https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-198-210

CC BY 4.0

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И ПРЕДИКТОРЫ НЕОНАТАЛЬНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Хаспекова С. Г.[1,*], Шустова О. Н.[1], Головкина Л. Л.[2], Мазуров А. В.[1]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, Москва, Россия
[2] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Неонатальная тромбоцитопения представляет собой серьезную клиническую проблему в связи с возможным развитием опасных кровотечений у плода и новорожденного.
Цель обзора — рассмотреть патогенез, методы лабораторной диагностики, маркеры и предикторы неонатальной иммунной тромбоцитопении (НАИТ).
Основные сведения. НАИТ развивается вследствие несовместимости матери и плода по аллоантигенам тромбоцитов (HPA, Human Platelet Alloantigens). Мать вырабатывает аллоантитела против аллоантигена, отсутствующего на ее тромбоцитах, но экспрессированного на тромбоцитах плода и отца. Антитела проникают в кровоток плода и вызывают разрушение тромбоцитов плода/новорожденного. Неонатальная трансиммунная тромбоцитопения (НТИТ) диагностируется у части новорожденных (20–40 %) от матерей с иммунной тромбоцитопенической пурпурой (ИТП). В этом случае на тромбоциты плода/новорожденного воздействуют аутоантитела матери с ИТП. Для диагностики неонатальной иммунной тромбоцитопении применяют следующие методы: измерение тромбоцит-ассоциированных иммуноглобулинов G (TA-IgG), определение антитромбоцитарных циркулирующих (сывороточных) антител (цАТ), идентификация антигенов-мишеней цАТ. При НАИТ у матери отсутствует тромбоцитопения и повышение TA-IgG, но определяются цАТ, реагирующие с тромбоцитами отца, несущими конфликтный HPA аллоантиген. У новорожденных наблюдается тромбоцитопения и повышение TA-IgG. Аллоиммунный конфликт подтверждают генотипированием HPA аллоантигенов матери и ребенка и/или определением специфичности цАТ, используя аллоантигены HPA-типированных доноров. В российской популяции наиболее частыми причинами НАИТ являются конфликты по HPA-1a, HPA-1b (33 и 33 % соответственно) и HPA-15a/b аллоантигенам (25 %). При НТИТ у матери с ИТП снижено содержание тромбоцитов и повышены TA-IgG, а у ребенка на фоне тромбоцитопении отмечается подъем TA-IgG. Предиктором НТИТ является наличие у беременных с ИТП антитромбоцитарных цАТ.

Ключевые слова: тромбоциты, неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения, неонатальная трансиммунная тромбоцитопения, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, антитромбоцитарные антитела, аллоантигены тромбоцитов человека
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: работа была поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 16-04-00816).
Для цитирования: Хаспекова С.Г., Шустова О.Н., Головкина Л.Л., Мазуров А.В. Диагностические маркеры и предикторы неонатальной иммунной тромбоцитопении. Гематология и трансфузиология. 2019; 64(2):198–210. https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-198-210

DIAGNOSTIC MARKERS AND PREDICTORS OF NEONATAL IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

Khaspekova S. G.[1, *], Shustova O. N.[1], Golovkina L. L.[2], Mazurov A. V.[1]

[1]National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Healthcare Russian Federation, Moscow, Russian Federation, 121552, Moscow, Russian Federation
[2] National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Neonatal thrombocytopenia presents a serious clinical problem, due to the possible development of dangerous bleeding in the fetus and the newborn.
Aim. To elucidate pathogenesis, methods of laboratory diagnostics as well as markers and predictors of neonatal immune thrombocytopenia (NAIT).
General findings. NAIT develops due to a mismatch between the mother and the fetus in terms of platelet alloantigens (HPA, Human Platelet Alloantigens). The mother produces alloantibodies against alloantigen, absent on her platelets, but expressed on the platelets of the fetus and the father. Antibodies enter the bloodstream of the fetus, thus causing destruction of the platelets of the fetus/newborn. Neonatal transimmune thrombocytopenia (NTIT) is diagnosed in some newborns (20–40%) from mothers with immune thrombocytopenic purpura (ITP). In this case, the platelets of the fetus/newborn are affected by ITP maternal autoantibodies. The following methods are used to diagnose neonatal immune thrombocytopenia: measurement of platelet-associated immunoglobulins G (TA-IgG); determination of antiplatelet circulating (serum) antibodies (cAB); identification of cAB antigens. In the case of NAIT, the mother has neither thrombocytopenia nor an increase in TA-IgG; however, cABs are detected that react with the father's platelets carrying conflicting HPA alloantigen. In newborns, thrombocytopenia and increased TA-IgG are observed. Alloimmune conflict is confirmed by genotyping HPA of maternal and child alloantigens, and/or by determining the specificity of cABs using alloantigens of HPA-typed donors. In the Russian population, the most common causes of NAIT are conflicts with respect to HPA-1a, HPA-1b (33 % and 33%, respectively) and HPA-15a/b (25%) conflicts. In the case of NTIT, ITP mothers demonstrate reduced platelet count and increased TA-IgG, and thrombocytopenic newborns shows increased TA-IgG. The predictor of NTIT is the presence of antiplatelet cAB in pregnant women with ITP.

Keywords: platelets, neonatal alloimmune thrombocytopenia, neonatal transimmune thrombocytopenia, immune thrombocytopenic purpura, antiplatelet antibodies, human platelet alloantigens
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure: this work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant No. 16-04-00816).
For citation: Khaspekova S.G., Shustova O.N., Golovkina L.L., Mazurov A. V. Diagnostic markers and predictors of neonatal immune thrombocytopenia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2019; 64(2):198–210 (in Russian). https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-198-210

Тромбоцитопения является одной из наиболее распространенных причин повышенной кровоточивости у взрослых и детей. В норме количество тромбоцитов в крови составляет 150–450×10^9/л. Эти значения могут несколько различаться в зависимости от пола и возраста. Формально тромбоцитопенией принято считать уменьшение количества тромбоцитов ниже 150×10^9/л. Однако в клинической практике обследование больных начинают при количестве тромбоцитов ниже 100×10^9/л. Снижение количества тромбоцитов ниже 50×10^9/л может вызывать развитие умеренного геморрагического синдрома. Количество тромбоцитов ниже 20×10^9/л из-за риска опасных кровотечений является показанием для госпитализации больного [1–3].

Неонатальная тромбоцитопения представляет собой серьезную клиническую проблему в связи с возможным развитием опасных кровотечений у плода и новорожденного. Эта патология диагностируется у 1–5 % новорожденных. Причины неонатальной тромбоцитопении чаще имеют неиммунный характер: инфекции, аплазия костного мозга, лейкоз, наследственные заболевания и некоторые другие патологические состояния. Однако уменьшение количества тромбоцитов у плода и новорожденных может иметь и иммунную этиологию. Неонатальная иммунная тромбоцитопения развивается вследствие проникновения через плацентарный барьер в кровоток плода антитромбоцитарных антител (IgG типа), вырабатывающихся в организме матери. Антитела вызывают тромбоцитопению у плода, которая сохраняется и у новорожденного в течение нескольких недель после родов. Наиболее опасным осложнением являются внутричерепные кровоизлияния, которые могут привести к гибели ребенка [4, 5].

Неонатальные иммунные тромбоцитопении в зависимости от природы антитромбоцитарных антител можно разделить на две группы: аллоиммунная и трансиммунная тромбоцитопении. Неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения (НАИТ) является следствием конфликта матери и плода по аллоантигенам (варианты одного антигена) тромбоцитов (HPA, Human Platelet Alloantigens, аллоантигены тромбоцитов человека). В организме матери вырабатываются аллоантитела против аллоантигена, отсутствующего на ее тромбоцитах, но экспрессированного на тромбоцитах плода и отца ребенка. Антитела проникают в кровоток плода и вызывают разрушение тромбоцитов плода и новорожденного [4–7]. Неонатальная трансиммунная (аутоиммунная) тромбоцитопения (НТИТ) диагностируется у части новорожденных (20–40 %) от матерей с иммунной тромбоцитопенической пурпурой (ИТП). Это заболевание развивается в результате проникновения в кровоток плода/новорожденного антитромбоцитарных аутоантител от матери с ИТП [4, 5].

