XXIII ПРЕМИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ
В ОБЛАСТИ
МЕДИЦИНЫ

2026

ВНЕДРЕНИЕ ТИПИРОВАНИЯ ЛИЦ С ФЕНОТИПОМ DEL - КРИТЕРИЙ СНИЖЕНИЯ ИНДЕКСА АЛЛОИММУНИЗАЦИИ

Погонин Алексей Владимирович
к.м.н., главный врач ГБУЗ «ГКБ имени М. П. Кончаловского ДЗМ»

Коллектив авторов: Данилец Виолетта Вячеславовна, Кара Вадим Васильевич, Дрозд Тамара Станиславовна, Мартынова Екатерина Александровна, Алекперова Светлана Бахмановна, Белякова Вера Владимировна, Тамкаева Макка Казбековна

АЛЛОИММУНИЗАЦИЯ КАК ЕСТЕСТВЕННЫЙ НЕПРЕРЫВНЫЙ ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

Аллоиммунизация – это сенсибилизация организма аллоантигенами клеточных и плазменных элементов крови, характеризующееся появлением в организме человека иммунных антител (антиэритроцитарных, антитромбоцитарных, анти-HLA антител).

Параметры регулирующие аллоиммунизацию:

- **Частота антигенов**, %

A_1	A_2	A_3	B	B_3	D	C	E	c	e	C_W	K	k	Kp(a)	Kp(b)	Js(a)	Js(b)	Fy(a)	Fy(b)
45	7	0,1	14	<0,1	85	70	30	85	97	1	9	99,8	2	99,9	<0,1	>99,9	66	83

- **Иммуногенность антигенов**

D > K > c > E > Fy^a > C (А.Г. Башлай и соавт.,1998)
D > K > c > E > C > Fy^a (В.И. Червяков, 2000)
D > K > E > c> C^w > e > C > Fy^a, Fy^b, Le^a, s, P1, N (С.И. Донсков и соавт., 2006)

- **Частота респондеров и нереспондеров в популяции**. Более 90 % людей Rh − образуют анти-D-антитела после многократных контактов с D-антигеном. При этом 8–10 % людей Rh − не образуют анти-D-антител.

«ИНДЕКС АЛЛОИММУНИЗАЦИИ»

«Индекс сенсибилизации» или **«индекс аллоиммунизации»** - это специфический параметр, характеризующий уровень аллоиммунизации населения конкретной географической зоны, этнической группы.

Индекс аллоиммунизации (Q) рассчитывается по формуле:

$$Q = \frac{X}{N} \times 100\ \%,$$

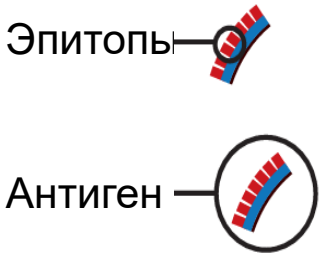
где X – число лиц, содержащих антитела
N – общее число исследованных

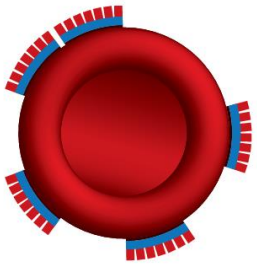
При расчете индекса аллоиммунизации целесообразно соблюдать следующие условия:

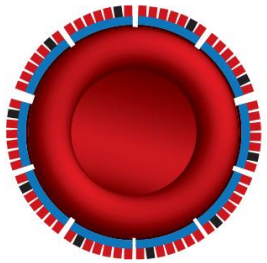
- скрининг антител эритроцитами, содержащими не менее 12 антигенов: D, C, E, c, e, K, k, Fy a, Le a, M, N, S;
- выборка – не менее 5000 обследованных лиц;
- продолжительность накопления сведений – не менее 3 лет.

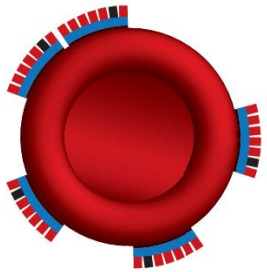
ГБУЗ «ГКБ им. М.П. Кончаловского ДЗМ» (24.05.2024-24.08.2025)				
Структурное подразделение	**Контингент**	**Всего обследовано**	**Число лиц с антителами**	**ИА, %**
Отделение трансфузиологии	Доноры	10655	15	0,14
Филиал «Перинатальный центр», Женская консультация	Беременные	8554	131	1,53
ГБУЗ «ГКБ им. М.П. Кончаловского ДЗМ»	Больные	33955	474	1,39

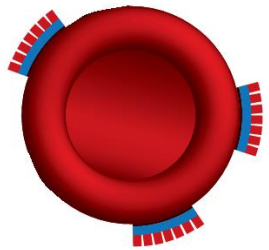
РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ АНТИГЕНА D

