

[DOI:10.26104/NTTIK.2023.84.71.019](https://doi.org/10.26104/NTTIK.2023.84.71.019)

Джаманкулова Ф.С., Эшалиева А.С., Таалайбекова А.Т., Кочорова Н.М.

**ИММУНОКОНФЛИКТТИК КОШ БОЙЛУУЛУКТУН
ЭТИОПАТОГЕНЕЗИНИН УЧУРДАГЫ ТЕНДЕНЦИЯЛАРЫ (адабий сереп)**

Джаманкулова Ф.С., Эшалиева А.С., Таалайбекова А.Т., Кочорова Н.М.

**СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ
ИММУНОКОНФЛИКТНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ (литературный обзор)**

F. Djamankulova, A. Eshalieva, A. Taalaibekova, N. Kochorova

**CURRENT TRENDS IN THE ETIOPATHOGENESIS
OF IMMUNOCONFLICT PREGNANCY (literature review)**

УДК: 618.3:612.017.1

Кыргыз Республикасында жаңы төрөлгөн ымыркайлардын гемолитикалык оорусу башка өлкөлөргө салыштырмалуу жогору (3,8%). Акыркы жылдары анын деңгээлинин төмөндөшү байкалган (2,6%), бирок дагы эле жогору бойдон калууда. Гемолиз, гипербилирубинемия жана өлүм сыяктуу мүмкүн болгон оор кыйынчылыктарды эске алуу менен, түйүлдүктүн же жаңы төрөлгөн ымыркайлардын гемолитикалык оорусу дагы эле кылдат изилдөөнү талап кылат. Бул серепте иммундук начар кош бойлуулук боюнча акыркы маалыматтар, анын ичинде этиологиясы жана патогенези каралат. Макалада түйүлдүктүн жана жаңы төрөлгөн ымыркайлардын гемолитикалык оорусу жөнүндө жаңы маалыматтарды ачып, бүгүнкү күнгө чейин жүргүзүлүп жаткан изилдөөлөрдүн натыйжалары берилген. Бүгүнкү күнгө чейин изилдөөлөр бул абал жөнүндө жаңы маалыматтарды берет. Түйүлдүктүн жана жаңы төрөлгөн баланын гемолитикалык оорусунун патогенези энинин жана түйүлдүктүн канынын Rh жана ABO антигендик системаларындагы шайкеш келбегендигинен улам энинин антителолорунун түйүлдүктүн эритроциттеринин бузулушу менен түшүндүрүлөт. Резустун антигендери өтө иммуногендүү, алар аз дозаларда да иммундук антителолордун пайда болушуна себеп болот.

Негизги сөздөр: резус терс кан, изосенсибилизация, гемолитикалык оору, түйүлдүк, жаңы төрөлгөн бала.

В Кыргызской Республике частота заболеваемости гемолитической болезнью новорожденных выше относительно других стран (3,8%). В динамике за последние годы наблюдается снижение ее уровня (2,6%), но все же остается высоким. Учитывая возможные тяжелые осложнения, такие как гемолиз, гипербилирубинемия и смертность, гемолитическая болезнь плода или новорожденного все еще требует пристального изучения. В данном обзоре рассматриваются последние данные по иммуно-конфликтной беременности, включая этиологию и патогенез. В статье представлены результаты проведенных исследований на сегодняшний день, открывающие новые сведения о гемолитической болезни плодов и новорожденных. Патогенез гемолитической болезни плода и новорожденного объясняется повреждением материнскими антителами эритроцитов плода вследствие несовместимости крови матери и плода по резусу и ABO антигенным системам. Резус антигены высокоиммуногенны, что могут вызвать образование иммунных антител даже в малых дозах.

Ключевые слова: резус-отрицательная кровь, изосенсибилизация, гемолитическая болезнь, плод, новорожденный.

In the Kyrgyz Republic, the incidence of hemolytic disease of newborns is higher than in other countries (3.8%). In recent years,

there has been a decrease in its level (2.6%), but still remains high. Given the possible severe complications such as hemolysis, hyperbilirubinemia and mortality, hemolytic disease of the fetus or newborn still requires close investigation. This review examines the latest data on immunocompromised pregnancy, including etiology and pathogenesis. The pathogenesis of hemolytic disease of the fetus and newborn is explained by damage to fetal red blood cells by maternal antibodies due to incompatibility of the blood of mother and fetus in the Rh and ABO antigen systems. Rhesus antigens are highly immunogenic, which can cause the formation of immune antibodies even in small doses.