1. Иммунологические методы диагностики неонатальной иммунной тромбоцитопении

Для диагностики неонатальной иммунной тромбоцитопении применяют те же иммунологические методы, что и для диагностики ИТП [8]: (1) измерение тромбоцит-ассоциированных иммуноглобулинов класса G (TA-IgG), (2) определение антитромбоцитарных циркулирующих (сывороточных) антител (цАТ), (3) идентификация антигенов-мишеней цАТ. Описание этих методов представлено на рисунке 1. Тромбоцит-ассоциированные IgG измеряются на поверхности отмытых от плазмы тромбоцитов матери и ребенка по уровню связывания антител против иммуноглобулинов человека. Можно использовать антитела, меченные радиоактивным изотопом ^{125}I (метод радиоиммунного анализа, РИА) [9, 10], однако в настоящее время чаще для этих целей используют флуоресцентно меченные вторые антитела и метод проточной цитофлуориметрии [8]. Повышение TA-IgG не считается высокоспецифичным показателем, однако отсутствие подъема TA-IgG может служить критерием исключения иммунной природы тромбоцитопении [8]. Циркулирующие антитела в сыворотке матери определяют по их реакции с тромбоцитами отца или донора при диагностике НАИТ и НТИТ соответственно. Для этих целей может применяться метод иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием в качестве мишени адгезированных на пластике тромбоцитов [9, 10]. Связывание цАТ с тромбоцитами регистрируется с помощью вторых антител против иммуноглобулинов человека, меченных пероксидазой. Тест на определение антитромбоцитарных антител также может проводиться с помощью проточной цитофлуориметрии [8], однако с помощью ИФА можно одновременно анализировать большее количество образцов сыворотки и в разных титрах (более 90 проб в одном планшете для ИФА). Для определения антигенов цАТ обычно используют метод MAIPA (Monoclonal Antibody Immobolized Platelet Antigens, иммобилизованные с помощью моноклональных антител (моноАТ) антигены тромбоцитов) [8, 10]. Из лизата тромбоцитов с помощью предварительно сорбированных на поверхности пластика моноАТ иммобилизуют отдельные антигены, затем добавляют к ним сыворотку матери и регистрируют связывание цАТ с иммобилизованными антигенами методом ИФА. Обычно анализируют связывание цАТ с главными антигенами тромбоцитов, гликопротеинами (ГП) IIb–IIIa и ГП Ib.

2. Неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения (НАИТ)

НАИТ является следствием выработки в организме матери аллоантител против аллоантигенов плода/новорожденного и отца ребенка, отсутствующих на ее собственных тромбоцитах. Так как такие аллоантитела не реагируют с тромбоцитами матери, тромбоцитопении у матерей не регистрируется. Частота НАИТ составляет 1 случай на 2–3 тысячи новорожденных. При умеренной тромбоцитопении это заболевание может не диагностироваться. Характерной особенностью НАИТ является то, что она может развиваться уже при первой беременности. Наиболее опасное осложнение этой патологии — внутричерепные кровоизлияния, частота которых может достигать 15–20 % [4–7].

Причиной возникновения НАИТ является несовместимость матери и ребенка по аллоантигенам системы HPA. Бóльшая часть этих аллоантигенов локализована в мембранных белках поверхности тромбоцитов — ГП IIb–IIIa (CD61/CD41), ГП Ib (CD42b), ГП Ia (CD49b), CD109. HPA аллоантигены, как правило, имеют два

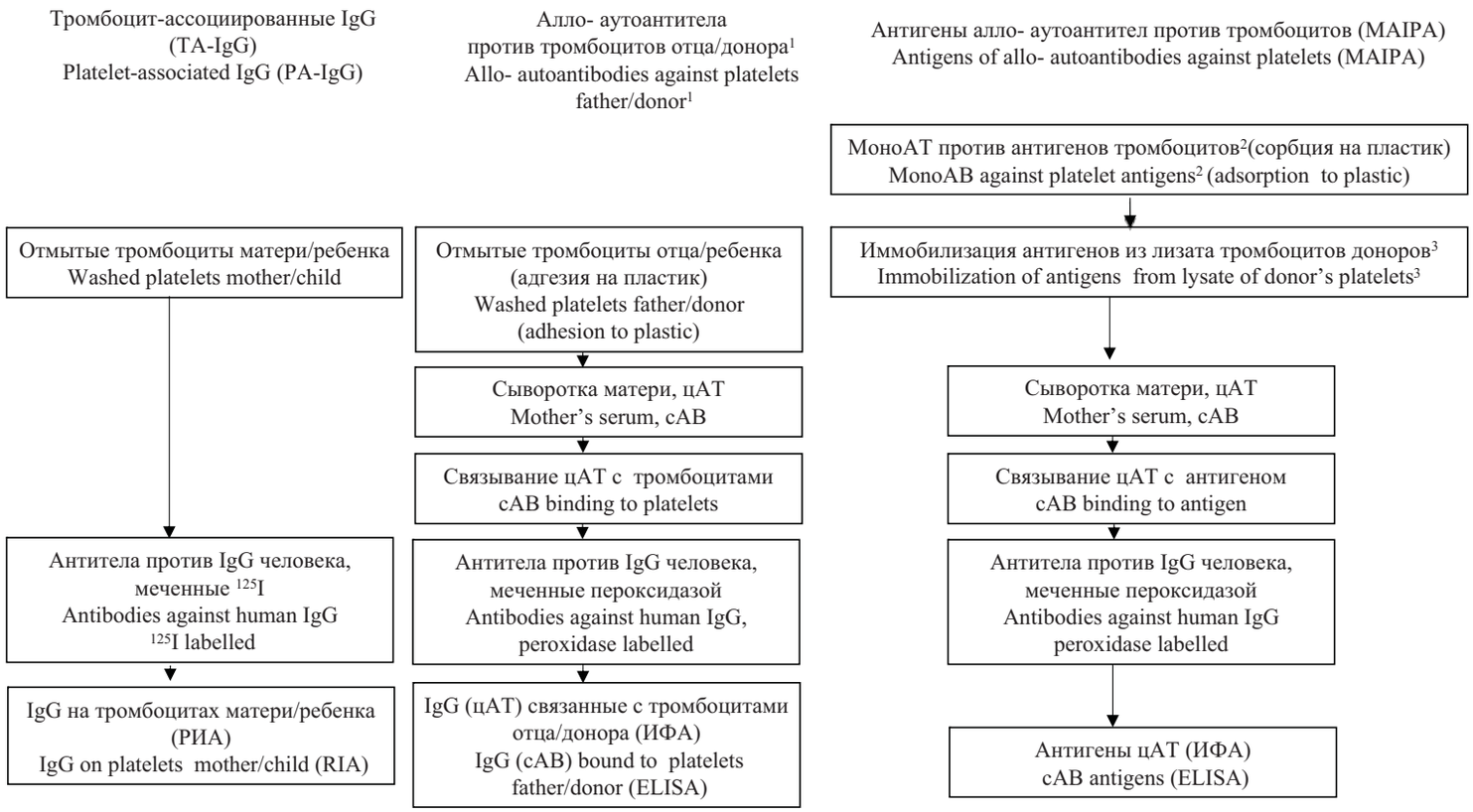

Рисунок. 1. Методы анализа алло- и аутоантител против тромбоцитов при исследовании неонатальных иммунных тромбоцитопений. Определение тромбоцит-ассоциированных IgG (TA-IgG), алло- и аутоантител против тромбоцитов отца и донора, антигенов алло- и аутоантител против тромбоцитов (MAIPA, Monoclonal Antibody Immobolized Platelet Antigens, иммобилизованные с помощью моноклональных антител антигены тромбоцитов). [1] Циркулирующие антитела (цАТ) в сыворотке матери против тромбоцитов отца определяют при исследовании НАИТ, а против тромбоцитов донора — при исследовании НТИТ. [2] Обычно используют моноклональные антитела (моноАТ) против главных тромбоцитарных антигенов ГП IIb–IIIa и ГП Ib. [3] При исследовании НАИТ используют тромбоциты доноров, типированных по основным HPA аллоантигенам, а при исследовании НТИТ — тромбоциты от любого здорового донора

Figure. 1. *Analysis of antiplatelet allo- and autoantibodies in studies of neonatal immune thrombocytopenias. Detection of platelet-associated IgG (PA-IgG), allo- and autoantibodies against platelets of father and donor, antigens of allo- and autoantibodies against platelets (MAIPA, Monoclonal Antibody Immobolized Platelet Antigens). [1] Circulating antibodies (cAB) in maternal serum against father's platelets are detected in NAIT studies, and against dono's platelets in NTIT studies. [2] Monoclonal antibodies (monoAB) against major platelet antigens, glycoproteins (GP) IIb-IIIa and GP Ib are usually used. [3] Platelets from donors typed for major HPA are used in NAIT studies, and platelets from any healthy donor in NTIT studies*

аллеля — «a» и «b». Полиморфизмы (аллельные варианты) HPA обычно обусловлены однонуклеотидной заменой в ДНК гена, что приводит к замене одной аминокислоты в молекуле соответствующего белка/антигена. При развитии НАИТ организм матери вырабатывает антитела против HPA варианта, отсутствующего на ее тромбоцитах, но представленного на тромбоцитах плода и отца (от которого этот вариант наследуется ребенком). [4–7, 11, 12]. В таблице 1 приведены основные варианты HPA аллоантигенов и частота их встречаемости в российской популяции [13]. Известно, что для европейских популяций характерны приблизительно те же частоты полиморфизмов HPA [8, 11].

