

МЕЖГРУППОВОЙ АВ0-КОНФЛИКТ МАТЕРИ И ПЛОДА: РОЛЬ АНТИГЛИКАНОВЫХ АЛЛО-АНТИТЕЛ В РАЗВИТИИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Обухова П.С.^{1,2}, Качанов А.В.³, Позднякова Н.А.³, Зиганшина М.М.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме. Несовместимость матери и плода по резус-фактору, группе крови или другим факторам крови может приводить к гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБН). ГБН — это клиническое болезненное состояние плода и новорожденного в результате гемолиза, когда материнские алло-антитела IgG класса проходят через плаценту и разрушают эритроциты плода и новорожденного. Оно возникает у плода внутриутробно и может резко усилиться сразу после рождения. В результате развивается гипербилирубинемия и анемия, что, в отсутствие должной терапии, может привести к выкидышу, серьезным осложнениям или смерти новорожденного. Спектр гемолитических болезней новорожденных в настоящее время сильно изменился по сравнению с прошлыми десятилетиями. Полвека назад ГБН рассматривали как почти полный синоним RhD аллоиммунизации, и это была частая проблема новорожденных. На сегодняшний день, благодаря высокой эффективности профилактики резус-конфликта, межгрупповые иммунологические конфликты по системе групп крови АВ0 стали наиболее распространенной причиной ГБН. Данный литературный обзор посвящен одной из главных причин желтухи и анемии новорожденных в настоящее время — ГБН в результате АВ0-конфликта (АВ0-ГБН). В статье рассмотрены главные участники несовместимости групп крови матери и ребенка по системе АВ0, а именно А- и В-гликаны, а также соответствующие антигликановые алло-антитела. Пристальное внимание уделено особенностям структуры гликановых алло-антигенов системы АВ0 на эритроцитах плода и взрослого человека. Рассмотрена возможная взаимосвязь частоты и тяжести развития ГБН с группой крови матери и ребенка, а также с величиной титра материнских алло-антител, проведена оценка влияния подклассов иммуноглобулинов G на развитие АВ0-ГБН. В большинстве случаев признаки АВ0-ГБН появляются, когда мать имеет первую (0) группу крови, а плод — вторую группу (подгруппу А₁) или третью группу (В). Бывают и другие редкие комбинации АВ0-конфликтов. В таких случаях развиваются преимущественно тяжелые формы ГБН. В целом, этиология АВ0-ГБН сложная и на тяжесть развития ГБН влияет много факторов. Авторами

Адрес для переписки:

Обухова Полина Сергеевна
ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова»
Российской академии наук
117997, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10.
Тел.: 8 (495) 336-02-55.
E-mail: polina@carb.ibch.ru

Address for correspondence:

Obukhova Polina S.
M. Shemyakin and Yu. Ovchinnikov Institute of Bioorganic
Chemistry, Russian Academy of Sciences
117997, Russian Federation, Moscow,
Miklukho-Maklay str., 16/10.
Phone: 7 (495) 336-02-55.
E-mail: polina@carb.ibch.ru

Образец цитирования:

П.С. Обухова, А.В. Качанов, Н.А. Позднякова, М.М. Зиганшина «Межгрупповой АВ0-конфликт матери и плода: роль антигликановых алло-антител в развитии гемолитической болезни новорожденных» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 1. С. 17-34. doi: 10.15789/1563-0625-АОМ-1977
© Обухова П.С. и соавт., 2021

For citation:

P.S. Obukhova, A.V. Kachanov, N.A. Pozdnyakova, M.M. Ziganshina "AB0-incompatibility of mother and fetus: the role of anti-glycan alloantibodies in the hemolytic disease of newborns", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 1, pp. 17-34. doi: 10.15789/1563-0625-AOM-1977
DOI: 10.15789/1563-0625-AOM-1977

проведен анализ статистических данных, а также распространенности АВ0-конфликта и АВ0-ГБН в различных районах мира. Кроме того, обсуждаются современные подходы к диагностике АВ0-ГБН. В настоящее время остается актуальной проблема возникновения и разработка путей преодоления АВ0-ГБН.

Ключевые слова: гемолитическая болезнь плода, гемолитическая болезнь новорожденного, система АВ0, группа крови, межгрупповой АВ0-конфликт, гликаны, антигликановые алло-антитела

ABO-INCOMPATIBILITY OF MOTHER AND FETUS: THE ROLE OF ANTI-GLYCAN ALLOANTIBODIES IN THE HEMOLYTIC DISEASE OF NEWBORNS

Obukhova P.S.^{a, b}, Kachanov A.V.^c, Pozdnyakova N.A.^c,
Ziganshina M.M.^a

^a V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

^b M. Shemyakin and Yu. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

^c First Moscow State I. Sechenov Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abstract. The mother and fetus incompatibility due to Rh-factor, blood group or other blood factors can lead to hemolytic disease of the fetus and newborn (HDN). HDN is a clinical disease condition of the fetus and newborn as a result of hemolysis, when maternal IgG alloantibodies cross the placenta and destroy the red blood cells of the fetus and newborn. The child disease begins in utero and can dramatically increase immediately after birth. As a result, hyperbilirubinemia and anemia develop, that can lead to abortions, serious complications, or death of the neonates in the absence of proper therapy. The range of HDN has changed significantly now compared to previous decades. Half a century ago, HDN was considered an almost complete synonym of RhD-alloimmunization, and this was a frequent problem for newborns. By now due to the high effective of Rh-conflict prevention, immunological AB0-conflicts have become the most common cause of HDN.

The review aims to one of the main causes of jaundice and anemia in neonates at present, i.e. HDN due to immunological AB0-conflict of mother and newborn (AB0-HDN). The main participants of the AB0-incompatibility mother and child are considered, namely A- and B-glycans, as well as the corresponding anti-glycan alloantibodies. Close attention is paid to the structure features of glycan alloantigens on the red blood cells of the fetus and adult. The possible correlation of the frequency and severity of HDN with the blood group of mother and child, as well as with the titer of maternal alloantibodies, has been considered. The influence of immunoglobulin G subclasses on the AB0-HDN development has been evaluated. In most cases, AB0-HDN appear when the mother has the blood group 0, and the fetus has the group A (subgroup A1) or the group B. Other rare incidences of AB0-incompatibility with severe course are occurred. As a whole the etiology of AB0-HDN is complex and the HDN severity is influenced by many factors. The authors have analyzed statistical data, as well as the prevalence of AB0-incompatibility and AB0-HDN in various regions of the world. Current approaches to the diagnosis of AB0-HDN are discussed in addition. By now the problems of AB0-HDN occurrence and developing of ways to overcome this disease remain relevant.

Keywords: hemolytic disease of fetus, hemolytic disease newborn, AB0 system, blood group, AB0-incompatibility, glycans, anti-glycan alloantibodies

Введение

Несовместимость крови матери и плода по резус-фактору, другой группе крови или иным факторам крови может приводить к гемолити-

ческой болезни плода и новорожденного, ГБН (лат. morbus haemolyticus neonatorum; греч. haima кровь + lysis разрушение, растворение; синонимы: icterus neonatorum gravis, erythroblastosis fetalis, эритробластоз плода и новорожденного).

ГБН – это клиническое болезненное состояние плода и новорожденного в результате гемолиза, когда материнские алло-антитела IgG класса проходят через плаценту и разрушают эритроциты плода или новорожденного. Оно возникает у плода и может резко усилиться сразу после рождения. В результате, развивается гипербилирубинемия и анемия, что, в отсутствие должной терапии, может привести к выкидышу [55], серьезным осложнениям или смерти новорожденного [38, 70, 82].

Первое описание гемолитической болезни плода и новорожденного сделала акушерка Луиза Буржуа в 1609 году. Она наблюдала младенца с водянкой и желтухой, который вскоре после рождения умер [1, 8, 24]. И только в 1932 году L.K. Diamond предположил, что анемия, желтуха и отек являются следствием одного заболевания, связанного с разрушением эритроцитов плода, и назвал его «эритробластозом» [31]. В 1941 году P. Levine и соавт. впервые определили, что в патогенезе аллоиммунизации и последующего развития ГБН играют роль различия крови матери и ребенка [1, 71]. ГБН вследствие несовместимости по системе АВ0 (АВ0-ГБН) впервые была отмечена Альбрехтом (Halbrecht) в 1944 году [51].

Спектр гемолитических болезней новорожденных в настоящее время сильно изменился по сравнению с прошлыми десятилетиями. Полвека назад ГБН рассматривали как почти полный синоним RhD-аллоиммунизации, и это была частая проблема новорожденных [82]. Больные новорожденные были очень слабые, и им требовалось делать несколько обменных трансфузий, наблюдалась значительная неонатальная смертность. Однако в 1970-х годах рутинная послеродовая профилактика заболевания введением анти-D-иммуноглобулина RhD-отрицательным женщинам резко сократила резус-конфликт и развитие соответствующей формы ГБН [82, 89]. На сегодняшний день АВ0-ГБН стала наиболее встречаемой формой межгруппового иммунологического конфликта матери и ребенка. В некоторых регионах России частота встречаемости конфликта по АВ0-системе у детей с ГБН достоверно выше (89,6%), чем по резус-конфликту (10,4%) [5]. Обычно АВ0-конфликт дает менее тяжелые осложнения, но они могут развиваться уже при первой беременности, в отличие от тяжелых форм Rh-ГБН, которые возникают исключительно при второй и последующих беременностях [8, 30]. В случае АВ0-ГБН мать, как правило, имеет первую (0) группу крови, а плод – чаще вторую группу (подгруппу A₁), реже третью группу (B) [5, 10, 30]. Очень редко, но бывает, что у

ребенка с группой крови B, рожденного от матери с группой крови A₂, развивается ГБН [18, 30]. Встречаются и другие редкие комбинации АВ0-несовместимости матери и плода, в результате которых у детей развиваются тяжелые формы ГБН [34, 53].

АВ0-гликаны: структура, биосинтез и плотность распределения алло-антигенов системы АВ0 на эритроцитах плода и взрослых

Еще в начале 20 века врач, иммунолог и нобелевский лауреат Карл Ландштайнер описал три из четырех групп системы АВ0 [68, 69]. В середине 20 века было установлено, что группоспецифические антигены этой системы имеют углеводную природу. Минимальными детерминантами принято считать следующие трисахариды: GalNAc α 1-3(Fuc α 1-2)Gal β - (А-трисахарид) и Gal α 1-3(Fuc α 1-2)Gal β - (В-трисахарид) [81]. Углеводные цепи (гликаны) с терминальными антигенами А и В синтезируются из Н-антигена-предшественника (Fuc α 1-2Gal β -) с помощью гликозилтрансфераз (рис. 1). Эти ферменты, α -3-галактозилтрансфераза и α -3-N-ацетилгалактозилтрансфераза, соответственно, переносят остаток Gal α или остаток GalNAc α на остаток Gal β Н-антигена, образуя связь α 1-3 [109]. Носители группы крови А имеют на клетках и тканях А-гликаны, носители группы крови В имеют В-гликаны, носители группы крови АВ синтезируют оба гликана А и В, т.к. А и В аллели являются кодоминантными, в то время как индивидуумы группы 0 не имеют ни А-, ни В-гликанов, поэтому полностью «открываются» Н-антигенам. Генетические исследования групп крови АВ0 показали, что ген 0, скорее всего, произошел от гена А в результате мутаций, вследствие чего перестала экспрессироваться активная А-гликозилтрансфераза. Впоследствии группа крови 0 распространилась шире, чем группы крови А, В и АВ [30, 92].