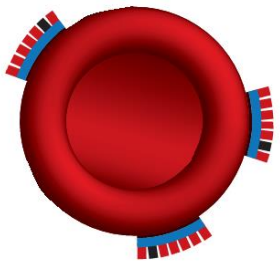








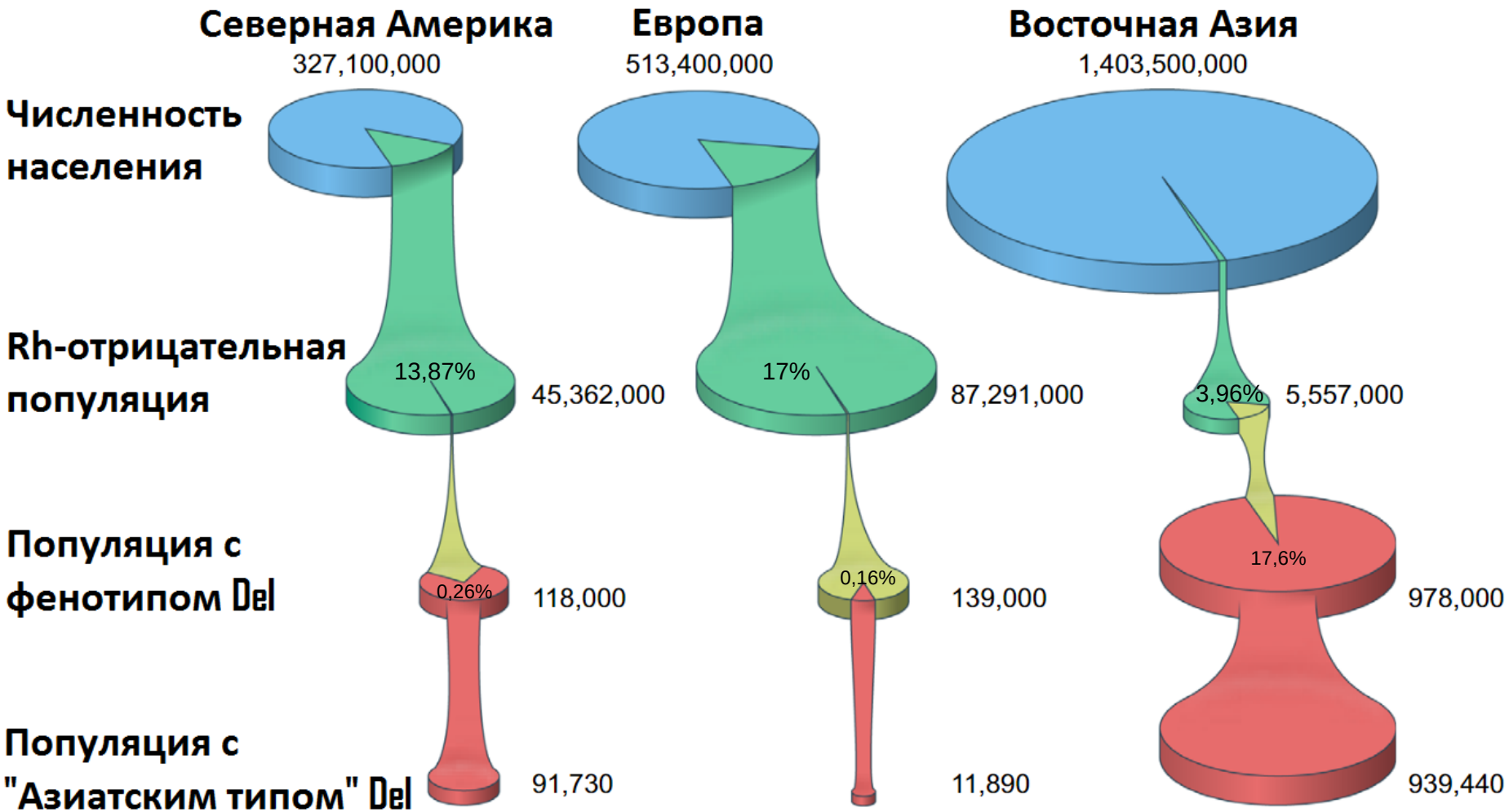




	Серологически слабый антиген D (Weak D)	Частичный (парциальный, вариантный) антиген D (Partial D)	Слабый парциальный антиген D (Weak partial D)	Del	Парциальный Del (Partial Del)
Экзофациальные эпитопы:	Полный набор эпитопов	Ограниченный набор эпитопов	Ограниченный набор эпитопов	Полный набор эпитопов	Ограниченный набор эпитопов
Экспрессия антигена D:	Слабая	Нормальная	Слабая	Сверхслабая	Сверхслабая

Вариант Del демонстрирует чрезвычайно слабую экспрессию антигена D, в результате чего стандартные иммуногематологические тесты на антиген D часто ошибочно идентифицируют лиц с вариантом Del как Rh-отрицательных. Ошибочное отнесение доноров крови с фенотипом Del к лицам с резус-отрицательной принадлежностью ассоциировано с риском анти-D аллоиммунизации при переливании эритроцитсодержащих компонентов резус-отрицательным реципиентам.

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ФЕНОТИПА DEL ПО ДАННЫМ ЗА 2020 ГОД



Flegel WA, Srivastava K. 40 years of researching the Del phenotype results in a change of transfusion practice. Transfusion. 2024;64(7):1187-1190. doi:10.1111/trf.17913

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
CLINICAL CASE

Расхождение результатов серологического типирования при определении варианта антигена D

Пробирка №	Ф.И.О.	Отделение	№ ИБ
;777302330094824			

Результаты исследования материала из доставленной пробирки:

Гр. крови	Резус-фактор	№ планшета
A	RH-	UD20737177

Скрининг антител	№ планшета
Negative	E63203914

Фенотип	Келл	№ планшета
cc Ee	K-	UD20737179

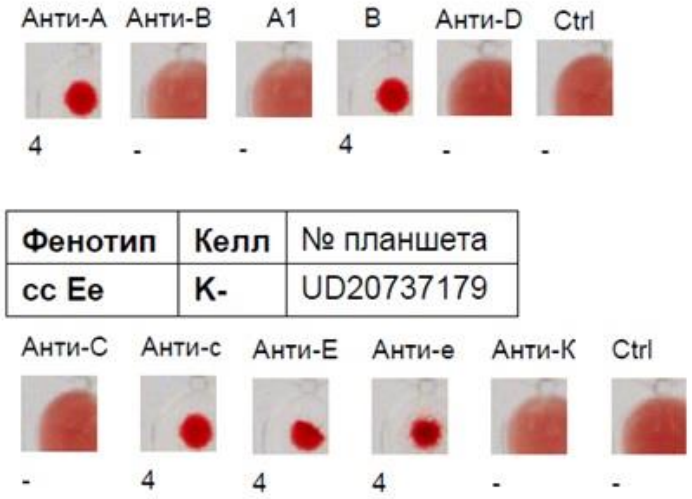


Рисунок 1. Результаты стандартного серологического типирования образца крови донора на анализаторе «Immucor Galileo Neo»

