении, а во 2-м — наличием иммуносупрессивного статуса с дефицитом  $CD4^+$  Т-клеток [24, 25].

М.Н. Yazer и соавт. представили доказательства роли воспаления в развитии аллосенсибилизации к антигенам эритроцитов. Исследования на мышах показали, что при наличии воспаления животные-нереспондеры становятся респондерами и вырабатывают антитела, в то время как трансфузии животным, не имеющим воспаления, не вызывают выработку антител. Также выявили ассоциацию острого воспаления с высоким уровнем сенсибилизации у реципиентов. Так, 8 % реципиентов с цитокин-обусловленной феб-

рильной реакцией выработали антитела, а в группе реципиентов, не имевших симптомов воспаления, антитела обнаружили у 3 % [26].

Зарубежные исследователи выявили зависимость числа сенсibilизированных лиц от уровня экономического развития страны, определяющего продолжительность жизни, доход на душу населения, а также уровень развития медицины. Так, в США аллоиммунизация к антигенам эритроцитов составляет 2–4 %, а в Саудовской Аравии — 22 % [27, 28].

Использование в трансфузиологической практике подбора пар донор–реципиент с учетом фенотипа антигенов эритроцитов привело к снижению числа сенсibilизированных больных. Данные, полученные в России, совпадают с результатами исследований в других странах [29, 30]. Частота выявляемости антител к антигенам эритроцитов у таких больных составляет 3,8 %, при этом в 0,9 % случаев антитела принадлежат к иммуноглобулинам класса G (IgG), а в 2,9 % случаев они представлены иммуноглобулинами класса M (IgM) и не имеют клинического значения. Анализ специфической направленности антител класса IgG показал, что наиболее часто у больных в сыворотке присутствуют антитела к антигенам эритроцитов системы резус. В единичных случаях выявляются антитела анти-Fy<sup>a</sup>, анти-Le<sup>a</sup>, анти-S, анти-s и анти-Jk<sup>a</sup>.

#### **Аллоиммунизация и возрастная и половая принадлежность индивидов**

Известно, что женщины аллоиммунизированы чаще мужчин, так как при беременности повышается вероятность выработки антител. Так, в Швеции при исследовании сывороток 316 аллоиммунизированных беременных женщин, не получавших профилактики иммуноглобулином, анти-Rh<sub>0</sub>D, анти-D антитела были выявлены у 120 (38 %) из них; 128 женщин выработали антитела к другим антигенам эритроцитов системы резус и 9 (3 %) женщин выработали анти-K. Антитела другой специфичности выработали 59 (19 %) обследованных [31]. В России у беременных женщин также чаще выявляются анти-D антитела, что, по нашему мнению, связано с отсутствием полноценной профилактики сенсibilизации иммуноглобулином анти-D [32].

Работы последних лет показали, что если не учитывать вероятность иммунизации женщин при беременности, а сравнивать выработку антител у мужчин и женщин только после трансфузий, то риск выработки антител примерно одинаковый и составляет 4,2 % у женщин и 3,4 % у мужчин. Однако риск аллоиммунизации после трансфузии у женщин старше 45 лет на 80 % выше по сравнению с мужчинами [33].

#### **Срок циркуляции антител в организме (продолжительность выработки антител)**

Со временем антитела у пациентов перестают вырабатываться. Через год после иммунизации в скрининге находили 75 % аллоантител, а через 15 лет — только 25–30 %.

Наиболее долго в организме циркулируют антитела анти-D и анти-e. Анти-K, анти-C и анти-Fy<sup>a</sup> циркулируют в кровотоке в среднем 6 мес, но у некоторых людей это может продолжаться без снижения титра в течение 30 лет [5]. Поэтому для профилактики отсроченных посттрансфузионных осложнений гемолитического типа необходимо документировать наличие антител у реципиентов и обеспечивать доступность этой информации при лечении в различных учреждениях. Авторы из Нидерландов предложили проведение скрининга антител у больных после трансфузии, что позволило бы определить факт выработки антител и снизить риск их невыявления при последующих госпитализациях [3]. Однако это предложение не нашло применения на практике, так как для большинства реципиентов вероятность трансфузий в будущем мала и не поддается прогнозированию. При этом исследование всех потенциальных реципиентов после проведенной трансфузии экономически нецелесообразно и не всегда возможно организационно.