Для антигенов В и особенно А характерен структурный полиморфизм, а именно трисахаридные детерминанты представлены на разных углеводных корях. Различают пять основных типов природных углеводных коров [33, 79]. Большинство углеводных цепей гликопротеинов и гликолипидов мембраны эритроцитов относится к структурам (короам) типа 2 (-Gal β 1-4GlcNAc β -) [41], а также к структурам типа 3 на гликолипидах (-Gal β 1-3GalNAc α -) [101]. Около 1,5-2 млн антигенных детерминант системы АВ0 располагается на мембране каждого эритроцита у взрослого человека как в составе гликолипидов, так и гликопротеинов [29]. В случае группы крови А такое же распределение антигенных детер-

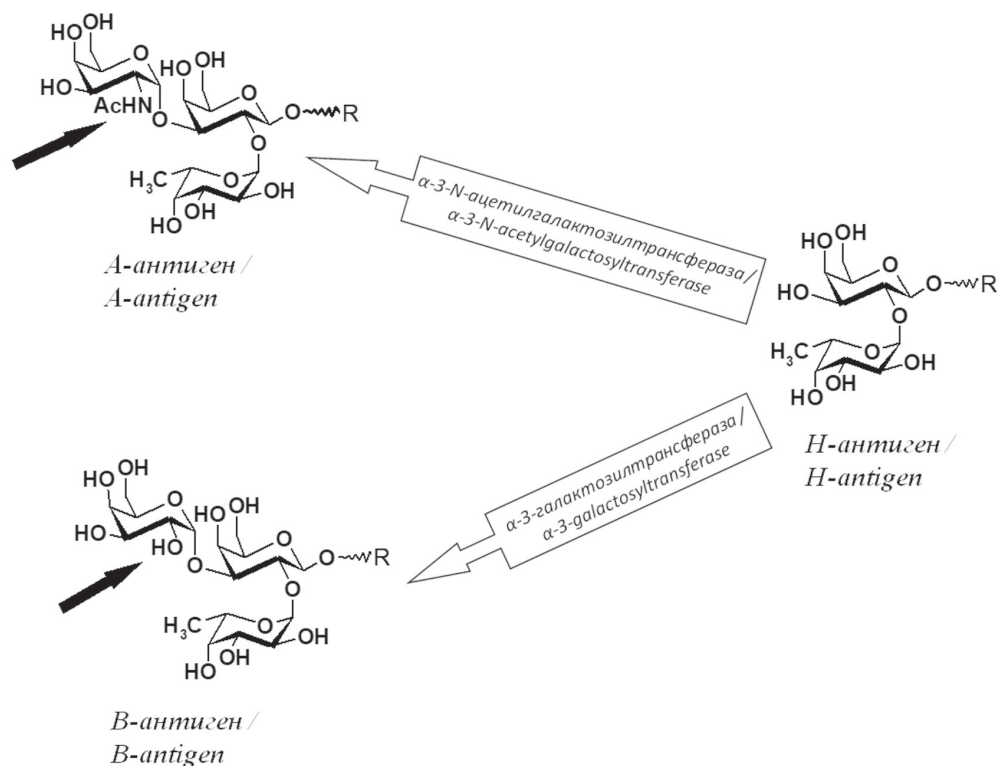


Рисунок 1. Структура группоспецифических антигенов системы ABO

Примечание. Структуры группоспецифических антигенов системы ABO представлены слева, структура антигена-предшественника H представлена справа [44, 109]. Черными стрелками указаны сайты отличия A- и B-антигенов. R – коровая часть олигосахаридных цепей.

Figure 1. Structures of the ABO system group-specific antigens

Note. The structures of the ABO system group-specific antigens are shown on the left, the structure of the precursor antigen H is shown on the right [44, 109]. The black arrows indicate the different sites of A- and B-antigens. R is the core part of oligosaccharide chains.

минант характерно для эритроцитов основной подгруппы A₁, в то время как для менее распространенной подгруппы A₂ плотность антигенов в ~ 4-10 раз меньше [36, 98, 110].

Кроме структурного полиморфизма ABO-антигенов, существует и серологический, т.е. наличие разных фенотипов (подгрупп) в системе ABO, которые выявляются в результате проведения серологических реакций (реакций между антигенами и сывороточными антителами *in vitro*). При определении антигенов системы ABO стандартными сыворотками существуют трудности, связанные с модификациями данных детерминант на мембране эритроцитов. В целом, сохраняется деление на основные четыре группы крови (0, A, B и AB), но, кроме того, выделяют подгруппы внутри этих групп. Подгруппы необходимо определять для правильной оценки степени тяжести ГБН. В частности, у здоровых людей отмечается выраженная гетерогенность антигена A, в отличие от антигена B. Соответ-

ственно, антиген A имеет выраженный серологический полиморфизм (серологические варианты: A₁ – 88% встречаемости, A₂ – около 12%, A₃, A_x, A_m – каждая по 0,001%, A_{e1} и др. – крайне редкие), а антиген B более однороден: B – наиболее частый фенотип, варианты B₃, B_x, B_m и B_{e1} – «слабые» и очень редкие фенотипы [49, 113]. «Слабые» подгруппы классифицируют на основании следующих критериев: (1) степень агглютинации эритроцитов данного донора; (2) наличие или отсутствие алло-антител в крови и (3) наличие или отсутствие иммунодоминантного антигена в слюне. Молекулярно-генетические анализы показали, что «слабые» фенотипы формируются в результате точечных мутаций в генах A или B. При этом замечена генетическая гетерогенность у индивидуумов в одних и тех же подгруппах. С помощью кинетических анализов было показано, что активность A-гликозилтрансфераз слабых подгрупп всегда снижена по сравнению с A-гликозилтрансферазами основных подгрупп

A₁ и A₂ [26, 116]. Сложность системы АВ0 увеличивают промежуточные фенотипы: В(А) [30, 113, 117], цис-АВ, встречающийся чаще в восточноазиатском регионе, чем в остальном мире [27, 30, 114], и А(В) [30]. В этих случаях в результате мутаций (от одной до трех) гена А или В экспрессируются гликозилтрансферазы с промежуточными (между «классическими» гликозилтрансферазами А и В) свойствами, которые способны переносить как GalNAcα, так и Galα на Н-антиген-предшественник [27, 30, 114, 115].

Основные серологические подгруппы А-антигена известны как А₁ и А₂. Установлено, что различия между этими фенотипами являются качественными и количественными [30]. Качественные различия обусловлены особенностями в структуре гликанов. А₁-эритроциты несут некоторое количество углеводных цепей А тип 4 (рис. 2), а на А₂-эритроцитах их нет совсем [101]. Для А₁-эритроцитов характерны повторяющиеся структуры А-антигена типа 3, которые могут располагаться на удлинённых и/или разветвленных углеводных цепях гликолипидов; на А₂-эритроцитах такие структуры обнаруживаются в следовых количествах и характерны цепи А тип 2 (рис. 2) [28]. Количественные различия связаны с пониженным содержанием антигенных детерминант на А₂-эритроцитах по сравнению с А₁-эритроцитами, из-за того, что А-гликозилтрансфераза в 3-5 раз менее активна в А₂-эритроцитах, чем в А₁ [26, 98, 110]. Из-за этих различий, для фенотипов А₁ и А₂ наблюдаются разные серологические свойства. Эритроциты фенотипа А₁ активнее агглютинируются антителами и более иммуногенны, чем А₂. Поэтому

подтип А₁ называют сильным, а подтип А₂ – слабым [20, 30]. Плод с фенотипом А₁, но не А₂, чаще подвержен иммунологическому конфликту с матерью, имеющей группу крови 0 или В, и риску развития АВ0-ГБН.

Важно, что детерминанты А- и В-антигенов на эритроцитах взрослого человека представлены на разветвленных бивалентных формах цепей типа 2 (рис. 3) и они обладают сильной антигенностью, т.е. способностью активно связывать алло-антитела [39]. На эритроцитах эмбрионов А- и В-антигены представлены на неразветвленных формах цепей (рис. 3, i-антиген-предшественник), они менее антигенны [90]; неразветвленные цепи обнаруживаются после 8-10 недели внутриутробного развития [49], по другим данным – с 5-6 недели беременности [11]. Биосинтез I-цепей начинается гораздо позже, в первые годы жизни ребенка [39]. А/В антигенные детерминанты, находящиеся на неразветвленных (линейных) i-цепях плохо узнаются соответствующими антителами, чем такие же гликаны на разветвленном I-варианте [50, 61, 98]. Из-за этого тяжелая форма ГБН в результате АВ0-конфликта является редкостью, 1 случай на 3000 родов, несмотря на наличие алло-антител системы АВ0 IgG класса в крови большинства женщин с группой крови 0 [1]. У младенцев с ГБН, требующей терапии, плотность антигенов А и В более высокая, по сравнению с детьми, у которых слабо выраженная форма ГБН [22, 30, 61]. Кроме того, у новорожденных часто наблюдается антигенная незрелость эритроцитов, т.е. недостаточная экспрессия группоспецифических антигенов [2, 30, 98]. Популяции эритроцитов с антигенной

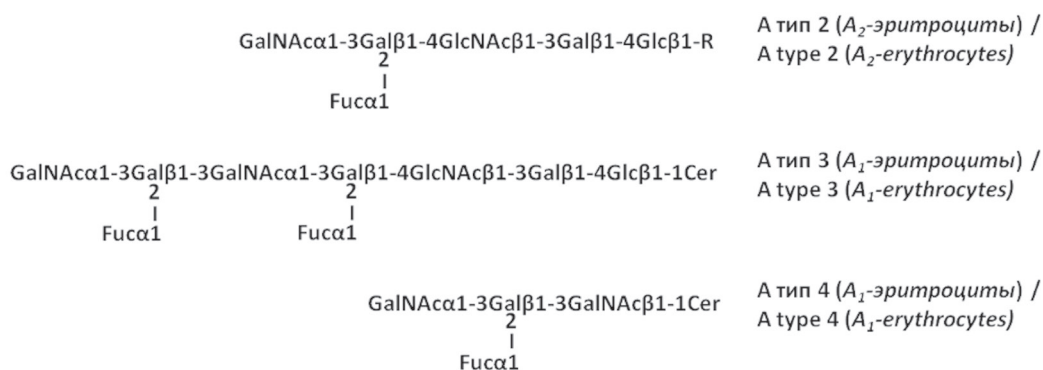


Рисунок 2. Качественные различия гликанов на А₁- и А₂-эритроцитах

Примечание. R – фрагмент гликопротеина или гликолипида, Cer – церамид, Fuc – L-фукоза, Gal – D-галактоза, Glc – D-глюкоза, GalNAc – D-N-ацетилгалактозамин, GlcNAc – D-N-ацетилглюкозамин.

Figure 2. Qualitative differences of the glycans on А₁- and А₂-erythrocytes

Note. R, glycoprotein or glycolipid fragment; Cer, ceramide; Fuc, L-fucose; Gal, D-galactose; Glc, D-glucose; GalNAc, D-N-acetylgalactosamine; GlcNAc – D-N-acetylglucosamine.