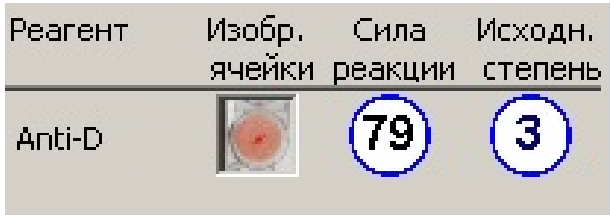


Рисунок 2. Результат теста «D weak» на иммуногематологическом анализаторе «Immucor Galileo Neo»

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
CLINICAL CASE

Расхождение результатов серологического типирования при определении варианта антигена D

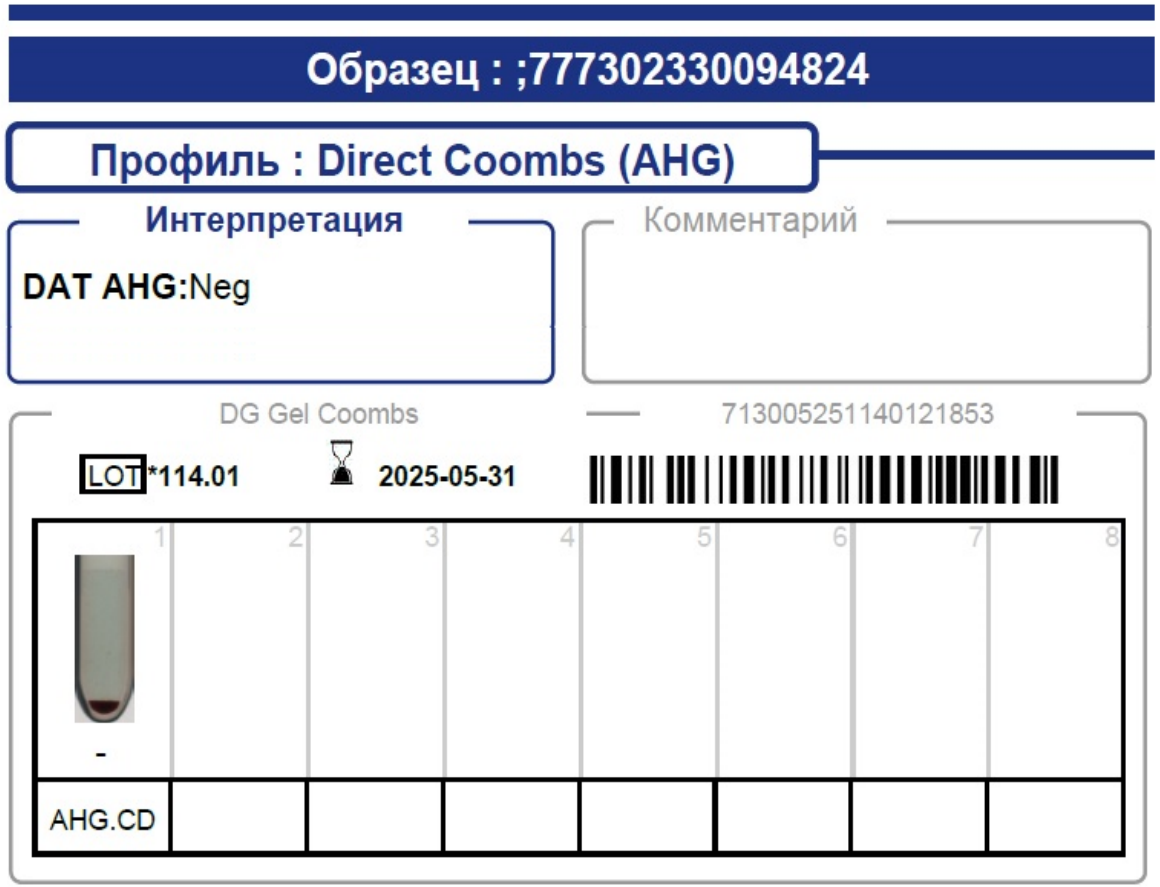


Рисунок 3. Результат прямого антиглобулинового теста

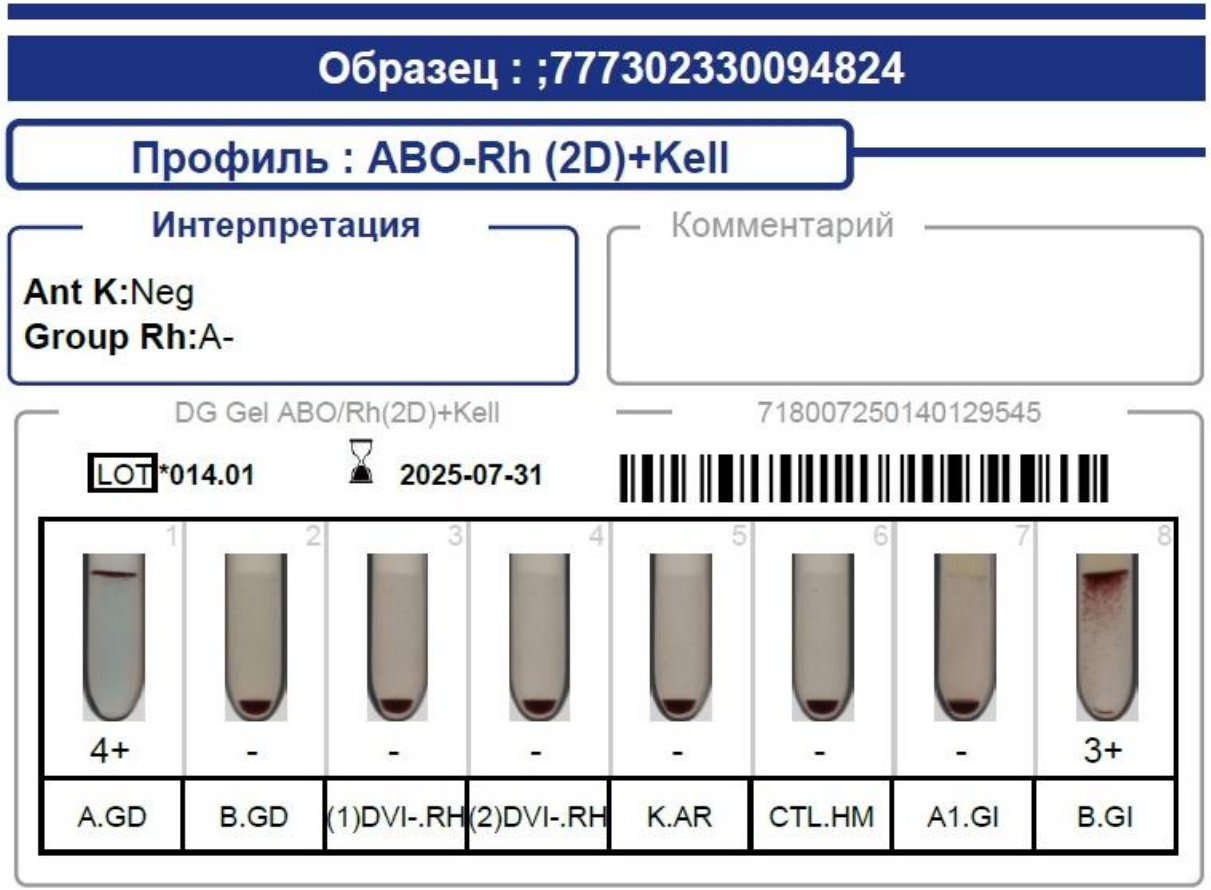


Рисунок 4. Результат двойного определения RhD с использованием карты «DG Gel ABO/Rh (2D)+Kell»

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
CLINICAL CASE

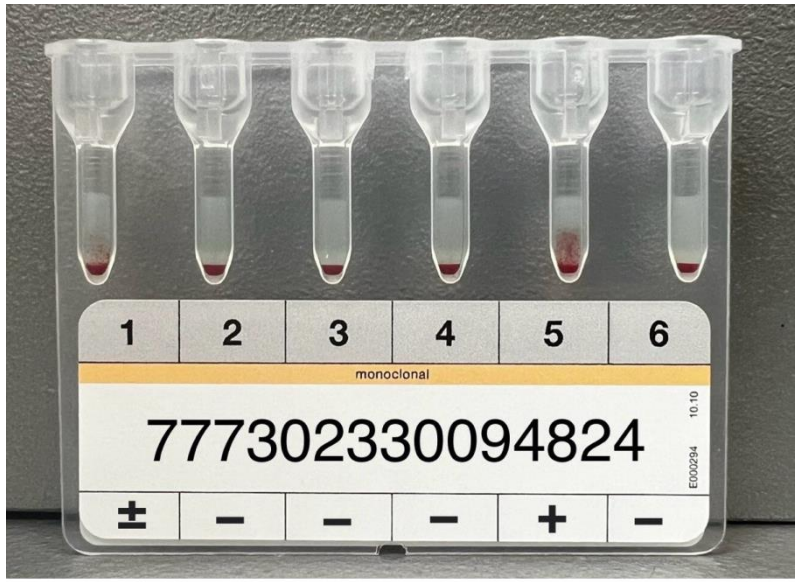


Рисунок 5. Результат типирования парциальных вариантов антигена RhD образца донорской крови

Interpretation Table

Cell line	Anti-D	DII	DIII	DIVa	DIVb	DV	DVI	DVII	DFR	DBT	DHAR
LHM76/55 (IgG)	1	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-
LHM77/64 (IgG)	2	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-
LHM70/45 (IgG)	3	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-
LHM59/19 (IgG)	4	+	+	+	+	+	-	+/-*	-	+	-
LHM169/80 (IgG)	5	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-
LDM1 (IgM)	6	+	+	+	+	+/-	-	+	-	+	+/-

** A weaker reaction can be observed with this antibody, in comparison with the other 5 sera.*

Было проведено типирование парциальных вариантов антигена D. Полученные результаты не позволили однозначно интерпретировать данные результаты в соответствии с прилагаемой интерпретационной таблицей. В связи с этим возникла необходимость в проведении дополнительных исследований.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
CLINICAL CASE

Молекулярно-генетическое определение RHD/RHCE (C, Cw, c, D, DEL, E, e)