#### **Аллосенсibilизация у доноров**

Антитела к антигенам эритроцитов могут выявляться и у доноров. Частота встречаемости антител у них значительно ниже, чем у больных, и составляет, по данным зарубежных авторов, 0,1–0,22 %, а по данным отечественных авторов, колеблется от 0,1 до 3,4 %. Высокий процент аллосенсibilизации у доноров, вероятно, является следствием применения для исследования реактивов, выявляющих неспецифические антитела класса IgM, не имеющие клинического значения [34–36].

Анализ результатов трансфузий 9000 доз эритроцитсодержащих гемокомпонентов реципиентам, имеющим холодовые антитела к донорским антигенам эритроцитов, не выявил ни одного случая гемолиза и осложнения. На основании полученных данных с 80-х годов прошлого столетия за рубежом при трансфузиях учитывают только антитела, активные при температуре 37 °C в антиглобулиновом тесте. Допускаются трансфузии эритроцитов, заготовленных от аллосенсibilизированных доноров, реципиентам, не имеющим антигена, к которому направлены антитела донора.

Ретроспективное исследование результатов выявления антител у доноров с положительным скринингом показало, что в 63 % случаев антитела у них, так же как и у реципиентов, перестают выявляться со временем. Поэтому в соответствии с международными рекомендациями таких доноров после двух кроводач с отрицательным скринингом антител переводят в категорию несенсibilизированных [37].

Несмотря на утверждение, что главные причины выработки иммунных антител — беременность и гемотрансфузии, известны факты выработки антител без стимуляции иммунного ответа эритроцитами. Образование таких антител связывают с экзогенной иммун-



ной стимуляцией группоспецифическими субстанциями растительного, животного или бактериального и вирусного происхождения. В нашем исследовании антитела без стимуляции иммунного ответа эритроцитами выявлены у 48 человек (7 реципиентов и 41 донор). Антитела имели специфичность к антигенам эритроцитов систем MNS, Lewis, Kell и принадлежали к классу IgM.

Во многих исследованиях верхнюю строчку в рейтинге выявляемых антител занимают анти-Е. Однако они часто бывают представлены классом IgM, являются анти-Е-подобными антителами и не имеют клинического значения. Отсутствие легкодоступных методов оценки клинического значения антител в повседневной практике, а также возможность подбора совместимого донора приводят к тому, что проблема с IgM-антителами реципиента устраняется при использовании эритроцитов донора, не содержащих антиген, к которому имеются антитела у реципиента.

В связи с тем, что вероятность выработки антител зависит от многих причин, истинный уровень сенсибилизации к антигенам эритроцитов оценить трудно. Важно отметить, что в большинстве работ авторы приводят данные о результатах исследования всех больных, поступающих в лечебное учреждение, а не только потенциальных реципиентов. При этом больные представляют собой разнородную группу, в состав которой входят пациенты, как имеющие, так и не имеющие в анамнезе трансфузии и беременности. Кроме того, больным с некоторыми заболеваниями (талассемия, серповидноклеточная анемия) обычно проводят множественные однократные трансфузии, поэтому риск иммунизации у них выше. Наряду с этим количество выявленных антител зависит от чувствительности применяемых методов исследо-

вания: очевидно, что за последние 20 лет, после внедрения новых технологий проведения иммуногематологических исследований, выявлять антитела стали чаще. Многие авторы вычисляют уровень сенсибилизации антител без учета их клинического значения. Если исключить из анализа клинически незначимые антитела, то данные по уровню аллоиммунизации к антигенам эритроцитов будут примерно одинаковые у всех авторов [2, 37].

Проведенный нами анализ данных литературы свидетельствует о том, что частота аллосенсибилизации к антигенам эритроцитов у больных общего профиля составляет 0,8–1,0 %, у онкологических и гематологических пациентов – 1,0–3,0 %, у беременных находится в пределах 1,0–4,0 %, а уровень аллоиммунизации у больных талассемией и серповидноклеточной анемией – 14,0–30,0 %.