незрелостью преобладают у детей, родившихся недоношенными или с задержкой внутриутробного развития [2]. Уменьшение выраженности симптомов ГБН может происходить и из-за циркуляции А- и В-антигенов в свободном виде в крови плода, которые нейтрализуют материнские антитела IgG класса [15, 30, 98]. Риск осложнений в результате АВ0-ГБН, например, развитие ядерной желтухи, меньше по сравнению с ГБН по резус-фактору. Это объясняется тем, что алло-антигены системы АВ0 экспрессируются многими клетками организма, а не только эритроцитами, и значительное количество алло-антител связывается с некроветворными тканями, что препятствует их сильному гемолитическому воздействию [6, 54, 102].

Группоспецифические алло-антитела

Известно, что в АВ0-конфликте матери и плода участвуют материнские антитела IgG-класса, как предсуществующие естественные, так и вновь образующиеся иммунные [87]. Группоспецифические антитела направлены к углеводным антигенам А или В. Установлено, что анти-А/В алло-антитела направлены к внешним терминальным (а не коровым) участкам А/В-гликанов [83]. В плазме крови беременных и матерей с группой крови 0 присутствуют не только узкоспецифические анти-А и анти-В алло-антитела, но и антитела с «АВ»-специфичностью, одинаково или на близком уровне узнающие оба гликана (отметим, что они узнают именно структурный мотив, общий для трисахаридов А и В, а не внутренний Н-дисахаридный участок) [64]. В крови лиц группы В, а также подгрупп А₂ и А₂В встречаются анти-А₁ антитела [94]. Они агглютинируют только А₁-эритроциты и не агглютинируют А₂-эритроциты [30]. У людей с промежуточными фенотипами А(В), цис-АВ и В(А) экспрессия алло-антител регулируется иммунной системой из-за присутствия «дополнительных» антигенов, т.е. титры анти-В или анти-А

антител, у таких индивидуумов снижены, по сравнению с основными фенотипами А₁ и В, соответственно [27]. Интересные особенности есть у «слабых» фенотипов. Анти-А антитела плохо агглютинируют А_x-эритроциты, а смесь анти-А и анти-В антител хорошо агглютинирует А_x-эритроциты [115]. Анти-А алло-антитела связываются с А_{ei}-эритроцитами, но гемагглютинации не происходит [49].

Алло-антитела системы АВ0 – это поликлональные антитела с количеством клонов несколько десятков для каждого класса (IgG, IgM, IgA) у каждого индивидуума [88], разных по специфичности и аффинности. В дополнение к множественности фенотипов эритроцитов, этот фактор вносит дополнительный вклад в неоднозначный исход при АВ0-несовместимой беременности.

Биологический смысл существования серологического и структурного полиморфизма системы АВ0 – это широкий защитный барьер человека (как вида) от патогенных вирусов, бактерий и выживаемость на уровне вида. Доказано, что люди с группой крови 0 (в отличие от других групп системы АВ0) лучше защищены от малярийного плазмодия *P. falciparum* [80]. Но они, наоборот, более восприимчивы к возбудителю холеры *Vibrio cholerae* и чумной палочке *Yersinia pestis* [42]. Неравномерное распределение групп крови системы АВ0 в мире можно объяснить влиянием эпидемий/пандемий, уничтожавших в короткое время до двух третей населения в данной части мира. Проявление АВ0-конфликта матери и плода, а также конфликты по другим системам групп крови – это отрицательные побочные системные эффекты внутри вида, своего рода «плата» за видовую сохранность.

Причины и механизм развития АВ0-ГБН при беременности

Этиология АВ0-ГБН сложная, т.к. много факторов влияет на тяжесть развития ГБН. К ним относятся качественные и количественные по-

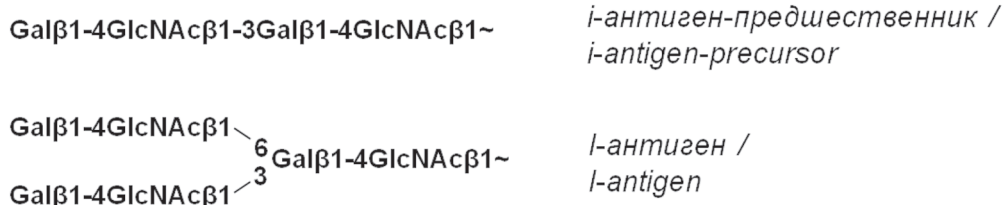


Рисунок 3. Структуры антигенов *i* и *I*

Примечание. Gal – D-галактоза, GlcNAc – D-N-ацетилглюкозамин.

Figure 3. Structures of the antigens *i* and *I*

Note. Gal, D-galactose; GlcNAc, D-N-acetylglucosamine.

казатели материнских анти-А/В алло-антител, а также уровень и плотность АВ0-антигенов на эритроцитах плода и новорожденных [34]. Все эти факторы приводят к разрушению эритроцитов в той или иной степени.

Материнские IgG попадают в кровь плода благодаря неонатальному рецептору FcRn плаценты, начиная уже с 13-й недели беременности; наибольшее количество — в течение последних 4-х недель беременности [63, 70]. Структура этого рецептора не похожа на другие Fc-рецепторы, у него наблюдается генетический полиморфизм [63, 75, 112]. $\alpha 2$ и $\beta 2$ микроглобулиновые домены рецептора FcRn взаимодействуют с доменами C γ 2 и C γ 3 молекулы IgG [63]. FcRn экспрессируется синцитиотрофобластом, где рецептор транспортирует IgG из материнского кровообращения в фетальные капилляры ворсинок плаценты через поляризованный слой клеток. Синцитиотрофобласт интернализует материнские IgG в эндосомы, которые подкисляются, и это позволяет IgG быть связанным с FcRn, т.к. Fc-фрагмент IgG взаимодействует с FcRn с высоким сродством при кислом pH (< 6,5). Затем эндосома, содержащая материнские IgG, сливается с мембраной на фетальной стороне синцитиотрофобласта, где физиологический pH способствует диссоциации IgG от FcRn. После этого рецептор FcRn возвращается на материнскую сторону синцитиотрофобласта для выполнения следующих циклов транцитоза. Таким образом, pH-зависимое связывание IgG с FcRn позволяет переносить IgG через клеточный слой вниз по градиенту концентрации IgG. Однако последующие молекулярные механизмы трансплацентарного переноса материнского IgG остаются малоизученными. Чтобы достичь системы кровообращения плода, материнские IgG должны преодолеть кроме клеточного барьера синцитиотрофобласта еще и два дополнительных плацентарных анатомических барьера: ворсинчатую строму, содержащую плацентарные фибробласты и клетки Хофбауэра, а также эндотелий капилляров плода [75]. Каким образом IgG пересекают последующие плацентарные барьеры, которые не экспрессируют FcRn, до конца не понятно [75, 97].

У рецептора FcRn есть дополнительная функция. Он защищает IgG от внутриклеточного катаболизма, тем самым увеличивая его период полураспада в крови младенца [91, 108]. Приобретенные внутриутробно материнские антитела катаболизируются у ребенка в течение нескольких недель и даже месяцев после родов [40, 58, 70]. Материнские IgG разных подклассов и

специфичностей имеют сильно различающиеся периоды полураспада [40]. Если материнские алло-антитела находят антигенную мишень на эритроцитах новорожденного, то признаки ГБН обычно проявляются в течение первых 7 дней жизни новорожденного в виде ранней анемии, обусловленной антитело-зависимым разрушением эритроцитов ребенка. Однако признаки ГБН могут усилиться и в течение двух недель после рождения (поздняя гемолитическая анемия или поздняя гипорегенеративная анемия) [70]. Характер и тяжесть повреждений при ГБН связывают со сроком начала болезни и длительностью транспорта антител от матери к плоду. Массивное поступление материнских антител в кровь младенца происходит в течение родов. Концентрации IgG в крови новорожденных могут быть выше, чем у матерей [75]. Однако показано, что уровни анти-А антител класса IgG у АВ0-несовместимых младенцев существенно ниже, чем у АВ0-совместимых младенцев из-за адсорбции анти-А антител фетальными А-эритроцитами, тканями и секретруемыми сывороточными А-антигенами [54]. Некоторое количество антител может поступать ребенку с молоком матери. Если младенец находится на грудном вскармливании, то IgG грудного молока может быть распознан Fc-рецепторами эритроцитов тонкой и двенадцатиперстной кишки и транслоцирован в кровь младенца. Таким образом, есть риск пролонгирования ГБН в течение периода грудного вскармливания [70].

Существует два основных механизма иммунного разрушения эритроцитов с участием антител IgG-класса: (1) лизис с участием системы комплемента и (2) разрушение фагоцитами, в частности макрофагами в селезенке [23]. Установлено, что АВ0-ГБН развивается из-за разрушения эритроцитов исключительно макрофагами, а не за счет комплемента, т.к. в крови новорожденных низкий уровень белков незрелой системы комплемента и недостаточная плотность А- и В-антигенов [23, 63]. Макрофаги посредством фагоцитоза лизируют эритроциты плода [9]. Активность ферментов печени у новорожденных низкая, и даже физиологический гемолиз приводит к накоплению в крови повышенного количества свободного билирубина (физиологическая желтуха новорожденных). При ГБН печень младенца совсем не справляется с ускоренным разрушением эритроцитов, и происходит патологическое накопление в крови новорожденного свободного (непрямого) билирубина. В отличие от связанного (прямого) билирубина, т.е. глюкуронида билирубина, свободный билирубин

является водонерастворимым. Он токсичен, растворим в липидах и поэтому легко проникает из сосудистого русла в клетки, повреждая их. В тяжелых случаях билирубин проявляет токсическое действие по отношению к клеткам нервной системы, нарушая процессы клеточного дыхания. Возникает расстройство функций ЦНС и развитие симптомов билирубиновой энцефалопатии (ядерной желтухи), в результате чего может наступить смерть ребенка, или неизлечимые неврологические нарушения [7, 14].

Интересно, что несовместимость матери и плода по системе АВ0 обеспечивает в определенной степени защиту от аллоиммунизации Rh⁻матери Rh⁺-эритроцитами плода. Несовместимость по группе крови А между матерью и плодом создает 90%-ную защиту от аллоиммунизации к RhD, а несовместимость по группе крови В дает только 55%-ную защиту. Предположительно, такой защитный эффект обусловлен способностью анти-А и анти-В антител к своевременному разрушению, соответственно, А/RhD- и В/RhD-эритроцитов плода в сосудах матери [47].

Роль подклассов IgG в развитии АВ0-ГБН

Антитела IgG класса человека делятся на четыре основных подкласса, и их количество в крови различное. Антитела подклассов IgG1, IgG3, IgG4 беспрепятственно проникают через плаценту. С увеличением их концентрации в крови матери и ребенка повышается вероятность развития ГБН [4]. Относительно антител подкласса IgG2 в литературе есть противоречивая информация. Согласно Антонову и соавт. антитела подкласса IgG2 обладают ограниченной способностью трансплацентарного транспорта и не влияют на развитие АВ0-ГБН [4]. Однако есть мнение о том, что IgG2 хорошо проходят через плаценту [9, 100, 103]. Ряд исследователей утверждают, что антитела IgG класса системы групп крови АВ0 относятся в основном к подклассам IgG1 и IgG2 [54, 87]. Другие авторы считают, что анти-А и анти-В антитела относятся преимущественно к подклассам IgG2 и IgG4, и они способны проходить через плаценту, вызывая мягкое течение АВ0-ГБН [14, 99]. Wu и соавт. (2009) не согласны с этим утверждением, они считают, что, несмотря на повышенные концентрации IgG2 и IgG4 в крови матерей, у которых младенцы больны ГБН, эти подклассы IgG не влияют на развитие АВ0-ГБН [112], т.к. они не связываются с Fc-рецепторами фагоцитирующих клеток [103].