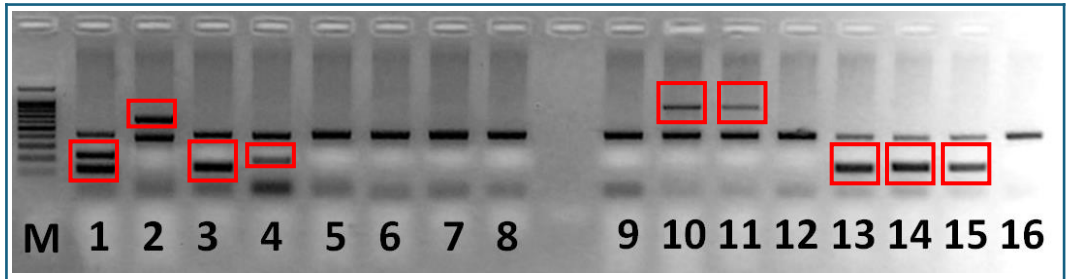


Рисунок 6. Электрофореграмма продуктов АСП-ПЦР с экзон-специфическими праймерами гена *RHD*. М — маркер молекулярного веса ДНК, содержащий фрагменты от 100 до 1000 пар нуклеотидов

RHD pos. (Dd) *RHCE**c *RHCE** E *RHCE** e

Reaktions-Nr. / *Reaction no.*			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
PCR-Produkt (Größe in bp) *PCR product (size in bp)*			224 123	390 248 154	140	194	111	198	143	211	130	936	943	162	149	156	158	181
RHD/RHCE Region			$IVS_4/D_4/D_7$	$IVS_7/D_8/D_1/IVS_1/D_4$	D_4	D_9	D_9	D_6	IVS_3/D_3	IVS_2	D_7	U_{BOX}	H_{BOX}	C C^w	c	E	e	C^w
Phänotyp Phenotype	Genotyp Genotype																	
RHD pos.	RHD*01 (DD)		+	+	+	+	+					+						
RHD pos.	RHD*01 (Dd)		+	+	+	+	+					+	+					
RHD neg.	RHD*01N.01 (dd)												+					
DAR1 (weak D 4.2)	RHD*09.01.00	weak D 4.2	+	+	+	+	+				+	+	+					
RHCE*C			Größe der internen PCR Kontrolle in Reaktion Nr. 2: 659 bp, in allen anderen Reaktionen: 434 bp (HGH) *Size of the internal control in reaction no. 2: 659 bp, in all other reactions: 434 bp (HGH)*											+				
RHCE*C^w														+				+
RHCE*c															+			
RHCE*E																+		
RHCE*e																	+	
RHD Varianten / *RHD variants*																		
RHD pos.	RHD*01/ *DEL1	*RHD / RHD* (K409K)	+	+	+	+	+	+										
Del	RHD*01EL.01	*RHD* (K409K)	+	+	+	+		+										
RHD pos.	RHD*01/ *11	*RHD / RHD* (M295I)	+	+	+	+	+		+									
Del	RHD*11 ♦	*RHD* (M295I) ♦	+	+	+	+	+		+									
RHD pos.	RHD*01/ *01EL.08	*RHD / RHD* (IVS3+1G>A)	+	+	+	+	+			+								
Del	RHD*01EL.08	*RHD* (IVS3+1G>A)	+	+	+	+	+			+								
RHD pos.	RHD*01/ *08N.01	*RHD / RHD* Ψ	+	+	+	+	+	+										
RHD neg.	RHD*08N.01	*RHD* Ψ	+	+	+	+		+										
RHD neg.	RHD-CE(8-9)-D	*RHD*-CE(8-9)-D	+	+			+											
RHD neg.	RHD*01N.08	*RHD* (W16X)	+	+	+	+	+	+										
RHD pos.	RHD*01/ *01N.05	*RHD* / Cde^5	+	+	+		+	+										
RHD neg.	RHD*01N.05	Cde^5 / Cde^5; Cde^5 / d			+		+											

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
CLINICAL CASE

Молекулярно-генетическое определение типов слабого антигена D включая 1, 1.1, 2, 3, 4.0/4.1, 4.2, 5, 11, 15, 17, 20

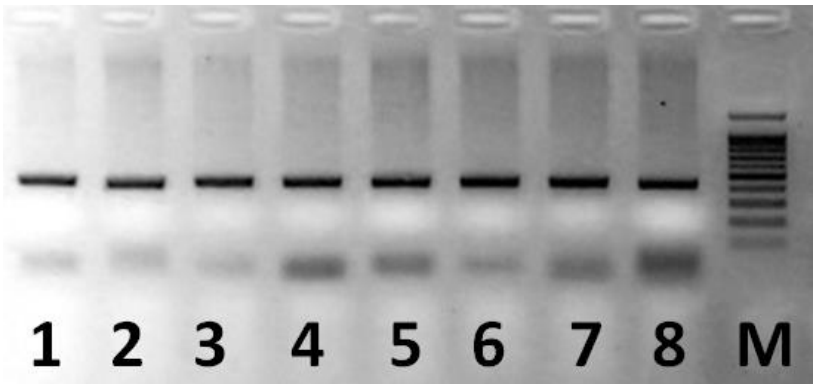


Рисунок 7. Электрофореграмма продуктов АСП-ПЦР с экзон-специфическими праймерами. M — маркер молекулярного веса ДНК, содержащий фрагменты от 100 до 1000 пар нуклеотидов