В семьях, имеющих детей с НАИТ, зарегистрированы полиморфизмы более 30 HPA аллоантигенов [11, 12]. Однако наиболее частой причиной НАИТ (до 70–80 % случаев) в европейских популяциях является несовместимость по аллоантигену HPA-1 (или PL^A согласно тривиальной номенклатуре). Этот антиген представлен на мембране тромбоцитов двумя аллельными формами — HPA-1a и HPA-1b, отличающимися друг от друга одной аминокислотой. В ГП IIIa происходит замена лейцина (HPA-1a) на пролин (HPA-1b) в 33 положении аминокислотной последовательности, которая является результатом однонуклеотидной замены 1565T/C в гене этого белка. В подавляющем большинстве случаев происходит иммунизация матери, гомозиготной по более редкому аллоантигену HPA1-b (частота встречаемости гомозиготного генотипа HPA-1b/b — 1–2 %), аллоантигеном HPA-1a, присутствующим на тромбоцитах плода. HPA-5 конфликты являются второй по частоте причиной НАИТ в европейских популяциях. Однако они встречаются существенно реже, чем HPA-1 конфликты, — приблизительно в 10–15 % НАИТ. Известно также, что, в отличие от европейских популяций, в Азии НАИТ главным образом развивается вследствие несовместимости по HPA-4 и HPA-5 аллоантигенам [4–7, 11, 12].

Основой диагностики НАИТ является выявление аллоантител в крови матери и определение молеку-

Таблица 1. Характеристика основных HPA (Human Platelet Alloantigen) аллоантигенов и частота их встречаемости в российской популяции[1]
Table 1. *Characteristics of the main HPA (Human Platelet Alloantigen) alloantigens and their frequencies in the Russian population*[1]

HPA Аллоантиген *HPA Alloantigen*	Белок (антиген) *Protein (antigen)*	Количество копий антигена на 1 тромбоцит[2] *Antigen copy number per 1 platelet*[2]	Различия аллоантигенов (аминокислоты) *Differences In alloantigens (amino acids)*	Частота в российской популяции, % *Frequency in the Russian population, %*
HPA-1a **HPA-1b**	ГП IIIa (CD61)	40 000–50 000	Leu33 Pro33	95 27
HPA-2a **HPA-2b**	ГП Ib (CD42b)	20 000–25 000	Thr145 Met145	98 24
HPA-3a **HPA-3b**	ГП IIb (CD41)	40 000–50 000	Ile843 Ser843	80 71
HPA-4a **HPA-4b**	ГП IIIa (CD61)	40 000–50 000	Arg143 Gln143	100 0
HPA-5a **HPA-5b**	ГП Ia (CD49b)	2000–4000	Glu505 Lys505	99 18
HPA-15a **HPA-15b**	CD109	1000–2000	Thr140 Ile140	75 75

Примечание. [1] Обследованные лица идентифицировали себя как русские. [2] По количеству связывающихся с тромбоцитами специфических моноАТ. Данные по частотам HPA аллоантигенов из работы Л.Л. Головкиной и соавт. [13].
Note.[1]Tested subjects identified themselves as russians. [2]According to the number of specifica monoAB bound to platelets. Data on HPA frequency from Golovkina et al. [13].

лярной природы аллоиммунного конфликта. Клинически необходимо исключить возможные неиммунные причины тромбоцитопении (инфекция, аплазия костного мозга, лейкоз и др.). Характерным признаком НАИТ является отсутствие тромбоцитопении у матери при наличии тромбоцитопении у ребенка. Однако у беременных женщин может наблюдаться некоторое уменьшение количества тромбоцитов, особенно на поздних сроках беременности [14]. В связи с этим для исключения диагноза ИТП у матери и, соответственно НТИТ у новорожденного, нужно продемонстрировать у нее отсутствие подъема TA-IgG. Несмотря на нормальный уровень TA-IgG у матери, у новорожденного с НАИТ, вследствие сорбции материнских аллоантител, TA-IgG должны быть повышены. У ребенка определение этого показателя необходимо проводить до начала возможной терапии внутривенными иммуноглобулинами, т. к. введение в кровоток больших количеств иммуноглобулинов может влиять на определение TA-IgG. Для установления диагноза НАИТ необходимо продемонстрировать наличие у матери цАТ, реагирующих с тромбоцитами отца, несущих конфликтный HPA аллоантиген, присутствующий и на тромбоцитах ребенка. Тромбоциты новорожденного в этом случае не используются, т.к. крайне сложно получить у новорожденного необходимое количество крови, и на поверхности тромбоцитов новорожденного уже присутствуют эндогенные аллоантитела, которые могут препятствовать связыванию добавляемых к ним аллоантител из сыворотки матери. На рисунке 2А представлены кривые связывания цАТ из сыворотки матери ребенка с НАИТ с тромбоцитами отца [9]. В данном случае концентрация цАТ в тестируемой материнской сыворотке была очень высока — положительная реакция с тромбоцитами отца регистрировалась даже при титре 64. Проведенный генетический анализ показал, что мать является гомозиготной носительницей редкого HPA-1b аллеля, а отец и ребенок — носителями HPA-1a аллеля. Таким образом, иммунный конфликт был обусловлен несовместимостью именно по HPA-1a аллоантигену, против которого и вырабатывались материнские аллоантитела.

После выявления цАТ в сыворотке матери, реагирующих с тромбоцитами отца, для окончательной верификации диагноза НАИТ определяют молекулярную природу иммунного конфликта с помощью генетических или антиген-специфических иммунологических методов.

Генотипирование HPA матери, ребенка и отца (генотипирование отца не является обязательным для установления природы несовместимости) обычно проводят с помощью ПЦР, используя соответствующие коммерческие наборы. С.Г. Хаспековой и соавт. [9] был проведен анализ аллельных полиморфизмов HPA-1, -2, -3, -4, -5 и -15 в 28 семьях, в которых у новорожденных была диагностирована НАИТ. Родители в этих семьях относили себя к русским (большинство) или к другим европейским популяциям Российской Федерации. Во всех случаях отмечалось снижение тромбоцитов у новорожденного менее 100×10^9/л и повышенный уровень TA-IgG. У матерей эти показатели соответствовали норме. Однако у всех матерей было зарегистрировано наличие в сыворотке цАТ, реагирующих с тромбоцитами отца. На основании этих данных была диагностирована НАИТ. В результате генотипирования несовместимость по HPA была идентифицирована в 24 из 28 семей. В остальных четырех семьях генотипирование не выявило конфликтных

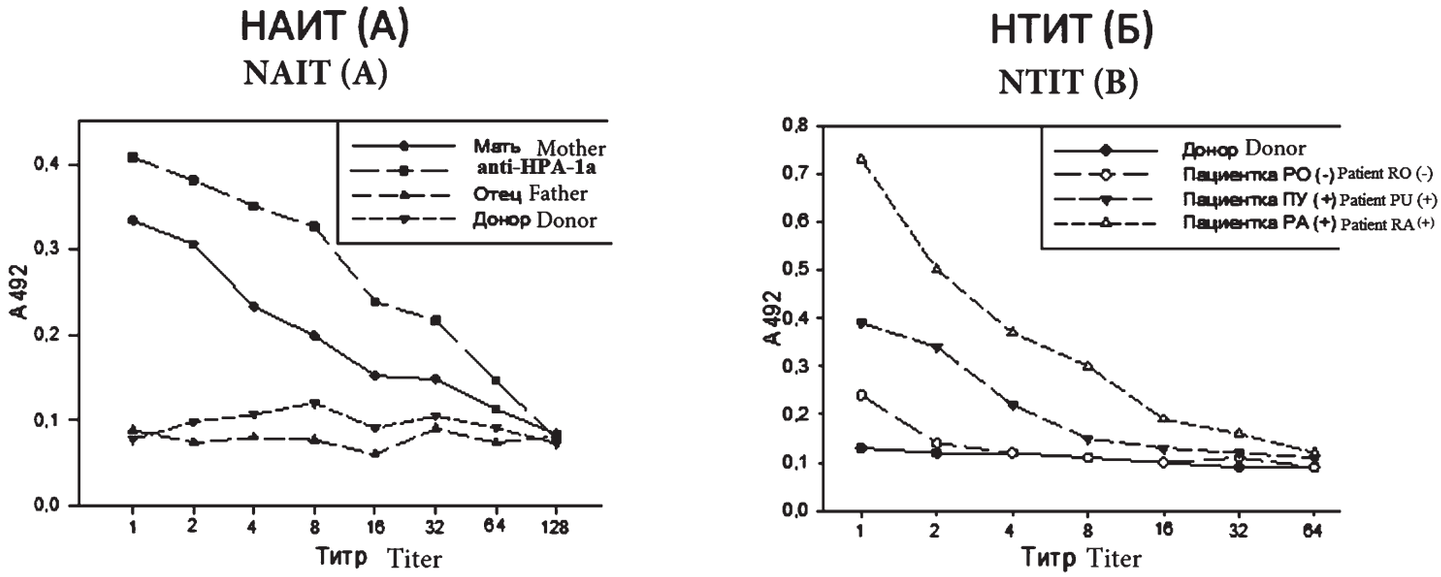

Рисунок 2. Определение антитромбоцитарных циркулирующих антител (цАТ) у матерей, родивших детей с неонатальной иммунной тромбоцитопенией. ИФА с использованием в качестве мишени для цАТ адгезированных на пластике тромбоцитов.