### Заключение

Можно сделать вывод, что даже после многократных трансфузий на протяжении всей жизни не все реципиенты вырабатывают антитела. Однако полностью исключить риск аллоиммунизации невозможно. Сенсибилизированные больные представляют собой группу риска развития посттрансфузионных осложнений. В целях снижения и профилактики аллоиммунизации целесообразно оптимизировать алгоритмы подбора гемокомпонентов для трансфузий. Для разных категорий реципиентов это необходимо проводить с учетом их индивидуальных особенностей. Так, некоторым группам больных требуется подбор гемокомпонентов с учетом расширенного фенотипа антигенов эритроцитов, а другим достаточно проведения только скрининга антител и учета их специфичности при индивидуальном подборе эритроцитов донора.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bolton-Maggs P.H. Bullet points from SHOT: key messages and recommendations from the Annual SHOT Report 2013. *Transfus Med* 2013;23(4):215–6.
2. Issitt P.D., Anstee D.J. *Applied blood group serology*. Montgomery: Scientific Publications, 1998. Pp. 873–920.
3. Bauer M.P., Wiersum-Osselton Schipperus M., Vandenbrouke J.P., Briet E. Clinical predictors of alloimmunization after red blood cell transfusion. *Transfusion* 2007;47: 2066–71.
4. Schonewille H., van de Watering Leo M.G., Loomans Dominique S.E. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. *Transfusion* 2006;46(2):250–6.
5. Schonewille H., Haak H., Zijl A. RBC antibody persistence. *Transfusion* 2000;40:1127–31.
6. Schonewille H., Doxiadis I.I., Levering W.H. et al. HLA-DRB1 associations in individuals with single and multiple clinically relevant red blood cell antibodies. *Transfusion* 2014;54:1971–80.
7. Verduin E.P., Schonewille H., Claas F. et al. HLA-DRB1\*15 is a marker for multiple antibody responders. *Vox Sang* 2013;105(1):235.
8. Klein H., Anstee D., Mollison P. *Blood transfusion in clinical medicine*. London: Blackwell Publishing, 2005. 891 p.
9. Frohn C., Dumbgen L., Brand J.M. et al. Probability of anti-D development in D–patients receiving D+ RBCs. *Transfusion* 2003;43:893–8.
10. Kormoczi G., Mayr W. Responder individuality in red blood Cell allo-immunization. *Transfus Med Hemother* 2014;41:446–51.
11. Reid M.E., Lomas-Francis C., Olsson M.L. *The Blood group antigen facts book*. London: Elsevier, 2012. 561 p.
12. Poole J., Daniels G. Blood group antibodies and their significance in transfusion medicine. *Transfus Med Rev* 2007;21:58–71.
13. Tormey C., Stack G. Immunogenicity of blood group antigens: a mathematical model corrected for antibody evanescence with exclusion of naturally occurring and pregnancy related antibodies. *Blood* 2009;114:4279–82.