Reaktions-Nr. / *Reaction no.*			1	2	3	4	5	6	7	8
PCR-Produkt (Größe in bp)			250 150	126	165	101	130 83	112	198 83	255 153
weak D Allele / *weak D alleles* (ISBT Nomenklatur / ISBT nomenclature)		predicted phenotype	▲ Bitte die Ergebnisse mit dem BAGene RH-TYPE Kit zur Auswertung mit berücksichtigen. Please include the results with the BAGene RH-TYPE kit for the evaluation.							
RHD*weak D type 1	RHD*01W.1	Type 1	150							
RHD*weak D type 1.1	RHD*01W.1.1	Type 1.1	250 150							
RHD*weak D type 2	RHD*01W.2	Type 2		+						
RHD*weak D type 3	RHD*01W.3	Type 3			+					
RHD*weak partial 4.0, 4.1	RHD*09.03.01 (RHD*DAR3.01), RHD*09:04 (RHD*DAR4)	Type 4.0 (DAR3.01), Type 4.1 (DAR4)				+				
RHD*weak partial 4.2	RHD*09.01.00 (RHD*DAR1.00)	Type 4.2 (DAR1)				+	130			
RHD*weak D type 5	RHD*01W.5	Type 5						+		
RHD*weak partial 11 (haplotype cDe), RHD(M295I) (haplotype $CD_{el}e$) ▲	RHD*11	weak partial 11 or D_{el}							198	
RHD*weak partial 15	RHD*15	weak partial 15								153
RHD*weak D type 20	RHD*01W.20	Type 20								255
RHD*weak partial 15 , RHD*weak D type 20	RHD*15, RHD*01W.20	weak partial 15, Type 20								255 153
RHD*weak D type 17	RHD*01W.17	Type 17					83		83	
RHD*weak partial 4.2, RHD*weak D type 17	RHD*09.01.00 (RHD*DAR1.00), RHD*01W.17	Type 4.2 (DAR1), Type 17				+	130 83		83	
RHD*weak partial 11, RHD(M295I), RHD*weak D type 17	RHD*11, RHD*01W.17	weak partial 11 or D_{el} , Type 17					83		198 83	
RHD pos. oder / or RHD neg.										

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
CLINICAL CASE

Молекулярно-генетическое определение частичных D, таких как DII, DIII, DIV, DV, DVI, DVII, DAU, DBT, DFR, DHMi, DHMii, DNB и DHAR (Rh33)

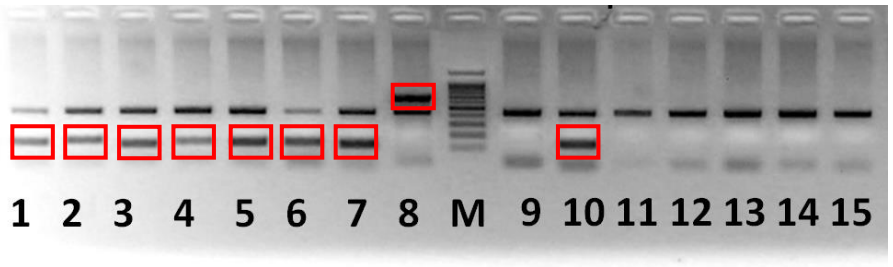


Рисунок 8. Электрофореграмма продуктов АСП-ПЦР с экзон-специфическими праймерами.
M — маркер молекулярного веса ДНК, содержащий фрагменты от 100 до 1000 пар нуклеотидов

RHD (delEx9)

Reaktions-Nr. / *Reaction no.*			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12 ◆	13	14	15
PCR-Produkt (Größe in bp) / *PCR product (size in bp)*			134	146	118	135	132	132	120	673	184	132	166	107	117	129	140
RHD Exons * Mix 8: Intron 7/ Exon 8		Haplotyp *Haplotype*	D_1	D_2	D_3	D_4	D_5	D_6	D_7	$D_{7/8}$*	D_9	D_{10}	D_2	D_6	D_7	D_7	D_8
Spezifität / *Specificity*			Standard RHD														
RHD*01	RHD pos.		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+					
			RHD negative														
RHD*01N.01	RHD neg. cc																
RHD*01N.01	RHD neg. Cc oder / or CC			+													
			RHD Varianten / *RHD Variants*														
RHD*DII	RHD*02	CDe	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				+	
RHD*DIIIc	RHD*03.03	CDe	+	+		+	+	+	+	+	+	+					
RHD*DIIIb[n.t]	RHD*03.02[n.t]	cDe	+		+	+	+	+	+	+	+	+					
RHD*DIVa[n.t]	RHD*04.01[n.t]	cDe	+	+		+	+	+			+	+					
RHD*DIVb,*DIV.5[n.t]	RHD*04.06, *04.05[n.t]	cDE	+	+	+	+	+	+				+					
RHD* DIV.3	RHD*04.03	CDe	+	+	+	+	+					+					
RHD*DIV.4	RHD*04.04	CDe	+	+	+	+	+	+		+	+	+				+	
RHD*DV.1 - *DV.10, RHD*DBS1,*DBS2	RHD*05.01 - *05.10, RHD*13.01,*13.02	CDe	+	+	+	+		+	+	+	+	+					
RHD*DVI.1	RHD*06.01	cDE	+	+	+			+	+	+	+	+					
RHD*DVI.2	RHD*06.02	CDe	+	+	+				+	+	+	+					
RHD*DVI.3	RHD*06.03	CDe	+	+					+	+	+	+					
RHD*DVI.4	RHD*06.04	Cde	+	+				+	+	+	+	+					
RHD*DVII.1	RHD*07.01	CDe	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
RHD*DAR1.00 (weak D 4.2)	RHD*09.01.00	cDe	+	+	+	+	+	+	+		+	+					
RHD*DAR2.00,*DAR2.01	RHD*09.02.00, *09.02.01	cDe	+	+	+	+		+	+		+	+					
RHD*DAU0 - *DAU3, *DAU6 - *DAU15	RHD*10.00-*10.03, *10.06 - *10.15	cDe	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+					+
RHD*DAU4, *DAU5[n.t] , *DAU5.01[n.t]	RHD*10.04, *10.05[n.t] , *10.05.01 [n.t]	cDe	+	+	+	+		+	+	+	+	+					+
RHD*DBT1	RHD*14.01	CDe	+	+	+	+					+	+					
RHD*DBT2[n.t]	RHD*14.02[n.t]	CDe	+	+	+	+						+					
RHD*DFR1 -*DFR3, *DFR5 ◆ oder / or RHD* Ψ ◆	RHD*17.01 - *17.03, *17.03 oder / or RHD*08N.01		+	+	+		+	+	+	+	+	+					
RHD*DHMi	RHD*19	cDE	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+			
RHD*DNB	RHD*25	CDe	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+		
RHCE*ce-D(5)-ce (RH:33 (DHAR+))	RHCE*01.22	cDe					+										
RHD*CE(1-9)-D	RHD*01N.02	cDE										+					
RHD*D-CE(2-9)-D	RHD*01N.03	CDe	+	+								+					
RHD*D-CE(3-7)-D	RHD*01N.05	CDe oder / or (C)de[8]	+	+						+	+	+					
RHD*D-CE(4-7)-RHD1	RHD*01N.07	cDE	+	+	+						+	+					
RHD*D-CE(4-7)-RHD2	RHD*01N.07	cDE	+	+	+					+	+	+					
RHD*D-CE(8-9)-D		Cde	+	+	+	+	+	+	+			+					
RHD(delEx9) ◆		CDe	+	+	+	+	+	+	+	+		+					
RHD*D-CE(10) ◆		Cde	+	+	+	+	+	+	+	+	+						
RHD(Q41X)[n.t]	RHD*01N.09	Cde		+	+	+	+	+	+	+	+	+					
DCS, [DFW, DHR, DIM, DNU] [n.t]		diverse, various	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+					