Необходимо отметить, что гемолиз при АВ0-ГБН происходит в результате антитело-зависимого клеточно-опосредованного иммунного ответа, при котором эффекторными клетками являются

клетки врожденного иммунитета [23]. Интенсивность гемолитического процесса зависит от подкласса IgG. В крови плода IgG1 и IgG3 намного легче взаимодействуют с Fc-рецепторами клеток, чем IgG2 и IgG4. Поэтому диагностическое значение имеют, прежде всего, IgG1 и IgG3 [9]. IgG3 обладают большей аффинностью к рецепторам макрофагов, что объясняет их более высокую гемолитическую активность [21]. В небольшой исследованной выборке младенцев, несовместимых с матерью по системе АВ0 и положительной пробой Кумбса, в пуповинной крови были обнаружены IgG1, а у половины из них – еще и IgG2, но IgG3 не обнаружены [74]. В 1989 году Ukita и соавт. провели исследование на когорте из 138 младенцев. У 43 новорожденных прямая проба Кумбса была положительна. У остальных 95 новорожденных проба Кумбса была отрицательна, а антитела определяли путем теплового элюирования. Только у 12,3% младенцев выявлены признаки АВ0-ГБН. У новорожденных с ГБН и положительной пробой Кумбса уровень IgG1 был достаточным для проявления гемолиза. У новорожденных с ГБН и отрицательной пробой Кумбса уровень IgG3 был слишком низок для детекции пробы Кумбса, но он был достаточным для развития гемолиза [103]. Другое исследование, также направленное на выявление роли подклассов IgG в развитии АВ0-ГБН, проводилось при помощи теста ADCC (Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity), в котором эффекторными клетками являлись моноциты. В случае негативного ADCC (разрушалось менее 10% клеток, связанных с антителами) у новорожденных не наблюдалось никаких признаков ГБН. В случае положительного результата ADCC (лизированы более 45% клеток) у новорожденных наблюдалась острая ГБН. Авторами было показано, что есть явная связь между уровнем IgG3 и положительным результатом ADCC и развитием ГБН [21]. С этим выводом согласны Wu и соавт. (2009). Они определили, что есть ассоциации высоких концентраций IgG1 и IgG3 в крови матерей и новорожденных с развитием АВ0-ГБН у младенцев, которые обладают определенным генотипом FcRn-рецептора, а именно гетерозиготным генотипом 131^{His/Arg}, т.к. аминокислота в позиции 131 рецептора играет ключевую роль в связывании подклассов IgG [112]. Однако в другой публикации того же 2009 года было показано, что в результате исследования, проведенного на когорте из 82 новорожденных антитела подкласса IgG1 в пуповинной крови не являются прогностическим фактором гемолиза или гипербилирубинемии при АВ0-ГБН [59].

Таким образом, на данный момент нельзя сделать окончательного вывода о значимости влияния того или иного подкласса IgG на развитие АВ0-ГБН.

Гликозилирование материнских IgG

Иммуноглобулин G содержит две олигосахаридные цепи в Fc-области молекулы (рис. 4). Тип гликозилирования IgG у беременных и небеременных женщин отличается. В течение беременности происходит существенное снижение уровня агалактозилированных форм IgG (IgG-G0, без терминальных остатков галактозы и сиаловой кислоты) в материнской крови, особенно низкий уровень наблюдается в третьем триместре [56]. Напротив, в материнской крови обнаруживается более высокий уровень галактозилированных форм IgG (моногалактозилированных гликоформ IgG-G1 и дигалактозилированных гликоформ IgG-G2), чем у небеременных здоровых женщин. При этом содержание IgG-G0 в пуповинной крови на 25% ниже, чем в материнской крови, и, наоборот, уровень галактозилированных форм IgG (IgG-G1 и IgG-G2) в пуповинной крови достоверно выше,

чем в крови матери [56, 62]. Таким образом, во время беременности IgG значительно сильнее подвержены галактозилированию, и IgG-G2 лучше проходят через плаценту, чем негалактозилированные формы IgG-G0 [62, 111]. Увеличенное галактозилирование IgG у беременных женщин и у плода, по-видимому, вызывает изменение конформации Fc-области IgG, а это влияет на эффекторные функции IgG, в частности на взаимодействие с клеточными Fc-рецепторами. Kibe и соавт. высказали предположение, что изменения профиля галактоформ IgG во время беременности подавляют материнские иммунные реакции, которые могут вызывать отторжение плода [62].

Замечено некоторое повышение содержания сиаловых кислот в углеводных цепях материнских IgG по сравнению со здоровыми небеременными женщинами [105]. При этом никакой селективности в транспорте сиалированных IgG через плаценту не было обнаружено [62].

Новые исследования показали, что средние уровни галактозилирования и сиалирования разных подклассов IgG были очень схожи у плода и

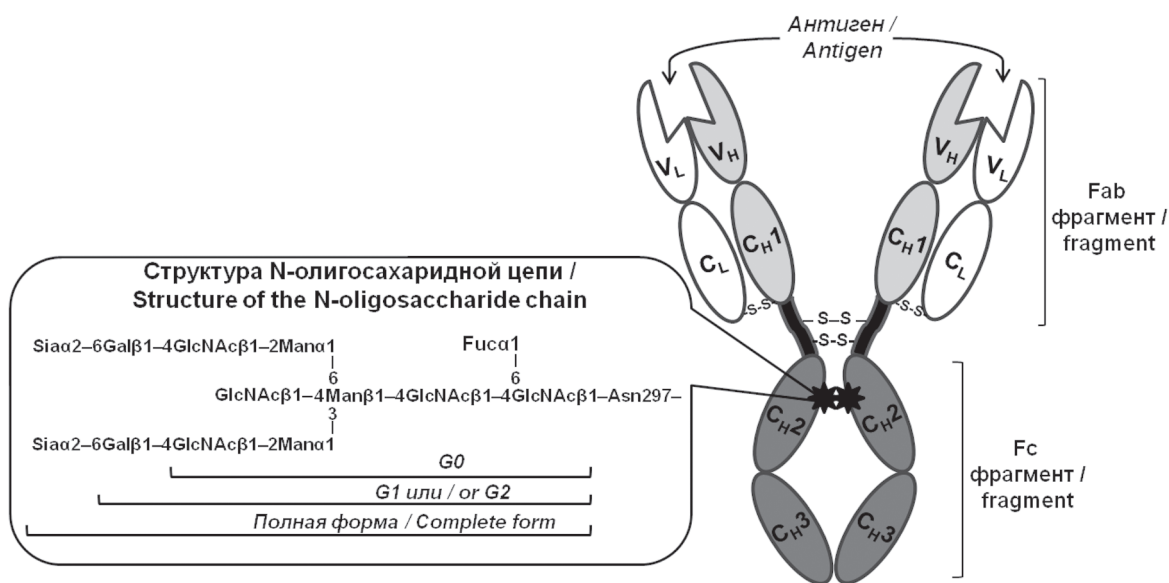


Рисунок 4. Схематическое представление общей архитектуры IgG1

Примечание. IgG1 – это гомодимер, состоящий из двух легких (L) цепей и двух тяжелых (H) цепей. Обозначены сайты прикрепления N-гликановых цепей (черные звездочки). Углеводная цепь может не содержать остатки галактозы или включать 1 или 2 остатка галактозы, приводя к образованию гликоформ G0, G1 и G2 соответственно [19]. VL – переменный домен легкой цепи, VH – переменный домен тяжелой цепи, CL – постоянный домен легкой цепи, CH1, CH2 и CH3 – постоянные домены тяжелых цепей; Asn – аспарагин, Fuc – L-фукоза, Gal – D-галактоза, GlcNAc – D-N-ацетилглюкозамин, Man – D-манноза, Sia – сиаловая кислота.

Figure 4. Schematic representation of the common IgG1 architecture

Note. IgG1 are homodimer composed of two light (L) chains and two heavy (H) chains. The sites of N-glycan chains attachment (black stars) are shown. The carbohydrate chain can be free of galactose residues or include 1 or 2 galactose residues, resulting in the formation of G0, G1 and G2 glycoforms, correspondingly [19]. VL, variable domain of the light chain; VH, variable domain of the heavy chain; CL, constant domain of the light chain; CH1, CH2 and CH3, three constant domains of the heavy chain; Asn, asparagine; Fuc, L-fucose; Gal, D-galactose; GlcNAc, D-N-acetylglucosamine; Man, D-mannose; Sia, sialic acid.

матери. Согласно новым данным, плацентарный транспорт IgG не является селективным по отношению к гликоформам Fc-области [37]. В связи с этим наличие избирательного транспорта IgG, зависящего от типа гликозилирования, все еще остается спорным вопросом.

Статистические данные и распространенность АВ0-конфликта и АВ0-ГБН в различных районах мира

В мире частота встречаемости гемолитической болезни новорожденных составляет 3-5 случаев на 1000 родов [5]. По последним данным распространенность этой болезни в Российской Федерации колеблется в разных регионах от 0,1 до 2,5% от всех новорожденных и составляет 2-7% от всех причин гибели детей в перинатальном периоде [5, 12]. Несовместимость по системе АВ0 встречается в среднем в 15-20% случаев от всех беременностей в мире [93]. При этом в некоторых регионах России отмечается значимое увеличение числа новорожденных, у которых развивается АВ0-ГБН [12]. Увеличенную частоту встречаемости АВ0-ГБН в настоящее время связывают с аллергизацией организма женщины под действием различных внешних факторов (продукты, вирусные и бактериальные инфекции, а также вакцины) [3]. В состав многих вакцин может попадать А-подобный антиген, в частности он обнаруживается в вакцинах против пневмококковой инфекции (*Pneumovax*), менингококков, встречается в дифтерийном анатоксине. В данных вакцинах А-активность, скорее всего, вызвана контаминацией веществами, полученными из питательных сред, а не антигенным сходством между микроорганизмами и веществами группы крови. А-подобный антиген в вакцинах может вызвать сенсибилизацию организма матери и, как следствие, несовместимость групп крови матери и плода [3, 11, 96].

АВ0-межгрупповые конфликты наблюдаются в 11-25% случаев беременности – в Европе [30, 76, 98], в среднем 17-25% – в Азии [18, 104], ~7% от всех новорожденных – в США [34]. Не всегда межгрупповой конфликт по системе АВ0 приводит к развитию заболевания. Есть поразительное различие по частоте встречаемости АВ0-ГБН между популяциями [32]. В ретроспективном исследовании, проведенном учеными из госпиталя Сан Камилло Форланини (Рим, Италия), было проанализировано 28 089 родоразрешений, выполненных в их госпитале в течение 6 лет. Исследователями было выявлено, что АВ0-конфликт наблюдался в 11% случаев, при этом, острая ГБН развивалась в 0,1% случаев от всей выборки [76]. Крупное исследование образцов сывороток крови от 9138 доноров негроидной расы показало,

что в 14,3% случаев от всей выборки имел место АВ0-конфликт. При этом у 4,3% от всей выборки младенцев развилась ГБН, а у 2,7% от общей выборки развилась острая гипербилирубинемия [15]. Таким образом, в среднем заболеваемость ГБН у европейцев составляет до 1% от всех беременностей и в основном развивается желтушная легкая форма ГБН [5, 76, 98], в 0,05-0,1% случаев у новорожденных развивается острая ГБН [77], в отличие от 3-5% – в негроидном или азиатском населении, часто с более тяжелыми клиническими проявлениями ГБН [15, 18, 32, 34, 104]. Исследователи связывают такие популяционные различия с высокой частотой встречаемости группы крови 0 среди негроидного населения и с большей распространенностью высоких титров иммунных анти-А и анти-В антител у представителей негроидной расы [15].