НАИТ (А). Связывание цАТ матери ребенка с НАИТ с тромбоцитами отца. Мать с HPA-1b/1b, отец с HPA-1a/1a и ребенок с HPA-1a/1b генотипами. К тромбоцитам отца добавляли в различных титрах (разведениях) сыворотку матери (Мать, ●), ранее охарактеризованную анти-HPA-1a сыворотку (Анти-HPA-1a, ■) (положительный контроль), сыворотку отца (Отец, ▲) и сыворотку донора (Донор, ▼) (отрицательные контроли). Сыворотка матери содержит в высокой концентрации (титр 64) аллоантитела против HPA-1a аллоантигена, экспрессированного на тестированных тромбоцитах отца и, соответственно, ребенка. Данные из работы Хаспековой и соавт. [9].

НТИТ (Б). Связывание цАТ беременных с ИТП (пациентки) с тромбоцитами донора. К тромбоцитам донора добавляли в различных титрах (разведениях) сыворотку донора (Донор, ●) (отрицательный контроль), сыворотку матери с ИТП, родившей ребенка без НТИТ (Пациентка РО (-), ○, титр цАТ < 2) и сыворотки матерей с ИТП, родивших детей с НТИТ (Пациентка ПУ (+), ▼, титр цАТ – 4) (Пациентка РА (+), Δ, титр цАТ — 16). Положительными считали ответы при не менее чем двукратном превышении значений А492 в неразведенных (титр 1) сыворотках матерей и при первом двукратном разведении (титр 2) в сравнении с контрольной сывороткой донора. Данные из работы Khaspekova и соавт [10]

Figure 2. *Detection of antiplatelet circulating antibodies (cAB) in mothers giving birth to babies with neonatal immune thrombocytopenia. ELISA with platelets adherent to plastic as a target for cAB.*

NAIT (A). Binding of cAB from mother of NAIT baby with father's platelets. Mother with HPA-1b/1b, father with HPA-1a/1a and baby with HPA-1a/1b genotypes. Sera at different titers (dilutions) were added to father's platelets. Mother's serum (Mother, ●), previously characterized anti-HPA-1 serum (Anti-HPA-1a, ■) (positive control), father's serum (Father, ▲) and donor's serum (Donor, ▼) (negative control). Maternal serum contain at high concentration (titer 64) alloantibodies against HPA-1a expressed on tested father's platelets and on baby's platelets respectively. Data from Khaspekova et al. [9].

NTIT (B). Binding of cAB from pregnant women with ITP (patients) with donor's platelets. Sera at different titers (dilutions) were added to donor's platelets. Donor's serum (Donor, ●) (negative control), serum of mother with ITP giving birth to baby without NTIT (Patient RO (-), ○, cAB titer < 2) and sera of mothers with ITP giving birth to babies with NTIT (Patient PU (+), ▼, cAB titer — 4), (Patient RA (+), Δ, cAB titer — 16). Responses were considered as positive at not less than two times increase of A492 value in not diluted (titer 1) maternal serum and at first double dilution (titer 2) in comparison with control donor's serum. Data from Khaspekova et al. [10]

аллоантигенов, что, по-видимому, указывает на наличие несовместимости по другим, не тестированным в работе аллоантигенам. Результаты генотипирования представлены в таблице 2. В 16 из 24 семей (67 %) была выявлена несовместимость по HPA-1, при этом количество конфликтов по HPA-1a и HPA-1b было одинаковым, каждый из них был идентифицирован в 8 семьях (33,5 %). В некоторых случаях конфликты по HPA-1 сочетались с другими возможными несовместимостями. В одной семье был идентифицирован изолированный конфликт по HPA-3 и в одной по HPA-5 аллоантигенам. В 6 семьях (25 %) были выявлены конфликты по HPA-15 аллоантигену. Таким образом, в отличие от европейских популяций, в которых наиболее часто встречаются несовместимости по HPA-1a (70–80 %), а второе место занимают несовместимости по HPA-5 (15–20 %) (см. выше), в обследованных российских семьях было зарегистрировано одинаково высокое количество HPA-1a и HPA-1b несовместимостей (по 33,5 %), а вторыми по частоте были несовместимости по HPA-15 (25 %).

Распределение основных HPA полиморфизмов в российской популяции (таблица 1) [13] не отличается от других европейских популяций [8, 11], и поэтому единственное возможное объяснение столь большого вклада HPA-1b и HPA-15 конфликтов в развитие НАИТ в России — это более высокая вероятность аллоиммунизации матерей по этим аллоантигенам. Это явление, возможно, обусловлено особенностями распределения в российской популяции HLA антигенов, участвующих в презентации HPA-1b и HPA-15. В частности, в соответствии с этим предположением у доноров русского происхождения зарегистрирована высокая частота HLA гаплотипов *HLA-DRB1*07:01,-DQB1*02* [15], наличие которых ассоциировано с продукцией анти-HPA-1b аллоантител у HPA-1a/a пациентов, которым проводились множественные переливания тромбоцитов [16].

Таблица 2. Конфликты по HPA аллоантигенам при НАИТ в российской популяции
Table 2. *HPA conflicts in NAIT in Russian population*

Конфликтный аллоантиген *Conflict alloantigen*	[1]*n* (%)	Титры аллоантител в сыворотке матери (против тромбоцитов отца) *Maternal serum titers of alloantibodies (against father's platelets)*
HPA-1a **HPA-1a + HPA-2b** **HPA-1a + HPA-3b**	8 (33,5)[2] 1 1	1/16–1/64 1/32 1/32
HPA-1b **HPA1b + HPA-5a**	8 (33,5)[2] 2	1/16–1/64 1/16; 1/64
HPA-3b	1 (4)[3]	1/16
HPA-5b	1 (4)[3]	1/16
HPA-15a	3 (12,5)[3]	1/4; 1/4;1/8
HPA-15b	3 (12,5)[3]	1/4; 1/8; 1/8

Примечание. [1] Из 24 зарегистрированных HPA конфликтов после генотипирования HPA-1, -2, -3, 4, -5, -15 в 28 семьях, имеющих детей с НАИТ. [2] В том числе комбинированные несовместимости HPA-1a + HPA-2b, HPA-3b и HPA-1b + HPA-5a. [3] Изолированные несовместимости по одному аллоантигену. Данные из работы С.Г. Хаспековой и соавт. [9].

Note.[1] Out of 24 registered HPA conflicts after genotyping for HPA-1,-2, -3, 4, -5, -15 in 28 families, having babies with NAIT. [2] Including combined incompatibilities HPA-1a + HPA-2b, HPA-3b and HPA-1b + HPA-5a. [3]Isolaed incompatibilities for one alloantigen. Data from Khaspekova et al. [9].

Титры цАТ несколько различаются при конфликтах по разным HPA аллоантигенам [9]. Наиболее высокие титры были зарегистрированы при HPA-1, а наиболее низкие — при HPA-15 конфликтах (таблица 2). По-видимому, низкие титры анти-HPA-15 аллоантител объясняются существенно более низким содержанием несущего их антигена CD109 на поверхности тромбоцитов (1000–2000 копий на 1 тромбоцит), по сравнению с носителем HPA-1 антигена, ГП IIb-IIIa (40 000–50 000 копий на 1 тромбоцит) (таблица 1) [11].