14. Mintz P.D. Transfusion therapy. Clinical principles and practice. Bethesda: AABB Press, 2011. 931 p.
15. Natukunda B., Schonewille H., Watering L., Brand A. Prevalence and specificities of red blood cell alloantibodies in transfused Ugandans with different diseases. *Vox Sang* 2010;98:167–71.
16. Thakral B., Saluja K., Sharma R.R., Marwaha N. Red cell alloimmunization in a transfused patient population: a study from a tertiary care hospital in north India. *Hematology* 2008;13:313–8.
17. Milkins C., Berryman J., Cantwell C. et al. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. BCSH guidelines. *Transfus Med* 2013;23:3–35.
18. Zalpuri S., Middelburg R.A., Schonewille H. et al. Intensive red blood cell transfusions and risk of alloimmunization. *Transfusion* 2014;54(8):1981–7.
19. Ameen R., Shemmari S., Al-Bashir A. Red blood cell alloimmunization among sickle cell Kuwaiti Arab patients who received red blood cell transfusion. *Transfusion* 2009;49(8):1649–54.
20. Miller S., Kim H., Weiner D. et al. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: prevalence in 2010. *Transfusion* 2013;53(4):704–9.
21. Sanz C., Nomdedeu M., Blkaid M. et al. Red blood cell alloimmunization in transfused patients with myelodysplastic syndrome or chronic myelomonocytic leukemia. *Transfusion* 2013;53(4):710–5.
22. Yazer M., Triulzi D. Detection of anti-D in D-recipients transfused with D+ red blood cells. *Transfusion* 2007;47(12):2197–201.
23. Shariatmadar S. Alloimmunization to red cell antigens in liver and multivisceral transplant patients. *Transplantation* 2007; 84:527–31.
24. Boctor F.N., Ali N.M., Mohandas K., Uehlinger J. Absence of D alloimmunization in AIDS patients receiving D-mismatched RBCs. *Transfusion* 2003;43(2):173–6.
25. Zalpuri S., Evers D., Zwaginga J.J. et al. Immunosuppressants and alloimmunization against red blood cell transfusions. *Transfusion* 2014;54(8):1981–7.
26. Yazer M.H., Triulzi D.J., Shaz B. et al. Does a febrile reaction to platelets predispose recipients to red blood cell alloimmunization? *Transfusion* 2009;49(6):1070–5.
27. Marcucci C., Madjdipour C., Spahn D.R. Allogeneic blood transfusions: benefit, risks and clinical indications in countries with a low or high human development index. *Br Med Bull* 2004;70:15–28.
28. Gader A.G. Transfusion medicine in a developing country – alloantibodies to red blood cells in multitransfused patients in Saudi Arabia. *Transfus Apher Sci* 2008;39:199–204.
29. Минеева Н.В., Гавровская С.В., Кробинец И.И. и др. Частота выявления антиэритроцитарных, антилейкоцитарных, антитромбоцитарных аллоантител у больных гематологическими заболеваниями. *Онкогематология* 2013;(4):13–7. [Mineeva N.V., Gavrovskaya S.V., Krobinec I.I. et al. The detection frequency of antierythrocyte, antileukocyte and antiplatelet alloantibodies in patients with hematological diseases. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2013;(4):13–7. (In Russ.)].
30. Бутина Е.В., Зайцева Г.А., Удадьцова В.Ф. и др. Аллосенсибилизация к антигенам эритроцитов у доноров компонентов крови и пациентов с заболеваниями системы крови. *Вестник службы крови России* 2012;(3):18–21. [Butina E.V., Zaytseva G.A., Udaltsova V. F. et al. Allosensibilisation to erythrocyte antigens in the blood donors and patients with hematological diseases. *Vestnik sluzhby krovi Rossii* = *Bulletin of Russian Blood Service* 2012;(3):18–21. (In Russ.)].
31. Gottvall T., Filbey D. Alloimmunization in pregnancy during the years 1992–2005 in the central west region of Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:843–8.
32. Минеева Н.В., Пашкова И.А. Специфичность аллоантител беременных женщин и особенности течения гемолитической болезни новорожденных. *Гематология и трансфузиология* 2002;47(6):35–6. [Mineeva N.V., Pashkova I.A. The alloantibodies specificity of pregnant women and features of newborn hemolytic disease. *Gematologiya i transfuziologiya* = *Hematology and Transfusiology* 2002;47(6):35–6. (In Russ.)].
33. Verduin E., Brand A., Middelburg R., Shonewille H. Female sex of older patients is an independent risk factor for red blood cell alloimmunization after transfusion. *Transfusion* 2015;55(6):1478–85.
34. Plett M., Sapp C., Hartwell B. Persistence of unexpected alloantibody in donors. *Transfusion* 2010;50(2):158–9.
35. Plett M., Sapp C., Nobles J. Passive antibody in patients transfused with red blood cells that contain alloantibody. *Transfusion* 2010;50(2):157A.
36. Минеева Н.В. Особенности исследования антител к антигенам эритроцитов у доноров. *Трансфузиология* 2012;13(3):14–20. [Mineeva N.V. Features of erythrocyte antibodies detection in donors. *Transfuziologiya* = *Transfusiology* 2012;13(3):14–20. (In Russ.)].
37. Пашкова И.А., Рыжанова Л.Г., Федоренко Т.В. и др. Анализ специфичности аллоиммунных антител, выявленных у реципиентов. *Гематология и трансфузиология* 2009;(5):31–4. [Pashkova I.A., Ryzhanova L. G., Fedorenko T.V. et al. Analysis of alloimmune antibodies specificity identified in recipients. *Gematologiya i transfuziologiya* = *Hematology and Transfusiology* 2009;(5):31–4. (In Russ.)].