Ассоциация частоты и тяжести развития ГБН с группой крови матери и ребенка

В Европе около 11-15% от всех беременностей случается АВ0-несовместимость у матерей с группой крови 0, у которых плод имеет группу А или В [30], при этом 0/А-конфликт происходит чаще в 2,5 раза, чем 0/В-конфликт, согласно данным большого исследования в госпитале Сан Камилло Форланини (Рим, Италия) [76]. В Азии, в разных районах Индии, распространение 0/А- и 0/В-конфликтов или примерно одинаковое (50,4 и 49,6% соответственно) [18, 104] или 0/А-конфликты наблюдаются в 2 раза меньше, чем 0/В-конфликты [61]. В целом в Индии из-за редкой частоты встречаемости Rh-отрицательных людей АВ0-ГБН имеет большее значение [52, 104].

В результате АВ0-конфликта почти всегда в той или иной степени происходит разрушение эритроцитов плода [18, 30, 34]. Однако ГБН в результате АВ0-конфликта, требующей терапевтического вмешательства, встречается редко, и совсем редко встречается врожденная водянка [30]. Тем не менее все больше сообщений появляется о более тяжелых формах и затяжных желтухах при АВ0-ГБН. В Европе описаны тяжелые формы АВ0-ГБН у младенцев, рожденных матерями фенотипа А₂ из-за высокого титра anti-В IgG. Младенцам потребовалась многократная обменная трансфузия [46, 67]. В литературе зафиксированы редкие, но тяжелые случаи антенатального развития АВ0-ГБН, приведшие к врожденной водянке или к врожденной экстремально сильной гипербилирубинемии новорожденного. Каждый случай подробно описан, и все матери имели фенотип 0/Rh⁺, а новорожденные – чаще фенотип В/Rh⁺, реже А/Rh⁺, некоторые из них не выжили [5, 43, 45, 77, 95, 99]. Однако в Индии описаны

случаи 0, Rh⁺/A, Rh⁺-конфликта, когда также потребовалась обменная трансфузия для новорожденных [57, 104]. Naque and Rahman сообщили об одном из самых редких случаев в мире тяжелой формы АВ0-ГБН у новорожденного с фенотипом A₁B/Rh⁺, рожденного матерью с фенотипом B/Rh⁺, которому потребовалось две процедуры обменных трансфузий [53]. Тяжелая форма АВ0-ГБН наблюдалась у ребенка с редким цис-АВ фенотипом, родившегося у матери с 0/Rh⁺ фенотипом. Ребенку была проведена фототерапия, внутривенное введение иммуноглобулина (IVIg) и рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Этот пример актуален для мониторинга АВ0-конфликтов в Японии и Корее, т.к. в этих странах распространен цис-АВ фенотип [34].

Зависимость тяжести течения ГБН от титра алло-антител

У беременных женщин характер изменения титров алло-антител по сравнению с небеременными женщинами и в динамическом наблюдении может быть различным: постоянный, снижающийся, возрастающий и «скачущий». Есть мнение, что частая смена подъемов и спадов титра алло-антител в первой половине беременности является характерным признаком иммуноконфликтных реакций между матерью и плодом [11]. Но насколько критичен пороговый уровень антител, при котором может развиваться ГБН? Этот вопрос остается спорным. В исследовании Cariani и соавт. показано, что нет определенных ассоциаций между титрами материнских анти-А/В антител IgG класса и риском АВ0-ГБН [25]. Однако в большинстве работ по изучению АВ0-ГБН выявлена корреляция между высокими титрами алло-антител у матери и степенью тяжести АВ0-ГБН. Одни исследователи считают, что титры более 1:64 уже являются критическими [85], другие – только титры более 1:128 или 1:512 являются опасными [57, 72, 104, 107, 118]. Анализируя корреляцию между титрами алло-антител матери и течением ГБН у ребенка, Уе и соавт. (2007) разделили полученные результаты значений титров на пять групп: < 1:64, 1:64, 1:128, 1:256, ≥ 1:512. Сравнение группы с титром < 1:64 с группами с титром > 1:64 показало, что распространенность АВ0-ГБН в первой группе ниже, чем во вторых. Риск возникновения ГБН в четырех подгруппах с титром > 1:64 составил 28,8, 63,7, 79,6 и 96,9%, соответственно с увеличением титра алло-антител. Был сделан вывод о наличии корреляции между титром антител и развитием ГБН [118]. Ряд других публикаций подтверждает корреляцию между высокими титрами алло-антител у матери (1:512-1:2048) и тяжелой формой ГБН у ребенка [10, 17, 57, 78, 104]. В крайне ред-

ких и тяжелых случаях антенатального развития АВ0-ГБН у матерей наблюдались экстремально высокие титры анти-А или анти-В антител IgG класса (1:4000, 1:32000; 1:32728; 1:65536, 1:132200) [43, 95, 99, 119, 120].

Пороговые повышенные титры анти-А и/или анти-В антител у беременных на поздних сроках становятся опасными для плода, поэтому врачи принимают решение в пользу преждевременных родов, чтобы состояние плода не ухудшилось. И в самые первые часы после родов ребенку начинают проводить комплексное лечение.

Современные подходы к диагностике ГБН по системе АВ0

Обновленные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемолитической болезни новорожденных приведены в следующих публикациях: Антонов и соавт., 2018; Дегтярев и соавт., 2019 [4, 6]. Среди методов диагностики рекомендуют следующие:

1. Жалобы и анамнез. Акушерско-гинекологический анамнез матери, наличие ГБН при предыдущих беременностях, наличие ультразвуковых признаков гемолитической болезни плода, гестационный возраст и антропометрические показатели новорожденного. Определение группы крови матери и ребенка.

2. Физикальное обследование. Определение формы и степени тяжести ГБН.

3. Инструментальная диагностика. При среднетяжелых и тяжелых формах ГБН рекомендуются УЗИ брюшной полости и нейросонография новорожденного [4]. В этих случаях при антенатальном УЗИ у плода определяется поза Будды, т.е. голова вверх, нижние конечности из-за бочкообразного увеличения живота согнуты в коленных суставах и находятся необычно далеко от туловища; отмечается «ореол» вокруг свода черепа и увеличение массы плаценты за счет отека [13].

4. Лабораторная диагностика. Взятие общего анализа крови и определение присутствия характерных для ГБН признаков: анемия, увеличение ядерных форм ретикулоцитов, полихромазия, сфероцитоз, анизоцитоз. В мазке крови сфероциты гораздо чаще выявляются при АВ0-ГБН, а при тяжелом течении болезни обнаруживаются шистоциты и эхиноциты [10]. Важен биохимический анализ крови на общий билирубин, его фракции, альбумин, глюкозу. Для ГБН характерно увеличение уровня общего билирубина. Sarici и соавт. пришли к выводу, что именно уровни общего сывороточного билирубина на шестом часу жизни новорожденных, достигающие 4 и 6 мг/дл, предсказывают развитие значительной гипербилирубинемии и тяжелой гемолитической

болезни новорожденного, соответственно [93]. Определение уровня билирубина, по мнению ряда авторов, является самым частым и информативным методом в диагностике гемолитической болезни новорожденного [10].

Среди работ по изучению ГБН очень многими исследователями используется прямая проба Кумбса в качестве диагностического метода [66, 65, 73]. Прямая проба Кумбса для диагностики АВ0-ГБН имеет ограниченное значение. Как положительный, так и отрицательный результат не имеет определяющей роли в установлении данного диагноза [4, 10, 16, 103]. До 90% детей с положительной прямой пробой Кумбса не имеют признаков гемолитической болезни, и наоборот – были сообщения об отрицательной прямой пробе Кумбса у младенцев с АВ0-ГБН [35, 103]. В случае подозрения на ГБН неясного генеза рекомендуется использовать непрямую пробу Кумбса, так как данный тест является более чувствительным к материнским алло-антителам в крови плода [4, 6]. Также в качестве лабораторного диагностического метода предлагается анализ антител, элюированных с эритроцитов из пуповинной крови. Данный метод состоит в элюции антител с поверхности эритроцитов с помощью низких температур или изменения рН, и последующем проведении реакции агглютинации. Анализ элюатов во многом более чувствителен к определению анти-А и анти-В антител по сравнению с прямой пробой Кумбса, и его можно использовать дополнительно при определении типа ГБН [106]. По данным Prciano и соавт. (1987), совокупные результаты прямой пробы Кумбса пуповинной крови, элюирующего теста и свидетельства гемолиза (повышение концентрации билирубина, анемия и др.) существенно помогают в ранней диагностике АВ0-ГБН [57, 86].

Пути преодоления последствий АВ0-несовместимости матери и ребенка

К сожалению, препаратов для специфической профилактики ГБН по системе АВ0 и другим системам крови на сегодняшний день не разработано, в отличие от применения анти-RhD иммуноглобулинов, которые успешно применяются для профилактики изоиммунизации по RhD-фактору. Поэтому раннее выявление новорожденных высокого риска с несовместимостью АВ0, диагностика и раннее вмешательство могут снизить заболеваемость и смертность, или значительно смягчить течение заболевания. Высокие и экстремально высокие титры анти-А и/или анти-В антител у беременных являются показанием для преждевременных родов для того, чтобы состояние плода не ухудшилось. И в самые

первые часы после родов ребенку необходимо проводить лечение. Оно направлено на уменьшение гипербилирубинии (фототерапия), выведение алло-антител (лечение внутривенным иммуноглобулином), устранение анемии у новорожденного (обменная трансфузия).

Кроме того, несмотря на то, что грудное молоко содержит материнские антитела, защищающие младенца до этапа созревания его иммунной системы, целесообразно отказаться от грудного вскармливания, если есть АВ0-конфликт матери и новорожденного, и у младенца диагностирована ГБН, т.к. IgG грудного молока может попадать в кровь младенца и есть риск поддержания ГБН в период грудного вскармливания.

Заключение

Несмотря на то, что ГБН в результате иммунологического конфликта по системе АВ0 изучают уже три четверти века, все еще остаются невыясненными и спорными многие аспекты механизма этого заболевания, а также не разработаны и не внедрены в практику методы целенаправленного лечения АВ0-ГБН. В подходах к преодолению АВ0-барьера при АВ0-несовместимых алло-трансплантациях тканей и органов используют А- и В-адсорбенты для специфического, не затрагивающего другие иммуноглобулины, удаления циркулирующих анти-А или анти-В антител, которые являются участниками острого отторжения [48]. Показано, что адсорбенты с А- и В-трисахаридными лигандами способны связать все иммунологически значимые алло-антитела [83]. В случае АВ0-ГБН терапевтический подход, основанный на том же принципе, до сих пор не используется. Необходимо отметить и другие, не требующие сложной аппаратуры стратегии специфического удаления антител из крови, в частности с помощью так называемых кодецитов [84], а также путем нейтрализации антител полимер-связанным антигеном [60]. Дальнейшей задачей развития клинической практики является переход от поддерживающей и корректирующей терапии к специфической целенаправленной профилактике и лечению АВ0-ГБН.