Key words: rhesus negative blood, isosensitization, hemolytic disease, fetus, newborn.

Среди актуальных проблем практического акушерства одно из важнейших мест занимает проблема иммуно-конфликтной беременности. Несмотря на значительные достижения перинатальной медицины, проблема гемолитической болезни плода и новорожденного на фоне иммуно-конфликтной беременности, остается не до конца решенной [1,2]. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного имеет особое значение в изучении среди клинических форм иммунологических патологий беременности, в силу высокой частоты перинатальных осложнений. Истинная распространенность перинатальной заболеваемости и смертности, обусловленной гемолитической болезнью плода и новорожденного неизвестно [3]. Среди различных этнических групп, частота возникновения гемолитической болезни плода и новорожденного существенно различается, в зависимости от распространенности причинных антигенов эритроцитов [4]. В отдельных странах, где отсутствуют доступ к профилактике антирезус-иммуноглобулином (RhD IgG), до 50% живорожденные умирают в неонатальном периоде с неврологическими осложнениями от гемолитической болезни плода и новорожденного или с пороками развития. Мертворожденными рождаются до 14% пораженных плодов [5].

Внедрение профилактики резус-изоиммунизации в практику позволило снизить частоту гемолитической болезни плода в Великобритании (от 46 до 1,6 случаев на 100 000 родов) [6,7,8,9].

Частота возникновения резус-изоиммунизации

за последние годы в Российской Федерации еще не получила существенной тенденции к снижению [10, 11, 12]. Так, гемолитическая болезнь диагностируется приблизительно у 0,6-1% новорожденных. При этом перинатальные потери у женщин, имеющих изоиммунизацию при беременности, остаются высокими [13, 14]. В Кыргызской Республике по данным официальной статистики частота заболеваемости гемолитической болезнью новорожденных выше относительно других стран (3,8%). В динамике за последние годы наблюдается снижение ее уровня до 2,6%, но все же остается высоким.

Затраты для системы здравоохранения на меры по профилактике резус-изоиммунизации значительно меньше сравнительно с затратами на лечение плода и новорожденного гемолитической болезнью. Так, в программе преимплантационного генетического тестирования вспомогательных репродуктивных технологий, предложено информировать пациенток с резус-изоиммунизацией и гемолитической болезнью плода и/или новорожденного в анамнезе о возможности подбора и селективного переноса эмбрионов с резус-отрицательным генотипом [15]. Однако, многие группы населения не имеют доступа для определения группы и резус фактора крови, не говоря уже о таком тестировании, профилактике резус-изоиммунизации [16].

В настоящее время всемирная организация здравоохранения рекомендует проводить дородовую профилактику у несенсибилизированной резус-отрицательной крови беременных женщин с помощью анти-D-иммуноглобулином [17]. Рекомендуется с целью профилактики введение антирезус D иммуноглобулина человека резус-отрицательной беременной женщине с отрицательным уровнем антирезусных антител в 28 недель и после родов [18, 19].

Патогенез гемолитической болезни плода и новорожденного объясняется повреждением материнскими антителами эритроцитов плода вследствие несовместимости крови матери и плода по резусу и АВО антигенным системам. Резус антигены высокоиммуногенны, что могут вызвать образование иммунных антител даже в малых дозах [20].

Резус-фактор содержит целую систему антигенов:

- антиген D (Rh) – содержится в крови 85% людей;
- антиген C (Rh) – содержится в крови 70% людей;
- антиген E (Rh) – содержится в крови 30% людей.

При наличии хотя бы одного из этих антигенов на эритроцитах, человек является резус-положительным. Среди антигенов эритроцитов системы резус наиболее иммуногенными является антиген D [21].