Результаты генотипического анализа молекулярной природы конфликтов при НАИТ могут быть подтверждены с помощью иммунологического антиген специфического теста MAIPA [8]. На рисунке 3А представлены примеры проверки связывания аллоантител из сыворотки двух матерей, предположительно (по результатам HPA генотипирования) направленных против *HPA-1a* и *-1b* (генотипы *HPA-1b/b* и *-1a/a* соответственно) с ГП IIb–IIIa, иммобилизованного из лизата тромбоцитов доноров с генотипами *HPA-1a/a* и *-1b/b*. (Использованный вариант теста MAIPA был описан ранее [10].) Положительные реакции регистрируются только при добавлении сыворотки пациентки с генотипом *HPA-1a/a* к ГП IIb–IIIa донора с генотипом *HPA-1b/b* и пациентки с генотипом *HPA-1b/b* к ГП *IIb–IIIa* донора с генотипом *HPA-1a/a*, что подтверждает наличие у этих матерей аллоантител со специфичностью, соответствующей результатам генетипирования.

Таким образом, представленные исследования [9], показали, что в российской популяции при обследовании семей, имеющих детей с НАИТ, следует обращать особое внимание на несовместимости по HPA-1a, HPA-1b и HPA-15 аллоантигенам, являющимися наиболее частыми причинами развития этой патологии.

3. Неонатальная трансиммунная тромбоцитопения (НТИТ)

Неонатальная трансиммунная (аутоимунная) тромбоцитопения (НТИТ) диагностируется у части новорожденных от матерей с ИТП. ИТП является классической аутоиммунной патологией, при которой снижение количества тромбоцитов обусловлено выработкой аутоантител, реагирующих с тромбоцитарными антигенами. Чаще всего мишенью аутоантител являются мажорные антигены тромбоцитов — ГП IIb–IIIa и ГП Ib. Распространенность ИТП составляет 2–4 случая на 100 000 населения в год. При этом женщины детородного возраста заболевают приблизительно в два раза чаще мужчин. [2, 3]. У беременных ИТП регистрируется с частотой приблизительно 1 случай на 1000 беременностей [5, 14]. Новорожденные от матерей с ИТП имеют риск развития тромбоцитопении (НТИТ) в связи с возможным трансплацентарным переходом материнских аутоантител в кровоток плода. Частота развития НТИТ со снижением количества тромбоцитов у новорожденного ниже 100–150×10^9/л составляет, по разным данным, от 20 до 40 %, а в более тяжелой форме с количеством тромбоцитов ниже 50×10^9/л — около 10 %. Внутричерепные кровоизлияния, как и в случае НАИТ, являются наиболее грозными осложнениями НТИТ, однако встречаются существенно реже — у 1–2 % новорожденных [4, 5, 14, 17–19].

Сама по себе диагностика НТИТ после родов не вызывает существенных проблем. Исключение неиммунных причин тромбоцитопении, уменьшение количества тромбоцитов и повышение уровня TA-IgG у матери и новорожденного позволяют диагностировать ИТП у матери и НТИТ у ребенка. При этом заболевании, в отличие от НАИТ, у матери наблюдается и тромбоцитопения, и повышение TA-IgG. Так же как и при диагностике НАИТ (см. выше), необходи-

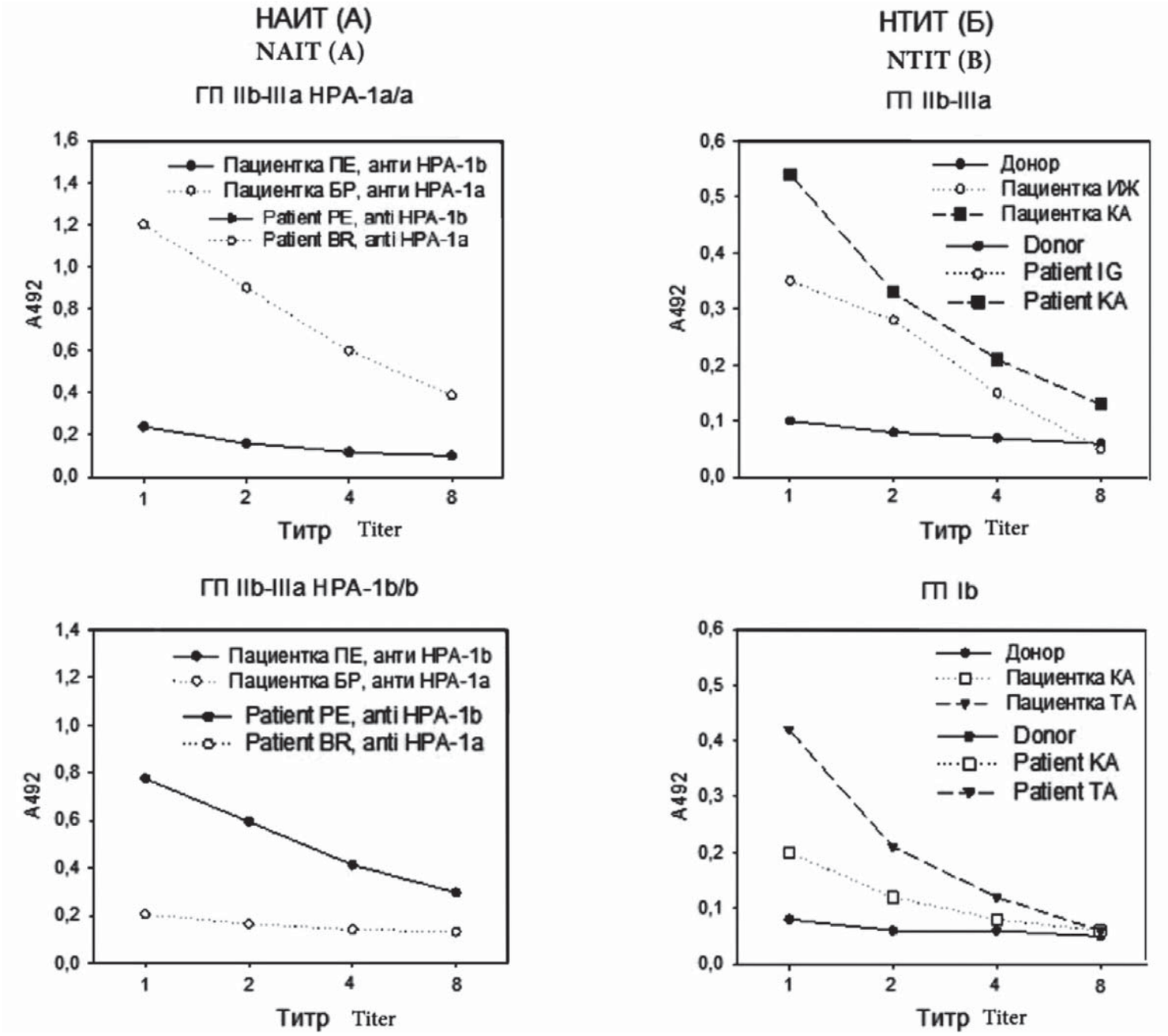

Рисунок 3. Определение антигенов антитромбоциторных цАТ у матерей, родивших детей с НАИТ (А), и беременных с ИТП, родивших детей с НТИТ (Б). MAIPA.
НАИТ (А). ГП IIb–IIIa иммобилизовали с помощью моноАТ CRC64 из лизата тромбоцитов HPA-1 типированных доноров — с генотипом HPA-1a/a (верхний рисунок) и с генотипом HPA-1b/b (нижний рисунок). К ГП IIb–IIIa добавляли сыворотки в различных титрах (разведениях) матерей (пациенток), родивших детей с НАИТ и содержащих цАТ против тромбоцитов отцов. Пациентка ПЕ (●) имела генотип HPA-1a/a и предположительно (по результатам генотипирования) аллоантитела против HPA-1b аллоантигена, а пациентка БР (○) имела генотип HPA-1b/b и предположительно (по результатам генотипирования) аллоантитела против HPA-1a аллоантигена. Результаты антигенного анализа подтверждают результаты генотипирования. Циркулирующие антитела пациентки ПЕ (генотип HPA-1a/a) реагировали только с ГП IIb–IIIa донора с генотипом HPA-1b/b, а пациентки БР (генотип HPA-1b/b) только с ГП IIb–IIIa донора с генотипом HPA-1a/a. Собственные, ранее не опубликованные данные.
НТИТ (Б). ГП IIb–IIIa (верхний рисунок) и ГП Ib (нижний рисунок) иммобилизовали из лизата тромбоцитов донора с помощью моноАТ CRC64 и VM16d соответственно. К иммобилизованным антигенам добавляли сыворотку донора (Донор, ●) (отрицательный контроль) и сыворотки беременных женщин с ИТП (пациенток), содержащие антитромбоцитарные цАТ: пациентки ИЖ (○), КА (■ и □) и ТА (▼) в различных титрах (разведения). У пациентки КА зарегистрировано наличие цАТ реагирующих, как с ГП IIb–IIIa, так и ГП Ib. Данные из работы Khaspekova и соавт [10]