Благодарности

Авторы выражают признательность профессору, д.х.н. Николаю Владимировичу Бовину (ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия) за значимые замечания, поправки и важные советы при подготовке данного литературного обзора.

Список литературы / References

1. Айламазян Э.К., Павлова Н.Г. Изоиммунизация при беременности. СПб.: Н-Л, 2012. 164 с. [Ayulamazyan E.K., Pavlova N.G. Isoimmunization during pregnancy]. St. Petersburg: N-L, 2012. 164 p.
2. Алексанян К.В., Андриюшина И.В., Белоусова Т.В. Особенности эритроцитарных антигенов системы АВО у новорожденных // Медицина и образование в Сибири, 2014. №. 3. С. 60-65. [Aleksanyan K.V., Andryushina I.V., Belousova T.V. Features erythrocytic antigens of ABO system at newborns. *Meditsina i obrazovaniye v Sibiri = Journal of Siberian Medical Sciences*, 2014, no. 3, pp. 60-65. (In Russ.)]
3. Альферович Е.Н., Грак Л.В., Кокорина Н.В., Саржевская Е.А. Современные аспекты течения гемолитической болезни новорожденных в условиях крупного промышленного центра // Экологический вестник, 2015. №. 4 (34). С. 39-43. [Alferovich E.N., Grak L.V., Kokorina N.V., Sarzhevskaya E.A. Modern aspects of the course of hemolytic disease of newborns in the conditions of a large industrial center. *Ekologicheskiy vestnik = Ecological Bulletin*, 2015, no. 4 (34), pp. 39-43. (In Russ.)]
4. Антонов А.Г., Дегтярев Д.Н., Нароган М.В., Карпова А.Л., Сенькевич О.А., Сафаров А.А., Сон Е.Д., Малютина Л.В. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Клинические рекомендации // Неонатология: новости, мнения, обучение, 2018. Т. 6, № 2. С. 131-157. [Antonov A.G., Degtyarev D.N., Narogan M.V., Karpova A.L., Sen'kevich O.A., Safarov A.A., Son E.D., Malyutina L.V. Hemolytic disease of the fetus and newborn. Clinical recommendations. *Neonatologiya: novosti, mneniya, bucheniye = Neonatology: News, Opinions, Training*, 2018, Vol. 6, no. 2, pp. 131-157. (In Russ.)]
5. Белкина М.Л., Верещагина В.С., Абинова А.В., Ледяйкина Л.В., Раздолькина Т.И. Особенности течения гемолитической болезни новорожденных в Республике Мордовия по данным ГБУЗ РМ «ДРКБ» г. Саранск // Научный форум. Сибирь, 2019. Т. 5, №. 1. С. 65-68. [Belkina M.A., Vereshchagina V.S., Abinova A.V., Ledyaykina L.V., Razdol'kina T.I. Features of the course of hemolytic disease of newborns in the Republic of Mordovia according to the Children's republican clinical hospital of the city of Saransk. *Nauchnyy forum. Sibir = Scientific Forum. Siberia*, 2019. Vol. 5, no. 1, pp. 65-68. (In Russ.)]
6. Дегтярев Д.Н., Карпова А.Л., Малютина Л.В., Нароган М.В., Сафаров А.А., Сенькевич О.А., Сон Е.Д. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБН). Клинические рекомендации 2017 // Журнал международной медицины (Педиатрия/Неонатология), 2017. № 6 (29). С. 73-85. [Degtyarev D.N., Karpova A.L., Malyutina L.V., Narogan M.V., Safarov A.A., Senkevich O.A., Son E.D. Hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) Clinical guidelines 2017. *Zhurnal mezhdunarodnoy meditsiny (Pediatriya / Neonatologiya) = International Medical Journal (Pediatrics / Neonatology)*, 2017, no. 6 (29), pp. 73-85. (In Russ.)]
7. Кувшинова Л.А., Шемякина О.О., Петренко Ю.В. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Клинико-практические аспекты // Детская медицина Северо-Запада, 2010. Т. 1, № 1. С. 34-40. [Kuvshinova L.A., Shemyakina O.O., Petrenko Yu.V. Hemolytic disease of the fetus and the newborn. Clinical and practical aspects. *Detskaya meditsina Severo-Zapada = Children's Medicine of the North-West*, 2010, Vol. 1, no. 1, pp. 34-40. (In Russ.)]
8. Логинова А.А., Лазарева Н.Н., Жукова Е.С., Бордакова Е.В., Никонова А.А. Особенности течения гемолитической болезни новорожденного // Медицинский алфавит, 2017. Т. 1, № 12. С. 27-30. [Loginova A.A., Lazareva N.N., Zhukova E.S., Bordakova E.V., Nikonova A.A. Features of course of hemolytic disease of newborn. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*, 2017, Vol. 1, no. 12, pp. 27-30. (In Russ.)]
9. Перепелица С.А., Сергунова В.А., Алексеева С.В., Гудкова О.Е. Морфология эритроцитов при изоиммунизации новорожденных по резус-фактору и АВО-системе // Общая реаниматология, 2015. Т. 11, № 2. С. 25-34. [Perepelitsa S.A., Sergunova V.A., Alekseeva S.V., Gudkova O. E. Erythrocyte Morphology in Neonatal Rhesus Factor and ABO Isoimmunization. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*, 2015, Vol. 11, no. 2, pp. 25-34. (In Russ.)]
10. Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Чередникова Е.С., Мызникова И.В. Анализ течения гемолитической болезни новорожденных с конфликтом по АВО-системе // Вестник Российской военной-медицинской академии, 2012. №. 4. С. 67-70. [Petrenko Yu.V., Ivanov D.O., Cherednikova E.S., Miznikova I.V. Analysis of the hemolytic disease of newborn with conflicts ABO-system. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2012, no. 4, pp. 67-70. (In Russ.)]
11. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. М.: Триада-Х, 2004. 192 с. [Sidelnikova V.M., Antonov A.G. Hemolytic disease of the fetus and the newborn]. Moscow: Triad-X, 2004, 192 p. (In Russ.)]
12. Синчихин С.П., Ветров В.В., Иванов Д.О., Степанян Л.В., Мамиев О.Б., Галкина Н.Н., Ожерельева М.А., Кравченко Е.Н. Иммуноконфликтная беременность и профилактика гемолитической болезни новорожденных // Проблемы женского здоровья, 2016. Т. 11, №. 1. С. 5-12. [Sinchihin S.P., Vetrov V.V., Ivanov D.O., Stepanyan L.V., Mamiev O.B., Galkina N.N., Ozhereleva M.A., Kravchenko E.N. To the question about immunoconflict and prevention of hemolytic disease of the newborn. *Problemy zhenskogo zdorovya = Problems of Women Health*, 2016, Vol. 11, no. 1, pp. 5-12. (In Russ.)]

13. Филиппов Е.С., Гомелля М.В., Скворцова М.В. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного // Здоровье детей Сибири, 2018. № 1. С. 40-44. [Filipov E.S., Gomellya M.V., Skvortsova M.V. Hemolytic disease of the fetus and the newborn. *Zdorovye detey Sibiri = Health of Children of Siberia*, 2018, no. 1, pp. 40-44. (In Russ.)]
14. Чистякова Г.Н., Касаткина Е.В. Современный взгляд на проблему иммунологической несовместимости при беременности // Уральский медицинский журнал, 2011. № 4 (82). С. 27-33. [Chistyakova G.N., Kasatkina E.V. Modern view at the problem of immune incompatibility by pregnancy. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*, 2011, no. 4 (82), pp. 27-33. (In Russ.)]
15. Akanmu A.S., Oyedeji O.A., Adeyemo T.A., Ogbenna A.A. Estimating the risk of ABO hemolytic disease of the newborn in Lagos. *J. Blood Transfus.*, 2015, Vol. 2015, pp. 1-5.
16. Aydin M., Devenci U., Orman A. and Taskin E. Is the Antiglobulin Test a Good Marker for Predicting the Development of Hemolytic Disease of the Newborn in ABO Incompatibility? *Pediatr. Neonatol.*, 2016, Vol. 57, no. 5, 449. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.11.006.
17. Bakkeheim E., Bergerud U., Schmidt-Melbye A.C., Akkök Ç. A., Liestøl K., Fugelseth D., Lindemann R. Maternal IgG anti-A and anti-B titres predict outcome in ABO-incompatibility in the neonate. *Acta Paediatr.*, 2009, Vol. 98, no. 12, pp. 1896-1901.
18. Bhat Y.R., Kumar C.G. Morbidity of ABO haemolytic disease in the newborn. *Paediatr. Int. Child Health*, 2012, Vol. 32, no. 2, pp. 93-96.
19. Bello-Gil D., Manez R. Exploiting natural anti-carbohydrate antibodies for therapeutic purposes. *Biochemistry (Moscow)*, 2015, Vol. 80, no. 7, pp. 836-845.
20. Breimer M., Samuelsson B. The specific distribution of glycolipid-based blood group A antigens in human kidney related to A1/A2, Lewis, and secretor status of single individuals: a possible molecular explanation for the successful transplantation of A2 kidneys into O recipients. *Transplantation*, 1986, Vol. 42, no. 1, pp. 88-91.
21. Brouwers H.A., Overbeeke M.A., Ouwehand W.H., Keuning K., van Ertbruggen I., van Leeuwen E.F., Stoop J.W., Engelfriet C.P. Maternal antibodies against fetal blood group antigens A or B: lytic activity of IgG subclasses in monocyte-driven cytotoxicity and correlation with ABO haemolytic disease of the newborn. *Br. J. Haematol.*, 1988, Vol. 70, no. 4, pp. 465-469.
22. Brouwers H.A., Overbeeke M.A., van Ertbruggen I., Schaasberg W., Alsbach G.P., van der Heiden C., van Leeuwen E.F., Stoop J.W., Engelfriet C.P. What is the best predictor of the severity of ABO-haemolytic disease of the newborn? *Lancet*, 1988, Vol. 332, no. 8612, pp. 641-644.
23. Brouwers H.A., Overbeeke M.A., Huiskes E., Bos M.J., Ouwehand W.H., Engelfriet C.P. Complement is not activated in ABO-haemolytic disease of the newborn. *Br. J. Haematol.*, 1988, Vol. 68, no. 3, pp. 363-366.
24. Bourgeois L. Observations diverses sur la sterilité perte de fruit focondité accouchements et maladies des femmes et enfants nouveaux naiz. Paris: A. Saugrain, 1609. 240 p.
25. Cariani L., Romano E.L., Martinez N., Montaña, R., Suarez, G., Ruiz, I., Soyano, A. ABO-haemolytic disease of the newborn (ABO-HDN): Factors influencing its severity and incidence in Venezuela. *J. Trop. Pediatr.*, 1995, Vol. 41, no. 1, pp. 14-21.
26. Cartron J.P., Badet J., Mulet C., Salmon C. Study of the alpha-N-acetylgalactosaminyltransferase in sera and red cell membranes of human A subgroups. *J. Immunogenet.*, 1978, Vol. 5, no. 2, pp. 107-116.
27. Chun S., Choi S., Yu H., Cho D. Cis-AB, the blood group of many faces, is a conundrum to the novice eye. *Ann. Lab. Med.*, 2019, Vol. 39, no. 2, pp. 115-120.
28. Clausen H., Levery S.B., Nudelman E., Tsuchiya S., Hakomori S. Repetitive A epitope (type 3 chain A) defined by blood group A1-specific monoclonal antibody TH-1: chemical basis of qualitative A1 and A2 distinction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, Vol. 82, no. 4, pp. 1199-1203.
29. Cohen M., Hurtado-Ziola N., Varki A. ABO blood group glycans modulate sialic acid recognition on erythrocytes. *Blood*, 2009, Vol. 114, no. 17, pp. 3668-3676.
30. Daniels G. Human Blood Groups. 3rd edition. John Wiley & Sons, 2013. 560 p.
31. Diamond L.K., Blackfan K.D. and Baty J.M. Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anemia of the newborn. *J. Pediatr.*, 1932, Vol. 1, no. 3, pp. 269-309.
32. de Haas M., Thurik F.F., Koelewijn J.M., van der Schoot C.E. Haemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sang.*, 2015, Vol. 109, no. 2, pp. 99-113.
33. de Mattos L.C. Structural diversity and biological importance of ABO, H, Lewis and secretor histo-blood group carbohydrates. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 2016, Vol. 38, no. 4, pp. 331-340.
34. Deng Z.H., Seltsam A., Ye Y.W., Yu Q., Li Q., Su Y.Q., Liang Y.L., Zang H. Haemolytic disease of fetus and newborn caused by ABO antibodies in a cisAB offspring. *Transfus. Apher. Sci.*, 2008, Vol. 39, no. 2, pp. 123-128.
35. Desjardins L., Chintu C., Zipursky A. The spectrum of ABO hemolytic disease of the newborn infant. *J. Pediatr.*, 1979, Vol. 95, no. 3, pp. 447-449.
36. Economidou J., Hughes-Jones N.C., Gardner B. Quantitative measurements concerning A and B antigen sites. *Vox Sang.*, 1967, Vol. 12, no. 5, pp. 321-328.