По активности за ними следуют антигены E, C. В 95% случаях причиной тяжелого течения гемолитической болезни плода является антиген D. Если первый ребенок наследует отцовский антиген D – наследование по аутосомно-доминантному типу, обычно и происходит событие, которое приводит к смешиванию материнской и плодной крови. При этом материнский организм начинает вырабатывать анти-D-антитела, посредством процесса - аллоиммунизации, так как у нее отсутствует антиген D [22]. С точки зрения иммунологии секреция антител первоначально начинается с IgM, который не проникает через плацентарный барьер, но в последующем, в процессе переключения изотипа образуются антитела IgG. Антитела IgG обладают способностью проникать через плацентарный барьер, и чаще это происходит во время второй и последующих беременностей [23]. Тяжесть течения гемолитической болезни плода, обусловленной иммунизацией анти-D антителами колеблется. У плодов чаще (50%) встречаются легкая форма и при рождении они не нуждаются в лечении. Отечная форма наблюдается у 25% плодов, и они могут внутриутробно погибнуть. Среди живорожденных с гемолитической болезнью в 25% случаев в последующем может развиваться тяжелое течение – ядерная желтуха. У выживших детей наблюдается нейросенсорная тугоухость и различной степени тугоухости.

Иммунный ответ у беременных женщин вследствие физиологического иммунодефицита развивается очень медленно. У плода резус-фактор начинает формироваться на 7-8 неделе беременности и отчетливо обнаруживается на 10-14 неделе. У 5-6-месячных плодов агглютинабельность резус-антигенов выше, чем у взрослых. В отличие от групповых антигенов A и B, антигены системы резус нерастворимы в воде, поэтому если и переходят в жидкость в организме, то в очень незначительных количествах. Значит амниотическая жидкость не может нейтрализовать резус-антитела матери. Выработка антител происходит через 3-5 месяца и позднее от момента попадания антигенов в кровь. Иммунные антитела относятся к классу иммуноглобулинов M, G, A. Они на основании различия серологических свойств делятся на «полные» и «неполные» агглютинины. Полные агглютинины (антитела) агглютинируют эритроциты, и относятся к фракции IgM, которые обладают большими размерами. Молекулы неполных агглютининов имеют меньшие размеры, вследствие чего очень легко проникают через плацентарный барьер. В развитии гемолитической болезни плода основное значение имеют неполные антитела, относящиеся к иммуноглобулинам класса G. Тяжесть течения заболевания плода и новорожденного определяет способность антител вызывать разрушение эритроцитов.

Перенос иммуноглобулинов G до 24-х недель беременности происходит медленно и поэтому развитие гемолитической болезни у плода не выявляется. В более поздних сроках беременности уровень переноса антител повышается, и в родах уровень G антител плода становится больше уровня G антител матери. Разрушение эритроцитов плода, sensibilizirovaniy антителами происходит экстравазкулярно [24]. Иммунная система матери воспринимает антигены плода как чужеродные, и у него развивается иммунологическая память, которая может при повторном воздействии антигена вызвать секрецию большего количества антител [25]. В результате гемолитическая болезнь плода может возникнуть при последующих беременностях [26].

Вероятность развития гемолитической болезни у плода зависит от различных факторов, таких как материнская аллоиммунизация, трансплацентарный пассаж иммуноглобулинов G антител к плоду, деструкция эритроцитов плода.

Процесс выработки антител у матери к антигенам эритроцитов плода зависит от следующих моментов:

- присутствия на эритроцитах плода антигена, который отсутствует на эритроцитах матери;
- иммуногенности антигена эритроцитов плода;
- количества эритроцитов плода, попадающих в циркуляцию матери;
- оно должно быть достаточным для стимуляции иммунного ответа.

В патогенезе развития гемолитической болезни плода важная роль отводится также реакции гиперчувствительности замедленного типа, обусловленной sensibilizirovaniy T-лимфоцитов матери к антигенам плода. Возможно, основной причиной развития отечной формы гемолитической болезни плода, является гиперактивность T-клеточного иммунитета матери.

В последние десятилетия представления о патогенезе изоиммунизации позволили связать развитие заболевания и с угнетением у плода гемопоэза под влиянием антител матери [27, 28]. Гемолитическая болезнь преимущественно возникает, когда плод или новорожденный наследует антиген эритроцитов от отца, который отсутствует в эритроцитах матери. В то же время, были идентифицированы антигены эритроцитов, которые вызывают гемолитическую болезнь [29]. Материнские антитела идентифицируют и прикрепляются к антигенам эритроцитов плода и вызывают аллоиммунные процессы у плода, а в неонатальном периоде разрушение эритроцитов макрофагами селезенки.