Figure 3. *Detection of antigens of antiplatelet cAB in mothers giving birth to babies with NAIT (A) and in pregnant women with ITP giving birth to babies with NTIT (B). MAIPA.*
NAIT (A). GP IIb-IIIa was immobilized using monoAB CRC64 from the lysate of platelets of HPA-1 typed donors — with HPA-1a/a (top panel) and HPA-1b/b (low panel) genotypes. Sera of mothers (patients) giving birth to babies with NAIT and containing cAB against father's platelets were added to GP IIb-IIIa at different titers (dilutions). Patient PE (●) had HPA-1a/a genotype and presumably (according to genotyping results) alloantibodies against HPA-1b, and patient BR (○) had генотип HPA-1b/b genotype and presumably (according to genotyping results) alloantibodies against HPA-1a. Antigen analysis confirmed genotyping results. Circulating antibodies of patient PE (genotype HPA-1a/a) react only with GP IIb-IIIa of donor with HPA-1b/b genotype, and of patient BR (genotype HPA-1b/b) only with GP IIb-IIIa of donor with HPA-1a/a genotype. Our own earlier unpublished data.
NTIT (B). GP IIb-IIIa (top panel) and GP Ib (low panel) were immobilized from the lysate of donor's platelets using monoAB CRC64 and VM16d respectively. Sera at different titers (dilutions) were added to immobilized antigens. Donor's serum (Donor, ●) (negative control) and sera of pregnant women with ITP (patients), containing antiplatelet cAB: patients IG (○), KA (■ и □) and TA (▼). Presence of cAB reacting with both GP IIb-IIIa and GP Ib was detected in patient KA. Data from Khaspekova et al [10]

мо проводить определение TA-IgG у новорожденного до начала возможной терапии внутривенными иммуноглобулинами.

Гораздо более сложным вопросом является не диагностика НТИТ, а возможность предсказания развития тромбоцитопении у ребенка еще до родов, т.е. на основании обследования беременных с ИТП. Как уже указывалось выше [4, 5, 14, 17–19], риск развития НТИТ у новорожденных в этой ситуации составляет 20–40 %. В качестве возможных предикторов НТИТ у беременных с ИТП рассматривали: количество тромбоцитов (глубина тромбоцитопении), применение кортикостероидов, время начала ИТП (до или во время беременности), уровень антитромбоцитарных антител (как связанных с тромбоцитами, т.е. TA-IgG, так и цАТ) и другие показатели. Однако ни один из них не был идентифицирован как надежный предиктор, по крайней мере, в нескольких независимых исследованиях. В большинстве публикаций содержание тромбоцитов у матери с ИТП [17–22] и применение кортикостероидов [17, 19–22] никак не коррелировали с развитием НТИТ. В трех исследованиях начало ИТП до беременности было ассоциировано с более высоким риском тромбоцитопении у новорожденных [17, 21, 22], однако эти наблюдения не были подтверждены другими авторами [19, 20]. Умеренная отрицательная корреляция между уровнем TA-IgG и количеством тромбоцитов у новорожденных была отмечена в одной работе [23], но еще в двух работах такой корреляции выявлено не было [17, 21]. Определение антитромбоцитарных цАТ у беременных с ИТП проводили в трех исследованиях [17, 21, 23]. В двух из них, с включением относительно небольшого количества больных (около 60 матерей с ИТП), авторы отмечали: умеренную обратную корреляцию между титром цАТ и количеством тромбоцитов у новорожденных [23] и несколько более высокий процент детекции цАТ в группе матерей, родивших детей с тромбоцитопенией, по сравнению с группой матерей, родивших детей без тромбоцитопении [21]. В крупном исследовании, проведенном P. Samuels и соавт. [17], в которое было включено 162 беременные с ИТП, было убедительно показано, что отсутствие цАТ ассоциировано с минимальным риском развития НТИТ. Однако наличие цАТ имело низкое прогностическое значение, т.к. у многих женщин с цАТ родились дети с нормальным содержанием тромбоцитов. На основании этих данных авторы сделали вывод о высокой чувствительности (низкий уровень ложноотрицательных ответов), но низкой специфичности (высокий уровень ложноположительных ответов) используемого ими теста.

С целью поиска надежных предикторов НТИТ в работе S.G. Khaspekova и соавт. [10] было проведено обследование 100 беременных с ИТП и их новорожденных. Иммунную тромбоцитопеническую пурпуру диагностировали в соответствии со следующими критериями: количество тромбоцитов <100×10^9/л, отсутствие не иммунных причин тромбоцитопении и повышение уровня TA-IgG >200 % от контроля у здоровых доноров. Содержание тромбоцитов <100×10^9/л у новорожденных являлось диагностическим показателем НТИТ. Обследование беременных женщин проводилось за 1–2 месяца до родов. После родов матерей разделили на две группы — 37 матерей, у которых родились дети с НТИТ, и 63 матери, у которых родились дети с нормальным количеством тромбоцитов. Как видно из таблицы 3, не было обнаружено никаких различий между этими группами по таким показателям, как возраст, количество тромбоцитов, частота применения кортикостероидов и уровень TA-IgG, что в основном соответствует и данным ранее проведенных исследований (см. выше). Впервые в этих группах сравнили такой показатель, как средний объем тромбоцитов (характеристика размера), который также не показал взаимосвязи с развитием НТИТ.

Единственный показатель, по которому были обнаружены высоко достоверные различия между группами — это наличие цАТ в сыворотке беременных. Такие антитела были выявлены у 33 из 37 матерей, у которых родились дети с НТИТ, и лишь у 2 из 63 матерей, у которых родились дети без НТИТ. Таким образом, чувствительность этого теста составила 89 %, а специфичность — 97 %. Примеры определения цАТ у беременных с ИТП представлены на рис. 2Б. Как видно из этого рисунка, определялось не только наличие цАТ, но и их титр. Оказалось, что существует сильная и высоко достоверная обратная корреляция между титром цАТ и количеством тромбоцитов у новорожденных с НТИТ (коэффициент корреляции –0,749, $p < 0{,}001$, $n = 37$). Эти данные указывают на то, что с помощью этого теста можно предсказывать не только наличие тромбоцитопении у новорожденного, но и, возможно, степень снижения количества тромбоцитов. В отличие от работы Samuels и соавт. [17], тест на цАТ, применяемый в работе S.G. Khaspekova и соавт. [10], отличала не только высокая чувствительность с точки зрения предсказания НТИТ, но и высокая специфичность, т.е. низкий уровень ложноположительных ответов. Скорее всего, это связано с различием применяемых для определения цАТ методов — метод ИФА с использованием адгезированных на поверхности тромбоцитов в исследовании S.G. Khaspekova и соавт. [10] и метод РИА с использованием тромбоцитов в суспензии в исследовании P. Samuels и соавт. [17]. Также, по-видимому, важным является то, что S.G. Khaspekova и соавт. [10] титровали сыворотки и считали положительными ответы только при превышении (не менее двукратного) не специфического уровня связывания у доноров (отрицательный контроль) не только в неразведенной сыворотке (титр 1), но и при ее двукратном разведении (титр 2) (см. рис. 2Б).

Таблица 3. Характеристики беременных с ИТП, у которых родились дети с и без НТИТ (НТИТ+ и НТИТ- группы)
Table 3. *Characteristics of pregnant women with ITP giving birth to babies with and without NTIT (NTIT+ and NTIT- groups)*

Показатель *Indicator*	НТИТ+ группа[1] *NTIT + group[1]* *(n = 37)*	НТИТ- группа[2] *NTIT- group[2]* *(n = 63)*	*p*
Средний возраст, лет *Average age, years*	28 (23–31)	30 (26–33)	>0,05
ИТП до беременности, % (n) *ITP before pregnancy, % (n)*	29 (11)	35 % (22)	>0,05
Терапия кортикостероидами, % (n) *Corticosteroid therapy, % (n)*	16 (6)	19 % (12)	>0,05
Количество тромбоцитов, ×10⁹/л *Platelet count, × 10⁹/ L*	58 (45–68)	59 (43–79)	>0,05
Средний объем тромбоцитов, фл *The average volume of platelets, fL*	9,7 (9,2–10,3)	9,9 (9,1–11,0)	>0,05
TA-IgG, % от контроля[3] *TA-IgG, % of control[3]*	360 (310–420)	320 (270–400)	>0,05
Антитромбоцитарные цАТ, % (n) *Antiplatelet antibodies, % (n)*	89 (33)	3 (2)	<0,001

Примечание. Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного интервала; качественные показатели — в виде % от всех больных в группе и количество больных (в скобках). *p* — достоверность различий между группами (тест Манна — Уитни и тест хи-квадрат для количественных и качественных показателей соответственно). [1] Количество тромбоцитов у новорожденных <100×10⁹/л. [2] Количество тромбоцитов у новорожденных ≥100×10⁹/л. [3] TA-IgG >200 % от уровня здоровых доноров у всех беременных с ИТП. Данные из работы S.G. Khaspekova и соавт. [10].