37. Einarsdottir H.K., Selman M.H., Kapur R., Scherjon S., Koeleman C.A., Deelder A.M., van der Schoot C.E., Vidarsson G., Wuhrer M. Comparison of the Fc glycosylation of fetal and maternal immunoglobulin G. *Glycoconj. J.*, 2013, Vol. 30, no. 2, pp. 147-157.
38. Fasano R.M. Hemolytic disease of the fetus and newborn in the molecular era. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 2016, Vol. 21, no. 1, pp. 28-34.
39. Feizi T. The Blood group Ii system: a carbohydrate antigen system defined by naturally monoclonal or oligoclonal autoantibodies of man. *Immunol. Commun.*, 1981, Vol. 10, no. 2, pp. 127-156.
40. Fouda G.G., Martinez D.R., Swamy G.K., Permar S.R. The Impact of IgG transplacental transfer on early life immunity. *Immunohorizons*, 2018, Vol. 2, no. 1, pp. 14-25.
41. Frame T., Carroll T., Korchagina E., Bovin N., Henry S. Synthetic glycolipid modification of red blood cell membranes. *Transfusion*, 2007, Vol. 47, no. 5, pp. 876-882.
42. Garratty G. Blood groups and disease: a historical perspective. *Transfus. Med. Rev.*, 2000, Vol. 14, no. 4, pp. 291-301.
43. Gilja B.K., Shah V.P. Hydrops fetalis due to ABO incompatibility. *Clin. Pediatr.*, 1988, Vol. 27, no. 4, pp. 210-212.
44. Ginsburg V. Enzymatic basis for blood groups in man. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, 1972, Vol. 36, pp. 131-149.
45. Goraya J., Basu S., Sodhi P., Mehta S. Unusually severe ABO hemolytic disease of newborn. *Indian J. Pediatr.*, 2001, Vol. 68, no. 3, pp. 285-286.
46. Graham H., Morrison M., Casey E. Severe ABO haemolytic disease due to high titre IgG anti-B in an A2 mother. *Vox Sang.*, 1974, Vol. 27, no. 4, pp. 363-368.
47. Hadley A.G. Laboratory assays for predicting the severity of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transpl. Immunol.*, 2002, Vol. 10, no. 2-3, pp. 191-198.
48. Hadaya K. ABO incompatible renal transplantation. *Rev. Med. Suisse*, 2012, Vol. 8, no. 346, pp. 1310-1313.
49. Hakomori S. Antigen structure and genetic basis of histo-blood groups A, B and O: their changes associated with human cancer. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1999, Vol. 1473, no. 1, pp. 247-266.
50. Hakomori S. Blood group ABH and Ii antigens of human erythrocytes: chemistry, polymorphism and their developmental change. *Semin. Hematol.*, 1981, Vol. 18, pp. 39-62.
51. Halbrecht I. Role of hemoagglutinins anti-A and anti-B in pathogenesis of jaundice of the newborn (icterus neonatorum precox). *Amer. J. Dis. Child.*, 1944, Vol. 68, no. 4, pp. 248-249.
52. Han P., Kiruba R., Ong R., Joseph R., Tan K.L., Wong H.B. Haematolytic disease due to ABO incompatibility: incidence and value of screening in an Asian population. *Aust. Paediatr. J.*, 1988, Vol. 24, no. 1, pp. 35-38.
53. Haque K.M., Rahman M. An unusual case of ABO-haemolytic disease of the newborn. *Bangladesh Med. Res. Counc. Bull.*, 2000, Vol. 26, no. 2, pp. 61-64.
54. Hari Y., von Allmen E.C., Boss G.M., Naiem A., Gittermann M., Nydegger U.E. The complement-activating capacity of maternal IgG antibodies to blood group A in paired mother/child serum samples. *Vox Sang.*, 1998, Vol. 74, no. 2, pp. 95-100.
55. Hassanzadeh-Nazarabadi M., Shekouhi S., Seif N. The incidence of spontaneous abortion in mothers with blood group O compared with other blood types. *Int. J. Mol. Cell. Med.*, 2012, Vol. 1, no. 2, pp. 99-104.
56. Huhn C., Selman M.H.J., Ruhaak L.R., Deelder A.M., Wuhrer M. IgG glycosylation analysis. *Proteomics*, 2009, Vol. 9, no. 4, pp. 882-913.
57. Jain A., Malhotra S., Marwaha N., Kumar P., Sharma R.R. Severe ABO hemolytic disease of fetus and newborn requiring blood exchange transfusion. *Asian J. Transfus. Sci.*, 2018, Vol. 12, no. 2, pp. 176-179.
58. Jefferis R., Lund J., Pound J.D. IgG-Fc-mediated effector functions: molecular definition of interaction sites for effector ligands and the role of glycosylation. *Immunol. Rev.*, 1998, Vol. 163, no. 1, pp. 59-76.
59. Kaplan M., Na'amad M., Kenan A., Rudensky B., Hammerman C., Vreman H.J., Wong R.J., Stevenson D.K. Failure to predict hemolysis and hyperbilirubinemia by IgG subclass in blood group A or B infants born to group O mothers. *Pediatrics*, 2009, Vol. 123, no. 1, pp. e132-e137.
60. Katopodis A.G., Warner R.G., Duthaler R.O., Streiff M.B., Bruelisauer A., Kretz O., Dorobek B., Persohn E., Andres H., Schweitzer A., Thoma G., Kinzy W., Quesniaux V.F., Cozzi E., Davies H.F., Mañez R., White D. Removal of anti-Gal α 1,3Gal xenoantibodies with an injectable polymer. *J. Clin. Invest.*, 2002, Vol. 110, no. 12, pp. 1869-1877.
61. Kattimani V.S., Ushakiran C.B. Hemolytic disease of the newborn due to ABO incompatibility. *Int. J. Contemp. Pediatr.*, 2018, Vol. 5, no. 2, 605. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20180564.
62. Kibe T., Fujimoto S., Ishida C., Togari Y., Wada Y., Okada S., Nakagawa H., Tsukamoto Y., Takahashi N. Glycosylation and placental transport of immunoglobulin G. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 1996, Vol. 21, no. 1, pp. 57-63.
63. Klein H.G., Anstee D.J. Hemolytic disease of fetus and newborn. In: Klein H.G., Anstee D.J., eds. Mollison's blood transfusion in clinical medicine. 12th ed. Oxford: John Wiley & Sons, 2014, pp. 499-548.
64. Korchagina E.Yu., Pochechueva T.V., Obukhova P., Formanovsky A.A., Imberty A., Rieben R., Bovin N.V. Design of the blood group AB glycotope. *Glycoconj. J.*, 2005, Vol. 22, no. 3, pp. 125-131.