При тяжелом течении гемолитической болезни наблюдается внутриутробная гибель плода [30].

Согласно опубликованным исследованиям, несовместимость системы ABO встречается от 15 до 25%

всех беременностей. Однако, только у 1% новорожденных развивается гемолитическая болезнь [31].

Sensibilizirovaniy редко возникает до первой беременности. За исключением несовместимости по системе ABO, поскольку большинство этих sensibilizirovaniy явлений связано с беременностью. Предыдущее воздействие антигена вызывает sensibilizirovaniy и, таким образом, активацию этого аллоиммунного ответа при последующих беременностях [32]. Поскольку иммунная система женщин группы крови O, естественным образом вырабатывает врожденные анти-A и анти-B иммуноглобулины G, гемолитическая болезнь плода по ABO системе (наиболее распространенный, но часто самый легкий тип) не требует предварительного воздействия чужеродных антител. Однако, у пациентов групп типов A и B также вырабатываются соответствующие антитела к антигенам. Поскольку эти антитела почти всегда представляют собой иммуноглобулин M и не проникают через плаценту, которыми они не обладают, обычно таковые пациенты не подвергаются риску развития гемолитической болезни плода или новорожденного [33].

Различные факторы, sensibilizirovaniy события могут привести к развитию причинных антител, то ли беременность, завершившаяся нормальными родами, также и предыдущая внезапечная беременность, выкидыш, прерывание беременности, инвазивные пренатальные диагностические процедуры, плодово-материнское кровотечение (травмы, отслойка хориона или плаценты), а также предыдущее переливание крови и препаратов крови [34,35,36].

Антиген, к которому вырабатываются антитела, часто определяет тяжесть гемолиза и патологический процесс. В настоящее время существует 360 антигенов эритроцитов, описаны и разделены на 38 систем группировок, некоторые из которых не выделены в группы [37]. Материнские антитела, которые развиваются к антигенам эритроцитов плода и проникают через плаценту, обычно очищает кровообращение новорожденного в течение 12 недель [38]. Эти антитела могут присутствовать и через 6 месяцев в незначительном количестве, без клинических проявлений гемолиза. Неонатальная гипербилирубинемия обусловлена разрушением эритроцитов и последующим выбросом билирубина. Обработка и выведение неконъюгированного билирубина происходит в печени новорожденного [39]. Тяжесть гемолиза, и гипербилирубинемии в послеродовом периоде может привести к тяжелой билирубиновой энцефалопатии [40].

В большинстве случаях гемолитической болезни плода эритропоэз увеличивается, чтобы компенсировать гемолиз [41]. При аллоиммунизации по группе крови Kell, этот процесс не происходит, поскольку антитела против Kell также подавляют эрит-

ропозз за счет разрушения клетки-предшественника и предшественника эритроцитов в костном мозге [42]. Анти-Kell антитела приводят к более ранней и более тяжелой анемии, чем многие другие аллоиммунные антитела, и считаются наиболее тяжелым типом гемолитической болезни плода после резус-фактора [43].

Мы полагаем, что знание этиологии и патогенеза иммуносенсибилизации позволит разработать инновационные меры профилактики и тем самым предупредить развитие гемолитической болезни плода или новорожденного. Знание особенностей этиопатогенеза заболевания позволяют улучшить и перинатальную тактику, что в конечном счете в значительной степени уменьшит процент неблагоприятных последствий для плода.