Note. Quantitative parameters are presented as median and interquartile range; for qualitative parameters — % of all patients in the group and number of patients (in brackets). p — Significance of differences between groups (Mann — Whitney test and Chi-square test for quantitative and qualitative parameters respectively); ns — differencies are not sufnificant (p > 0.05). [1]Number of platelets in newborns < 100 x 10⁹/л. [2]Number of platelets in newborns ≥ 100 x 10⁹/л. [3]PA-IgG > 200 % of the level in healthy donors in all pregnant women with ITP. Data from Khaspekova et al. [10].

В работе S.G. Khaspekova и соавт. [10] также определяли антигены цАТ у беременных с ИТП, используя метод MAIPA. В качестве мишеней рассматривали главные антигены тромбоцитов — ГП IIb–IIIa и ГП Ib. Примеры анализа цАТ с помощью метода MAIPA представлены на рисунке 3Б. Таким образом были проверены 19 сывороток матерей ИТП, у которых родились дети с НТИТ. Несмотря на то что во всех этих сыворотках были идентифицированы антитромбоцитарные цАТ в тесте ИФА с адгезированными тромбоцитами, положительные реакции по отношению к ГП IIb–IIIa или ГП Ib наблюдались только в 10 из 19 сывороток. Антигенная специфичность оставшихся сывороток осталась неясной. По-видимому, они реагируют с другими, минорными антигенами тромбоцитов, не включенными в анализ. Эти данные также указывают на то, что тест на определение цАТ с использованием в качестве мишени целых тромбоцитов обладает более высокой чувствительностью, чем тест MAIPA с использованием двух главных антигенов тромбоцитов, ГП IIb–IIIa и ГП Ib.

4. Алгоритм диагностики неонатальной иммунной тромбоцитопении

На основании представленных в обзоре результатов предлагается алгоритм лабораторных диагностических исследований неонатальной иммунной тромбоцитопении (рис. 4). После определения количества тромбоцитов у матери и ребенка и исключения возможных не иммунных причин тромбоцитопении предлагается провести определение у них уровня TA-IgG (у ребенка строго до начала лечения внутривенными иммуноглобулинами, т.е. по возможности сразу после родов). Если у ребенка отсутствует повышение TA-IgG, диагноз иммунной тромбоцитопении можно отклонить. Если у матери не регистрируется снижение количества тромбоцитов и подъем TA-IgG, а у ребенка наблюдается тромбоцитопения и повышение TA-IgG, то предполагается диагноз НАИТ и для его подтверждения необходимо проверить реактивность цАТ матери по отношению к тромбоцитам отца. В случае положительной реакции в этом тесте диагноз НАИТ можно считать установленным. Однако для выяснения молекулярной природы аллоиммунного конфликта целесообразно проведение генотипирования HPA аллоантигенов матери, ребенка и отца (по возможности) и/или определение аллоантигенов цАТ с помощью метода MAIPA с использованием тромбоцитов (источник антигенов) ранее HPA-типированных доноров. При наличиь у матери ИТП (снижение тромбоцитов и подъем TA-IgG) и тромбоцитопении, ассоциированной с повышением TA-IgG, у новорожденного выставляется диагноз НТИТ. У беременных с ИТП для оценки риска развития НТИТ у новорожденных рекомендуется определить в сыворотке цАТ, реагирующие с тромбоцитами донора. Использование в этом случае антиген-специфического теста MAIPA мало информативно вследствие его низкой специфичности.

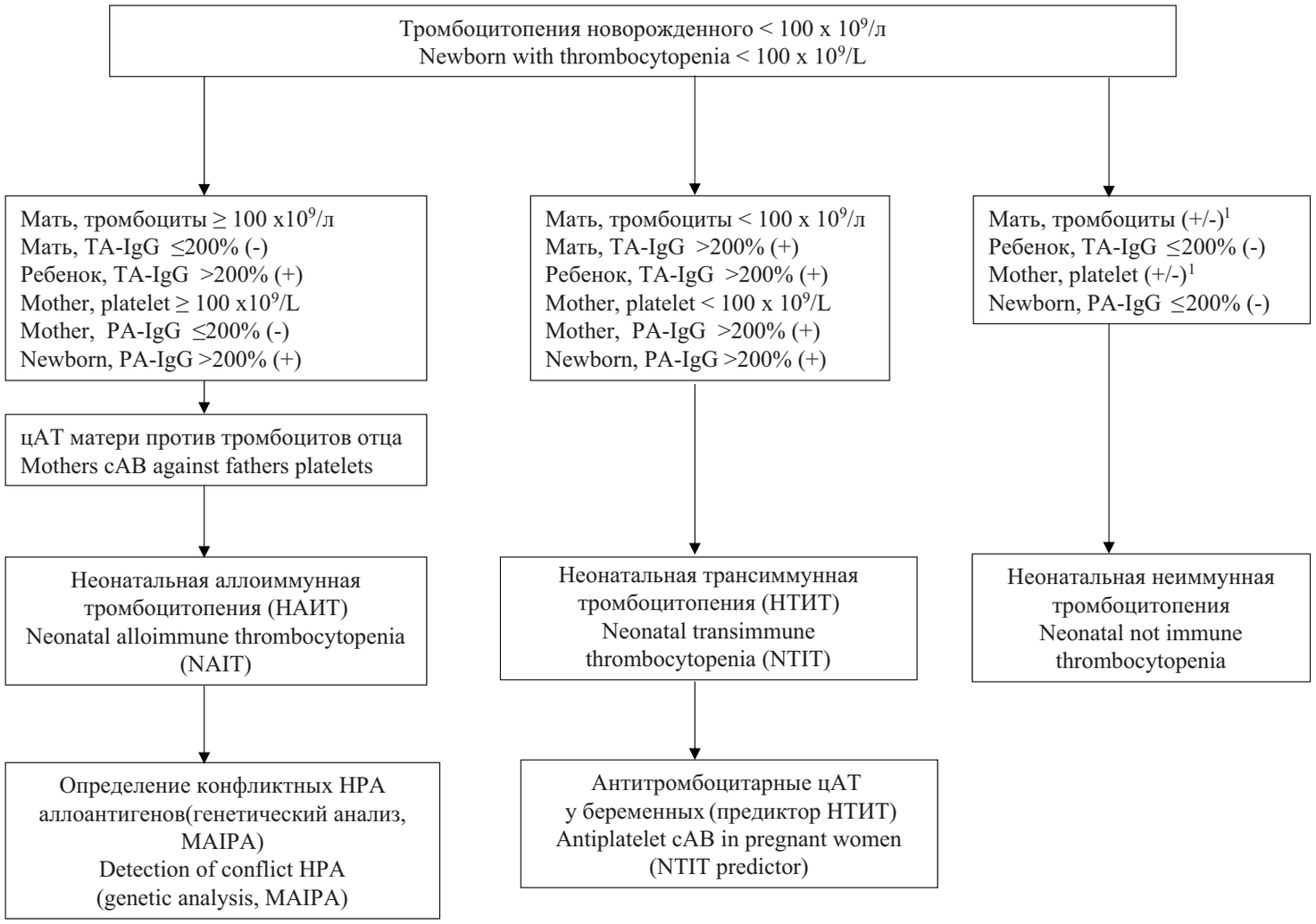

Рисунок 4. Алгоритм диагностики неонатальных иммунных тромбоцитопений. Подробно — см. текст. [1] При отсутствии повышения TA-IgG у новорожденного диагноз неонатальной иммунной тромбоцитопении отклоняется вне зависимости от содержания тромбоцитов у матери

Figure 4. *Diagnostic algorithm of neonatal immune thrombocytopenias. See text for details. [1]In the absence of PA-IgG increase in the newborn diagnosis of immune thrombocytopenia is excluded independently of mother's platelet count*

Литература

1. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009; 113: 2386–93.

2. Veneri D., Franchini M., Randon F., et al. Thrombocytopenias: a clinical point of view. Blood Transfus. 2009; 7: 75–85.

3. Psaila B., Bussel J.B. Immune thrombocytopenia (ITP). Platelets. (Michelson AD, ed.). Amsterdam, Boston, Heidelberg et al: Academic Press, Elsevier Inc. 2013: 819–33.

4. Roberts I., Murray N.A. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003; 88: 359–64.

5. Roberts I.A.G., Chakravotny S. Thrombocytopenia in the newborn. Platelets. (Michelson AD, editor). Amsterdam, Boston, Heidelberg et al. Elsivier.: Academic Press. 2013: 929–52.

6. Bussel J.B., Primiani A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: progress and ongoing debates. Blood Reviews. 2008; 22: 33–52.