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
CLINICAL CASE

Результаты секвенирования по Сэнгеру продуктов ПЦР экзонов гена RHD

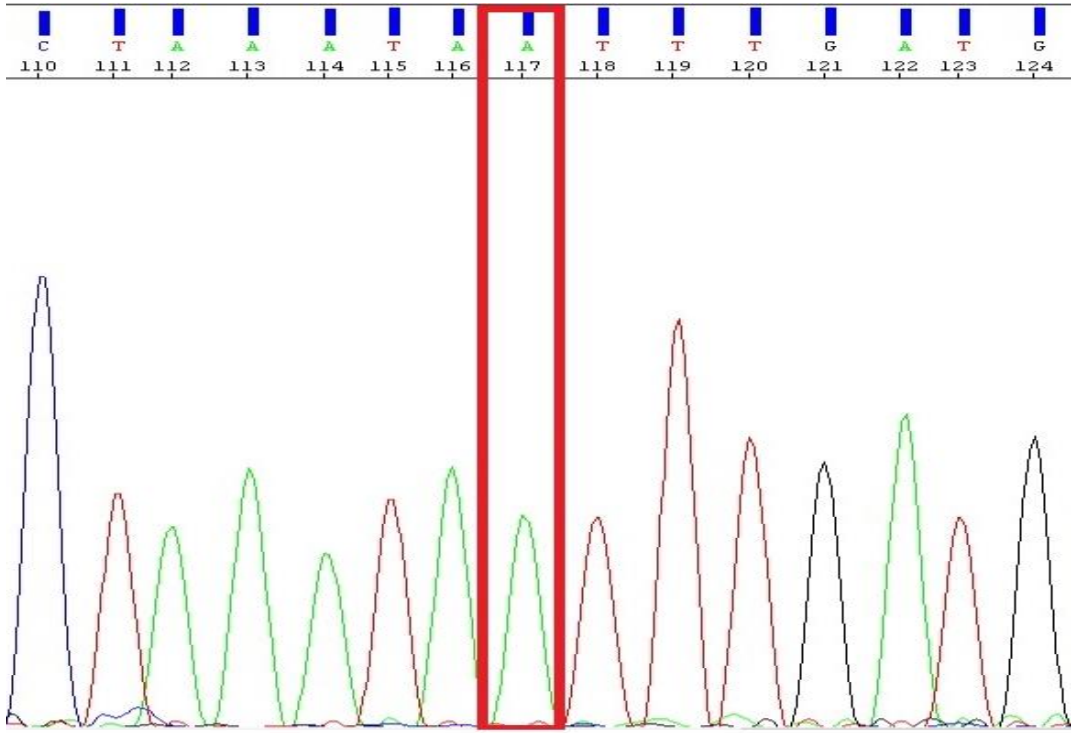
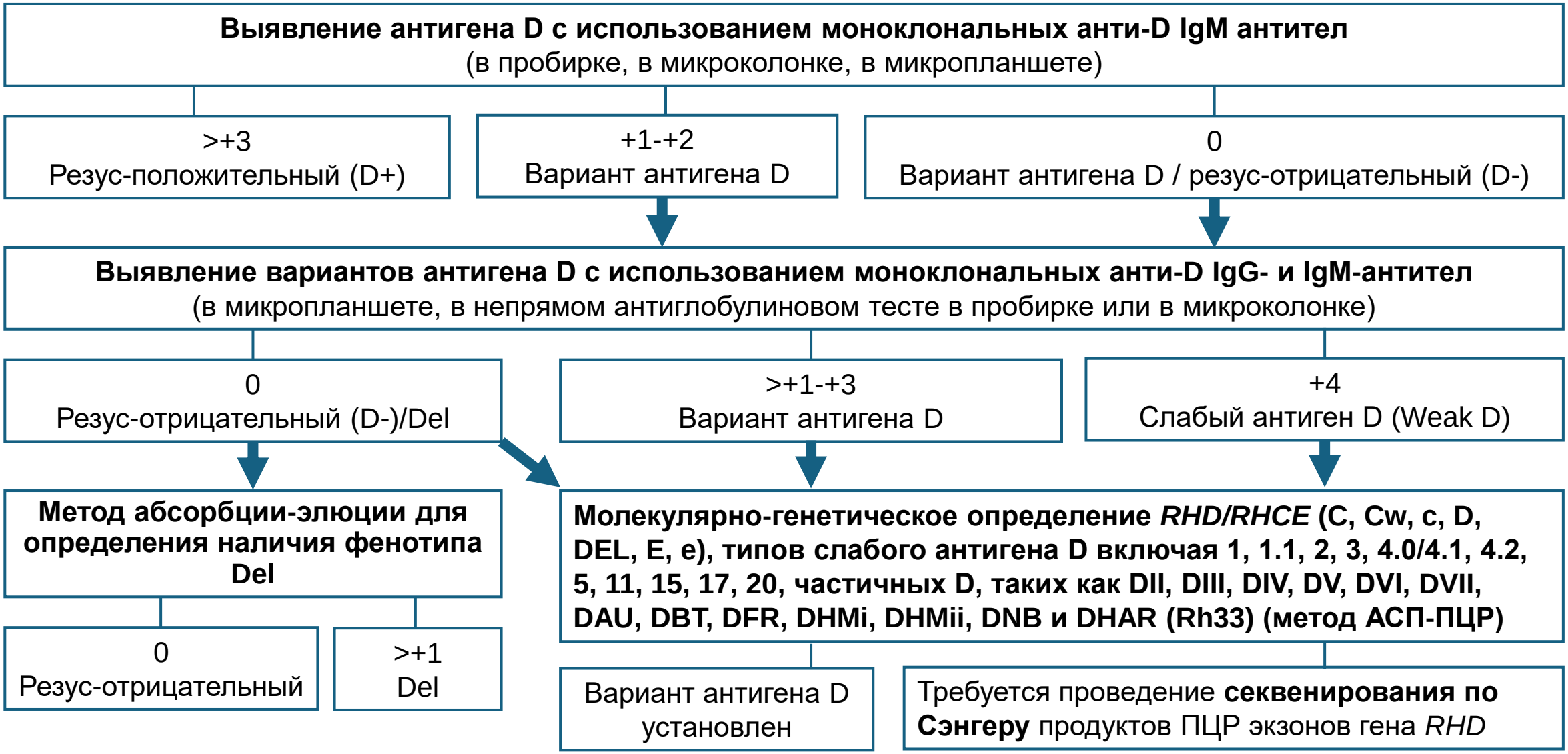