Литература:

1. Сидельникова В.М. Антенатальная диагностика, лечение гемолитической болезни плода при резус-изоиммунизации и меры ее профилактики // Акушерство и гинекология. - 2005. - N 5. - С. 56-60.
2. Конопляников А.Г., Павлова Н.Г. Изосерологическая несовместимость крови матери и плода. Гемолитическая болезнь плода и новорожденных. В кн.: Акушерство. Национальное руководство. 2015: С. 324-334.
3. Sandler S.G., Chen L.N., Flegel W.A. Serological weak D phenotypes: a review and guidance for interpreting the RhD blood type using the RHD genotype. *Br J Haematol* 2017; 179(1):10-9.
4. Basu S., Kaur R., Kaur G. Hemolytic disease of the fetus and newborn: current trends and perspectives. *Asian J Transfus Sci* 2011;5(1):3-7.
5. Dror Y., Chan A.K.C., Baker J.M., et al, editors. Hematology avery's neonatology, pathophysiology, and management of the newborn. Wolters Kluwer: Philadelphia; 7th edition. 2015-16.
6. Delaney M., Matthews D.C. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2015; 2015:146-51. doi:10.1182/asheducation-2015.1.146.
7. Harkness U.F., Spinnato J.A. Prevention and management of RhD isoimmunization. *Clin Perinatal.* 2004; 31(4):721-42, vi. doi: 10.1016/j.clp.2004.06.005.
8. McBain R.D., Crowther C.A., Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunization. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;(9):CD000020. doi: 10.1002/14651858.CD000020.pub3.
9. Chilcott J., Tappenden P., Lloyd Jones M., Wight J., Forman K., Wray J., Beverley C. The economics of routine antenatal anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus negative. *BJOG.* 2004;111(9):903-7. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00226.x.
10. Кулаков В.И. Новые технологии и научные приоритеты в акушерстве и гинекологии // Акушерство и гинекология. - 2002. - N 5. - С. 3-5.
11. Савельева Г.М., Конопляников А.Г., Курцер М.А. Резус-изоиммунизация. Старые проблемы. Новые решения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2005. - Т. 4, N 3. - С. 89- 93.
12. Сидельникова В.М. Антенатальная диагностика, лечение гемолитической болезни плода при резус-изоиммунизации и меры ее профилактики // Акушерство и гинекология. - 2005. - N 5. - С. 56-60.
13. Акушерство. Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.И. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 1200 с.
14. Сидельникова В.М. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного / В.М. Сидельникова, А.Г. Антонов // Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. - М.: Триада-Х, 2004. - С. 37-44).
15. Seeho S.K.M., Burton G., Leigh D., Marshall J.T., Persson J.W., Morris J.M. The role of preimplantation genetic diagnosis in the management of severe rhesus alloimmunization: first unaffected pregnancy: case report. *Hum Reprod.* 2005; 20(3): 697-701. doi:10.1093/humrep/deh6.
16. MacKenzie I.Z., Findlay J., Thompson K., et al. Compliance with routine antenatal rhesus D prophylaxis and the impact on sensitisations: observations over 14 years. *BJOG* 2006; 113(7): 839-43.;
17. Zipursky A., Bhutani V.K., Odame I. Rhesus disease: a global prevention strategy. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2(7): 536-42.).
18. Ballantyne J.W. Manual of antenatal pathology and hygiene: the fetus. *JAMA* 1902; XXXIX (13):783.
19. McBain R.D., Crowther C.A., Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;(9):CD000020. doi: 10.1002/14651858.CD000020.pub3.
20. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women. *Technology Appraisal Guidance, No. 41.* London: National Institute for Clinical Excellence; 2002
21. Gupta G.K., Balbuena-Merle R., Hendrickso J.E., Tormey K.A. Immunohematological aspects of alloimmunization and identification of alloantibodies: a focus on pregnancy and hemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfusion apheresis.* 2020; 10:102946. [PubMed] [Google Scholar].
22. Минеева Н.В., Пашкова И.А., Кробинец И.И. Значение исследования аллоантител у женщин при беременности. // Акушерство и гинекология. - 2015. - №6. - С. 67-70.
23. Гупта Г.К., Бальбуэна-Мерл Р., Хендриксо Дж.Е., Торми К.А. Иммуногематологические аспекты аллоиммунизации и выявление аллоантител: в центре внимания беременность и гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Трансфузионный аферез. 2020; 10:102946. [PubMed] [Академия Google.]
24. Алакил А.А. Гипорегенеративная анемия и другие осложнения резус-гемолитической болезни: лечить или не лечить – вот вопрос. *Пан Афр Мед Дж.* 2019; 32:134. [Бесплатная статья о PMC] [PubMed] [Google Scholar].
25. Минеева Н.В. Группа крови человека. Оновы иммуногематологии. -СПб. 2004. - С. 163-64.
26. Gupta G.K., Balbuena-Merle R., Hendrickso J.E., Tormey K.A. Immunohematological aspects of alloimmunization and identification of alloantibodies: a focus on pregnancy and hemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfusion apheresis.* 2020; 10:102946. [PubMed] [Google Scholar].
27. Ван Р., Ли Ю., Тонг Ю., Су Н. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного, вызванная IgG к группе А у матери группы В. *J Педиатр Гематол Онкол.* 2021. 43(6): С.785-е787. doi:10.1097/MPH.0000000000001948 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Pereira L. Conventional management of maternal red cell alloimmunization compared with management by Doppler assessment of middle cerebral artery peak systolic velocity / L. Pereira, T.M. Jenkins, V. Berghella // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. - Vol. 189, №4. - P. 1002-1006. doi: 10.1067/s0002-