7. Zdravic D., Yougbare I., Vadasz B., et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. 2016; 21: 19–27.

References

1. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009; 113: 2386–93.

2. Veneri D., Franchini M., Randon F., et al. Thrombocytopenias: a clinical point of view. Blood Transfus. 2009; 7: 75–85.

3. Psaila B., Bussel J.B. Immune thrombocytopenia (ITP). Platelets. (Michelson AD, ed.). Amsterdam, Boston, Heidelberg et al: Academic Press, Elsevier Inc. 2013: 819–33.

4. Roberts I., Murray N.A. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003; 88: 359–64.

5. Roberts I.A.G., Chakravotny S. Thrombocytopenia in the newborn. Platelets. (Michelson AD, editor). Amsterdam, Boston, Heidelberg et al. Elsivier.: Academic Press. 2013: 929–52.

6. Bussel J.B., Primiani A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: progress and ongoing debates. Blood Reviews. 2008; 22: 33–52.

7. Zdravic D., Yougbare I., Vadasz B., et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. 2016; 21: 19–27.

8. Lochowicz A.J., Curtis B.R. Clinical applications of platelet antibody and antigen testing. Laboratory Medicine. 2011; 42: 687–92.

9. Хаспекова С.Г., Головкина Л.Л., Донюш Е.К. и др. Несовместимость матери и плода по тромбоцитарным аллоантигенам HPA-1a, -1b и -15 — главные причины неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении в России. Терапевтический архив. 2018: 90: 65–9.

10. Khaspekova S.G., Shustova O.N., Golubeva N.V., et al. Circulating antiplatelet antibodies in pregnant women with immune thrombocytopenic purpura as predictors of thrombocytopenia in the newborns. Platelets. 2019; 7: 1–5. DOI: 10.1080/09537104.2018.1557615

11. Curtis B.R., McFarland J.G. Human platelet antigens 2013. Vox Sanguinis. 2014; 106: 93–102.

12. Kaplan C., Heyu N., Freedman J. Alloimmune thrombocytopenia. Platelets. (Michelson AD, ed.). Amsterdam, Boston, Heidelberg et al: Academic Press, Elsevier Inc. 2013: 953–70.

13. Головкина Л.Л., Атрощенко Г.В., Пушкина Т.Д. и др. Распределение HPA-генов у больных и относительный риск аллоиммунизации при трансфузиях тромбоцитов. Трансфузиология. 2011; 12 (2): 36–7.

14. Kelton J.G. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. Blood Rev. 2002; 16: 43–6.

15. Хамаганова Е.Г, Кузьминова Е.П., Чапова Р.С. и др. HLA-A*/B*C*/DRB1*/DQB1*-гены и гаплотипы у доноров костного мозга регистра ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, самоопределившихся как русские. Гематология и трансфузиология. 2017; 62 (2): 65–70.

16. Golovkina L.L., Pushkina T.D., Mikhailova E.A., Savchenko V.G. Genetic risk factors in humoral immune response to platelet antigens HLA and HPA systems in multitransfused hematological patients. Haematologica. 2015; 100: 630.

17. Samuels P., Bussel J.B., Braitman L.E., et al. Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenic purpura. N Eng J Med. 1990; 323: 229–35.

18. Webert K.E., Mittal R., Sigouin C.A., et al. retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 2003; 102: 4306–11.

19. Koyama S., Tomimatsu T., Kanagawa T., et al. Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura. Am. J. Hematol. 2012; 87: 15–21.

20. Payne S.D., Resnik R., Moore T.R., et al. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. Am J Obstet Gynecol. 1997; 177: 149–55.

21. Yamada H., Kato E.H., Kobashi G., et al. Passive immune thrombocytopenia in neonates of mothers with idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence and risk factors. Semin Thromb Hemost. 1999; 25: 491–6.

22. Kawaguchi K., Matsubara K., Takafuta T., et al. Factors predictive of neonatal thrombocytopenia in pregnant women with immune thrombocytopenia. Int J Hematol. 2014; 99: 570–76.

23. Mazzucconi M.G., Petrelli V., Gandolfo G.M., et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura in pregnancy: maternal risk factors predictive of neonatal thrombocytopenia. Autoimmunity. 1993; 16: 209–14.

8. Lochowicz A.J., Curtis B.R. Clinical applications of platelet antibody and antigen testing. Laboratory Medicine. 2011; 42: 687–92.

9. Khaspekova S.G., Golovkina L.L., Donush E.K., et al. Maternal incompatibilities with fetal human platelet alloantigens -1a, -1b and -15 are the main causes of neonatal alloimmune thrombocytopenia in Russia. Terapevticheskiy Arkhiv. 2018; 90: 65–9 (In Russian).

10. Khaspekova S.G., Shustova O.N., Golubeva N.V., et al. Circulating antiplatelet antibodies in pregnant women with immune thrombocytopenic purpura as predictors of thrombocytopenia in the newborns. Platelets. 2019; 7: 1–5. DOI: 10.1080/09537104.2018.1557615

11. Curtis B.R., McFarland J.G. Human platelet antigens 2013. Vox Sanguinis.2014; 106: 93–102.

12. Kaplan C., Heyu N., Freedman J. Alloimmune thrombocytopenia. Platelets. (Michelson AD, ed.). Amsterdam, Boston, Heidelberg et al: Academic Press, Elsevier Inc. 2013: 953–70.

13. Golovkina L.L., Atroshchenko G.V., Pushkina T.D., et al. The distribution of HPA genes in patients and the relative risk of alloimmunization in platelet transfusions. Transfuziologiya. 2011; 12 (2): 36–7 (In Russian).

14. Kelton JG. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. Blood Rev. 2002; 16: 43–6.

15. Khamaganova E.G., Kuzminova E.P., Chapova R.S., et al. *HLA-A*/B*C*/DRB1*/DQB1**-genes and haplotypes in bone marrow donors of the FGBU "Hematology Research Center" Register of the Ministry of Health of Russia, self-determined as Russians. Gematologiya i transfuziologiya. 2017; 62(2): 65–70 (In Russian).

16. Golovkina L.L., Pushkina T.D., Mikhailova E.A., Savchenko V.G. Genetic risk factors in humoral immune response to platelet antigens HLA and HPA systems in multitransfused hematological patients. Haematologica. 2015; 100: 630.

17. Samuels P., Bussel J.B., Braitman L.E., et al. Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenic purpura. N Eng J Med. 1990; 323: 229–35.

18. Webert K.E., Mittal R., Sigouin C.A., et al. retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 2003; 102: 4306–11.

19. Koyama S., Tomimatsu T., Kanagawa T., et al. Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura. Am. J. Hematol. 2012; 87: 15–21.

20. Payne S.D., Resnik R., Moore T.R., et al. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. Am J Obstet Gynecol. 1997; 177: 149–55.

21. Yamada H., Kato E.H., Kobashi G., et al. Passive immune thrombocytopenia in neonates of mothers with idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence and risk factors. Semin Thromb Hemost. 1999; 25: 491–6.

22. Kawaguchi K., Matsubara K., Takafuta T., et al. Factors predictive of neonatal thrombocytopenia in pregnant women with immune thrombocytopenia. Int J Hematol. 2014; 99: 570–76.

23. Mazzucconi M.G., Petrelli V., Gandolfo G.M., et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura in pregnancy: maternal risk factors predictive of neonatal thrombocytopenia. Autoimmunity. 1993; 16: 209–14.

Информация об авторах

Хаспекова Светлана Георгиевна*, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: svkh@list.ru, тел.: +7(495)414-69-88, +7(916)146-46-07;
121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2906-9485

Шустова Ольга Николаевна, младший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0822-3941

Головкина Лариса Леонидовна, доктор медицинских наук, врач иммуногематолог клинической лабораторной диагностики высшей категории, руководитель лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9423-2640

Мазуров Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, исполняющий обязанности руководителя лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4470-0124

*** Автор, ответственный за переписку**
Поступила: 28.12.2018
Принята к печати: 14.05.2019

Information about the authors

Svetlana G. Khaspekova*, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, National Research Centre for Cardiology,
e-mail: svkh@list.ru, tel.: +7(495)414-69-88, +7(916)146-46-07;
121552, Moscow, 3rd Cherepkovskaya str., 15a.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2906-9485

Olga N. Shustova, Junior Researcher, National Research Centre for Cardiology,
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0822-3941

Larisa L. Golovkina, Dr. Sci. (Med.), Hematologist, Head of Laboratory, National Research Centre for Hematology,
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9423-2640

Aleksey V. Mazurov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Researcher, Acting Head of the Laboratory, National Medical Research Centre for Cardiology,
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4470-0124

*** Corresponding author**
Received 28 Dec 2018
Accepted 14 May 2019