Рисунок 9. Фрагмент электрофореграммы 9-го экзона гена *RHD* с нуклеотидной заменой c.1203T>A

Вариант нуклеотидной последовательности ДНКc.1203T>A в экзоне 9 гена *RHD* (NM_016124.6), приводящий к образованию стоп-кодона Tyr401Ter (rs759513820)

Данный генетический вариант соответствует аллелю *DEL (RHD*01EL.17)*

ВНЕДРЕНИЕ ПРОТОКОЛА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВАРИАНТОВ АНТИГЕНА D У ДОНОРОВ КРОВИ



ВЫВОДЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Необходим комплексный подход при решении вопроса о наличии или отсутствии антигена D в образце донорской крови. Сочетание иммуногематологических и молекулярно-генетических методов исследования представляется целесообразным и надежным подходом для определения истинно резус-отрицательных доноров при первичной донации.
- Определение слабых вариантов антигена D (VI, VII, Del, DFR и др) имеет значение при тестировании образцов крови доноров, особенно у лиц, первично определенных D-, но C+ или E+. Внедрение единого протокола определения вариантов антигена D у доноров крови позволит стандартизировать диагностический процесс, минимизировать риски анти-D аллоиммунизации при переливании эритроцитсодержащих компонентов крови от лиц с феноипом Del резус-отрицательным реципиентам.
- Необходимо стандартизовать и внедрить на территории Российской Федерации серологический метод адсорбции-элюции для определения сверхслабой экспрессии антигена D.
- Необходимо создать на территории Российской Федерации ряд референс-лабораторий в области иммуногематологии с целью проведения консультаций по интерпретации и описанию результатов иммуногематологических и молекулярно-генетических исследований; проведения экспертных иммуногематологических и молекулярно-генетических исследований; оказания методической помощи службам крови в субъектах Российской Федерации по организации проведения иммуногематологических и молекулярно-генетических исследований; разработки и регистрации уникальных наборов мультипраймеров для типирования доноров крови и реципиентов. Достоверное определение вариантов антигена D возможно только генетическими методами.
- Создание централизованных лабораторий, применяющих методы серологии и иммуногенетики для тестирования беременных позволит исключить использование IgG анти-D в тех случаях, когда это не нужно и предотвратить аллоиммунизацию, тогда, когда она возможна.

Практические рекомендации соответствуют:

- Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации (утверждена Указом Президента Российской Федерации от 28 февраля 2024 г. № 145 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации») - переход к персонализированной, предиктивной и профилактической медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных) и использования генетических данных и технологий.
- Целям, основным задачам и приоритетным направлениям развития здравоохранения в Российской Федерации. Совершенствование оказания трансфузиологической помощи населению медицинскими организациями, осуществляющими клиническое использование донорской крови и ее компонентов, а также обеспечение производства препаратов крови в Российской Федерации (Указ Президента Российской Федерации от 08.12.2025 № 896 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2030 года»).

Правительство Москвы

МОСКОВСКАЯ МЕДИЦИНА

СОВЕТ ГЛАВНЫХ ВРАЧЕЙ ДЗМ

НИИ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОГО МЕНЕДЖМЕНТА



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ:

МОСКОВСКАЯ МЕДИЦИНА cito

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ЗДОРОВЬЕ МЕГАПОЛИСА

ВРАЧАМ МОСКОВСКАЯ МЕДИЦИНА

18+