- 9378(03)00771-3.
29. Alakil A.A. Hyporegenerative anemia and other complications of Rh hemolytic disease: to treat or not to treat - that is the question. *Pan Afr Med J* . 2019; 32:134. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
 30. Gurevich P., Erina S., Gershon S., Zusman I. The role of the fetal immune system in the pathogenesis of RhD-hemolytic disease of-newborns / P.Gurevich et al. // *Hum. Antibodies*. 1997. - Vol. 8, №2. - P. 76-89. 30
 31. Moise K.J. Hemolytic disease of the fetus and newborn. *Clin Adv Hematol Oncol* 2013;11(10):664-6.
 32. Куриан Р. Изучить распространенность несовместимости АВО у матерей с группой крови О и оценку подклассов IgG (IgG1 и IgG3) у них и ее корреляцию с возникновением и тяжестью гемолитической болезни новорожденных по АВО (АВО-HDN) в третичном возрасте. Центр здравоохранения в Южной Индии [Докт. диссерт.]. Веллор: Христианский медицинский колледж; 2020 [Академика Google].
 33. Dror Y., Chan A.K.C., Baker J.M., et al, editors. *Hematology avery's neonatology, pathophysiology, and management of the newborn*. Wolters Kluwer: Philadelphia; 7th edition. 2015-16. P. 3-11.
 34. Kumpel В.М. On the immunologic basis of Rh immune globulin (anti-D) prophylaxis. *Transfusion* 2006;46(9):1652-6.
 35. Мамедалиева Н.М., Шарипбаева Н.Т., Данияров Н.Н., Джиджилава Г.М. Акушерские и перинатальные исходы резус-конфликтной беременности. / *Вестник КазНМУ*. 2015. №1. с.18-21.
 36. Акорсу Э.Э., Акуайе Дж.К., Беннех А.А., Оппонг С.А., Олайеми Э. Фетоматеринское кровотечение среди беременных женщин в Аккре, Гана. *Int J Gynecol Obstet*. 2019 год; 146 (3): 333-338. doi: 10.1002/ijgo. 12890 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
 37. Zipursky A., Israels L.G. The pathogenesis and prevention of Rh immunization. *Rhesus Haemolytic Disease* 1967; 253-66. https://doi.org/10.1007/978-94-011-6138-1_40.
 38. International society of blood transfusion. Available at: <https://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology>. Accessed August 31, 2020).
 39. Ross M.E., Waldron P.E., Cashore W.J, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn. In: de Alacon P.A., Werner E.J., Christensen R.D., editors. *Neonatal hematology: pathogenesis, diagnosis, and management of hematologic problems*. 2nd edition. Cambridge (United Kingdom): Cambridge University Press; 2013.
 40. Mitchell S., James A. Severe late anemia of hemolytic disease of the newborn. *Paediatr Child Health* 1999;4(3):201-3.
 41. Leung A.K., Sauve R.S. Breastfeeding and breast milk jaundice. *J R Soc Health* 1989;109(6):213-7.
 42. Gourley G.R. Bilirubin metabolism and kernicterus. *Adv Pediatr* 1997;44: 173-229.
 43. Vaughan A.U. Warwick J.I., Letsky R. et al. Erythropoietic suppression in fetal anemia because of Kell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(1):247.
 44. M. de Haas Thurik F.F., Koelewijn J.M, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sang* 2015;109(2):99-113).