65. Kristinsdottir T., Kjartansson S., Hardardottir H., Jonsson T., Halldorsdottir A.M. Positive Coomb's test in newborns; causes and clinical consequences Summary of cases diagnosed in the Blood Bank in the years 2005 to 2012. [Article in Icelandic]. *Laeknabladid*, 2016, Vol. 102, no. 7-8, pp. 326-331.
66. Kumar R., Saini N., Kaur P., Sood T., Kaur G., Bedi R.K., Mittal K. Severe ABO Hemolytic Disease of Newborn with High Maternal Antibody Titres in a Direct Antiglobulin Test Negative Neonate. *Indian J. Pediatr.*, 2015, Vol. 83, no. 7, pp. 740-741.
67. Kumlien G., Sarman I., Shanwell A. A case of neonatal ABO immunization which was difficult to diagnose. The mother with blood group A2 and the infant with negative direct antiglobulin test. *Lakartidningen*, 2000, Vol. 97, no. 38, pp. 4138-4140.
68. Landsteiner K. Uber Agglutionserscheinungen normalen menschlichen Blutes. *Wein. Klein. Wschr.*, 1901, Vol. 14, pp. 1132-1134.
69. Landsteiner K. Zur Kenntniss der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. *Zentr. Bacteriol.*, 1900, Vol. 27, pp. 357-366.
70. Leonard A., Hittson Boal L., Pary P., Mo Y.D., Jacquot C., Luban N.L., Darbari D.S., Webb J. Identification of red blood cell antibodies in maternal breast milk implicated in prolonged hemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfusion*, 2019, Vol. 59, no. 4, pp. 1183-1189.
71. Levine P., Burnham L., Katzin E. M., Vogel P. The role of isoimmunization in the pathogenesis of erythroblastosis fetalis. *Am. J. Obst. Gynec.*, 1941, Vol. 42, no. 6, pp. 925-937.
72. Li P., Pang L.H., Liang H.F., Chen H.Y., Fan X.J. Maternal IgG anti-A and anti-B titer levels screening in predicting ABO hemolytic disease of the newborn: a meta-analysis. *Fetal Pediatr. Pathol.*, 2015, Vol. 34, no. 6, pp. 341-350.
73. Lin Z.X., Dong Q.S. Detection and analysis of ABO Hemolytic disease in newborn. [Article in Chinese]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2014, Vol. 22, no. 5, pp. 1432-1434.
74. Lynen R., Neuhaus R., Schwarz D.W., Simson G., Riggert J., Mayr W.R., Köhler M. Flow cytometric analyses of the subclasses of red cell IgG antibodies. *Vox Sang.*, 1995, Vol. 69, no. 2, pp. 126-130.
75. Martinez D.R., Fouda G.G., Peng X., Ackerman M.E., Permar S.R. Noncanonical placental Fc receptors: What is their role in modulating transplacental transfer of maternal IgG? *PLoS Pathog.*, 2018, Vol. 14, no. 8, e1007161. doi: 10.1371/journal.ppat.1007161.
76. Matteocci A., De Rosa A., Buffone E., Pierelli L. Retrospective analysis of HDFN due to ABO incompatibility in a single institution over 6 years. *Transfus. Med.*, 2019, Vol. 29, no. 3, pp. 197-201.
77. McDonnell M., Hannam S., Devane S.P. Hydrops fetalis due to ABO incompatibility. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 1998, Vol. 78, no. 3, pp. F220-F221.
78. Metcalf R.A., Khan J., Andrews J., Mayock D., Billimoria Z., Pagano M.B. Severe ABO Hemolytic Disease of the Newborn Requiring Exchange Transfusion. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2019, Vol. 41, no. 8, pp. 632-634.
79. Milland J., Sandrin M.S. ABO blood group and related antigens, natural antibodies and transplantation. *Tissue Antigens*, 2006, Vol. 68, no. 6, pp. 459-466.
80. Moll K., Palmkvist M., Ch'ng J., Kiuwuwa M.S., Wahlgren M. Evasion of Immunity to Plasmodium falciparum: Rosettes of Blood Group A Impair Recognition of PfEMP1. *PLoS ONE*, 2015, Vol. 10, no. 12, e0145120. doi: 10.1371/journal.pone.0145120.
81. Morgan W.T., Watkins W.M. Genetic and biochemical aspects of human blood-group A-, B-, H-, Le-a- and Le-b-specificity. *Br. Med. Bull.*, 1969, Vol. 25, no. 1, pp. 30-34.
82. Murray N.A., Roberts I.A.G. Haemolytic disease of the newborn. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 2007, Vol. 92, no. 2, pp. F83-F88.
83. Obukhova P., Korchagina E., Henry S., Bovin N. Natural anti-A and anti-B of the ABO system: allo- and autoantibodies have different epitope specificity. *Transfusion*, 2012, Vol. 52, no. 4, pp. 860-869.
84. Oliver C., Blake D., Henry S. *In vivo* neutralization of anti-A and successful transfusion of A antigen-incompatible red blood cells in an animal model. *Transfusion*, 2011, Vol. 51, no. 12, pp. 2664-2675.
85. Owa J.A., Durosini M.A., Alabi A.O. Determinants of severity of neonatal hyperbilirubinaemia in ABO incompatibility in Nigeria. *Trop. Doct.*, 1991, Vol. 21, no. 1, pp. 19-22.
86. Procionoy R.S., Giacomini C.B., Farina D.M., Mollin G.A., Winckler M.I., Silveira M.B., Campos L., Marques-Pereira J.P. Early diagnosis of ABO haemolytic disease of the newborn. *Eur. J. Pediatr.*, 1987, Vol. 146, no. 4, pp. 390-393.
87. Rieben R., Buchs J.P., Flückiger E., Nydegger U.E. Antibodies to histo-blood group substances A and B: agglutination titers, Ig class, and IgG subclasses in healthy persons of different age categories. *Transfusion*, 1991, Vol. 31, no. 7, pp. 607-615.
88. Rieben R., Frauenfelder A., Nydegger U.E. Spectrotype analysis of human ABO antibodies: evidence for different clonal heterogeneity of IgM, IgG, and IgA antibody populations. *Vox Sang.*, 1996, Vol. 70, no. 2, pp. 104-111.
89. Roberts I.A.G. The changing face of haemolytic disease of the newborn. *Early Hum. Dev.*, 2008, Vol. 84, no. 8, pp. 515-523.

90. Romans D., Tilley C., Dorrington K. Monogamous bivalency of IgG antibodies. I. Deficiency of branched ABHI-active oligosaccharide chains on red cells of infants causes the weak antiglobulin reactions in hemolytic disease of the newborn due to ABO incompatibility. *J. Immunol.*, 1980, Vol. 124, no. 6, pp. 2807-2811.
91. Roopenian D.C., Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, Vol. 7, no. 9, pp. 715-725.
92. Saitou N., Yamamoto F. Evolution of primate ABO blood group genes and their homologous genes. *Mol. Biol. Evol.*, 1997, Vol. 14, no. 4, pp. 399-411.
93. Sarici S.U., Yurdakök M., Serdar M.A., Oran O., Erdem G., Tekinalp G., Yiğit Ş. An early (sixth-hour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high-risk population of newborns with ABO incompatibility. *Pediatrics*, 2002, Vol. 109, no. 4, pp. e53-e53.
94. Schachter H., Michaels M.A., Tilley C.A., Crookston M.C., Crookston J.H. Qualitative differences in the N-acetyl-D-galactosaminyltransferases produced by human A1 and A2 genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1973, Vol. 70, no. 1, pp. 220-224.
95. Sherer D.M., Abramowicz J.S., Ryan R.M., Sheils L.A., Blumberg N., Woods J.R. Severe fetal hydrops resulting from ABO incompatibility. *Obstet. Gynecol.*, 1991, Vol. 78, no. 5, Pt 2, pp. 897-899.
96. Siber G.R., Ambrosino D.M., Gorgone B.C. Blood-group-A-like substance in a preparation of pneumococcal vaccine. *Ann. Intern. Med.*, 1982, Vol. 96, no. 5, pp. 580-586.
97. Simister N.E. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine*, 2003, Vol. 21, no. 24, pp. 3365-3369.
98. Simmons D.P., Savage W.J. Hemolysis from ABO incompatibility. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 2015, Vol. 29, no. 3, pp. 429-443.
99. Stiller R.J., Herzlinger R., Siegel S., Whetham J.C. Fetal ascites associated with ABO incompatibility: case report and review of the literature. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1996, Vol. 175, no. 5, pp. 1371-1372.
100. Storry J.R., Olsson M.L. The ABO blood group system revisited: a review and update. *Immunohematology*, 2009, Vol. 25, no. 2, pp. 48-59.
101. Svensson L., Rydberg L., deMattos L.C., Henry S.M. Blood group A(1) and A(2) revisited: an immunochemical analysis. *Vox Sang.*, 2009, Vol. 96, no. 1, pp. 56-61.
102. Szulman A.E. Evolution of ABH blood group antigens during embryogenesis. *Ann. Inst. Pasteur Immunol.*, 1987, Vol. 138, no. 6, pp. 845-847.
103. Ukita M., Takahashi A., Nunotani T., Kihana T., Watanabe S., Yamada N. IgG subclasses of anti-A and anti-B antibodies bound to the cord red cells in ABO incompatible pregnancies. *Vox Sang.*, 1989, Vol. 56, no. 3, pp. 181-186.
104. Usha K.K., Sulochana P.V. Detection of high risk pregnancies with relation to ABO haemolytic disease of newborn. *Indian J. Pediatr.*, 1998, Vol. 65, no. 6, pp. 863-865.
105. van de Geijn F.E., Wuhrer M., Selman M.H., Willemsen S.P., de Man Y.A., Deelder A.M., Hazes J.M., Dolhain R.J. Immunoglobulin G galactosylation and sialylation are associated with pregnancy induced improvement of rheumatoid arthritis and the postpartum flare: results from a large prospective cohort study. *Arthritis Res. Ther.*, 2009, Vol. 11, no. 6, R193. doi: 10.1186/ar2892.
106. van Rossum H.H., de Kraa N., Thomas M., Holleboom C.A.G., Castel A., van Rossum A.P. Comparison of the direct antiglobulin test and the eluate technique for diagnosing haemolytic disease of the newborn. *Pract. Lab. Med.*, 2015, Vol. 3, pp. 17-22.
107. Wan M.R. Serum ABO immune antibodies in 1944 pregnant women. [Article in Chinese]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 1991. Vol. 26, no. 1, pp. 12-14.
108. Wang Y., Tian Z., Thirumalai D., Zhang X. Neonatal Fc receptor (FcRn): a novel target for therapeutic antibodies and antibody engineering. *J. Drug Target.*, 2014, Vol. 22, no. 4, pp. 269-278.
109. Watkins W.M., Greenwell P., Yates A.D. The genetic and enzymic regulation of the synthesis of the A and B determinants in the ABO blood group system. *Immunol. Commun.*, 1981, Vol. 10, no. 2, pp. 83-100.
110. Watkins W.M., Greenwell P., Yates A.D., Johnson P.H. Regulation of expression of carbohydrate blood group antigens. *Biochimie*, 1988, Vol. 70, no. 11, pp. 1597-1611.
111. Williams P.J., Arkwright P.D., Rudd P., Scragg I.G., Edge C.J., Wormald M.R., Rademacher T.W. Selective placental transport of maternal IgG to the fetus. *Placenta*, 1995, Vol. 16, no. 8, pp. 749-756.
112. Wu Q., Zhang Y., Liu M., Wang B., Liu S., He C. Correlation of Fc(gamma)RIIa (CD32) Polymorphism and IgG Antibody Subclasses in Hemolytic Disease of Newborn. *Neonatology*, 2009, Vol. 96, no. 1, pp. 1-5.
113. Yamamoto F. Molecular genetics of the ABO histo-blood group system. *Vox Sang.*, 1995, Vol. 69, no. 1, pp. 1-7.
114. Yamamoto F., McNeill P.D., Kominato Y., Yamamoto M., Hakomori S., Ishimoto S., Nishida S., Shima M., Fujimura Y. Molecular genetic analysis of the ABO blood group system: 2. cis-AB alleles. *Vox Sang.*, 1993, Vol. 64, no. 2, pp. 120-123.
115. Yamamoto F., McNeill P.D., Yamamoto M., Hakomori S., Harris T. Molecular genetic analysis of the ABO blood group system: 3. Ax and B(A) alleles. *Vox Sang.*, 1993, Vol. 64, no. 3, pp. 171-174.

116. Yamamoto F., McNeill P.D., Yamamoto M., Hakomori S., Harris T., Judd W.J., Davenport R.D. Molecular genetic analysis of the ABO blood group system: 1. Weak subgroups: A3 and B3 alleles. *Vox Sang.*, 1993, Vol. 64, no. 2, pp. 116-119.

117. Yates A.D., Watkins W.M. The biosynthesis of blood group B determinants by the blood group A gene-specified alpha-3-N-acetyl-D-galactosaminyltransferase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1982, Vol. 109, no. 3, pp. 958-965.

118. Ye H.H., Huang H.H., Wang X.L., Pi Y.J. Analysis of correlation between IgG titer of pregnant women and neonatal hemolytic complications of different blood groups. [Article in Chinese]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2017, Vol. 25, no. 5, pp. 1532-1536.

119. Ziprin J.H., Payne E., Hamidi L., Roberts I., Regan F. ABO incompatibility due to immunoglobulin G anti-B antibodies presenting with severe fetal anaemia. *Transfus. Med.*, 2005, Vol. 15, no. 1, pp. 57-60.

120. Zonneveld R., van der Meer-Kapelle L., Sylva M., Brand A., Zijlstra M., Schonewille H. Severe fetal hemolysis and cholestasis due to high-titer maternal IgG anti-A antibodies. *Pediatrics*, 2019, Vol. 143, no. 4, e20182859. doi: 10.1542/peds.2018-2859.

Авторы:

Обухова П.С. — к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ; научный сотрудник ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

Качанов А.В. — студент ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Позднякова Н.А. — студент ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Зиганшина М.М. — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Obukhova P.S., PhD (Chemistry), Senior Research Associate, Laboratory of Clinical Immunology, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Research Associate, M. Shemyakin and Yu. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Kachanov A.V., Student, First Moscow State I. Sechenov Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Pozdnyakova N.A., Student, First Moscow State I. Sechenov Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Ziganshina M.M., PhD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Clinical Immunology, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation