



Диагностика аллоиммунной тромбоцитопении новорожденных: определение специфичности антитромбоцитарных аллоантител в плазме крови матерей с помощью молекулярно-генетического метода

©Н.В. Минеева*, С.В. Гавровская, Е.А. Сысоева, С.В. Сидоркевич

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

* Н.В. Минеева, Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства, 191024, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., д. 16, izoserologia@mail.ru

Поступила в редакцию 7 июня 2023 г. Исправлена 20 июня 2023 г. Принята к печати 26 июня 2023 г.

Резюме

Актуальность: Тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$) встречается у 1–5% новорожденных. Снижение показателя до $50 \times 10^9/\text{л}$ ведет к развитию геморрагического синдрома. Одной из причин является неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения (НАИТ), обусловленная несовместимостью матери и плода по антигенам системы НРА (Human Platelet Antigens), отсутствующим у матери и унаследованным ребенком от отца, что приводит к выработке у матери антител. Клинически значимыми являются анти-НРА1а, анти-НРА5b, анти-НРА3а и анти-НРА3b антитела, разрушающие тромбоциты плода/новорожденного, что приводит к развитию тяжелых осложнений. В 20% случаев развиваются внутричерепные кровоизлияния, в 10% случаев – пренатальная или постнатальная гибель. Грамотное проведение диагностики определяет успех терапевтических мероприятий, кардинально различающихся в зависимости от причины тромбоцитопении.

Цель: Установить аллоиммунную природу тромбоцитопении новорожденного и специфичность антител в крови матери.

Материалы и методы: Исследовали образцы крови родителей новорожденных с тромбоцитопенией, доставленные из учреждений здравоохранения г. Санкт-Петербурга (21 пара). Аллоантитела в плазме матерей определяли методом проточной цитометрии после инкубации с тромбоцитами отца и окрашивания моноклональными антителами Goat F(ab')₂ Anti-Human IgG-FITC и CD41-PE. Показатель аллосенсибилизации вычисляли как процент IgG-позитивных клеток к числу клеток, фиксирующих анти-CD41 антитела. При значении $\geq 15\%$ делали вывод о наличии в образце антитромбоцитарных аллоантител. Генетические исследования проводили с использованием молекулярной системы детекции на анализаторе FluoVista (Inno-Train, Германия) с помощью аллель-специфических праймеров. Аллели генов, кодирующих экспрессию антигенов НРА1, НРА2, НРА3, НРА4, НРА5, НРА6, НРА9, НРА15, определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием набора реактивов НРА-FluoGene (Inno-Train, Германия). Геномную ДНК выделяли с помощью набора ДНК-сорб-В (AmpliSens, Россия).

Результаты: У 8 из 21 (38%) матерей обнаружены антитела, направленные против тромбоцитов отца ребенка. При генотипировании в парах мать/отец выявлены несовместимые сочетания антигенов тромбоцитов: НРА1b/НРА1а у 9 пар (на тромбоцитах матери нет антигена НРА1а, на тромбоцитах отца присутствует), из них у 5 матерей (55%) были обнаружены антитела, вероятной специфичности анти-НРА1а; несовместимость НРА1а/НРА1b обнаружена у 4-х пар, у 2 (50%) матерей обнаружены антитела специфичности анти-НРА1b. Несовместимость НРА3а/НРА3b имели 4 пары, антитела (вероятно, анти-НРА3b) обнаружены у одной матери (25%). Обнаружена несовместимость НРА2а/ НРА2b, НРА5а/ НРА5b, НРА15а/ НРА15b, НРА15b/ НРА15а (по 1 случаю из 21 пары), антител у матерей не обнаружено. Вероятная специфичность антител распределилась следующим образом: анти-НРА1а – 62%, анти-НРА1b – 25% и анти-НРА3а – 13%.

Заключение: В 8 случаях из 21 подтверждена иммунная природа тромбоцитопении новорожденных, установлена вероятная специфичность аллоантител в крови матерей.

Ключевые слова: тромбоцитопения новорожденных, несовместимость, антитромбоцитарные аллоантитела

Цитировать: Минеева Н.В., Гавровская С.В., Сысоева Е.А., Сидоркевич С.В. Диагностика аллоиммунной тромбоцитопении новорожденных: определение специфичности антитромбоцитарных аллоантител в плазме крови матерей с помощью молекулярно-генетического метода. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;(3):13–19. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-13-19>



Diagnosis of Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Determination of the Specificity of Antiplatelet Alloantibodies in the Maternal Blood Plasma Using a Molecular and Genetic Method

©Natalia V. Mineeva*, Svetlana V. Gavrovskaya, Elena A. Sysoeva, Sergey V. Sidorkevich

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical-Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

* Natalia V. Mineeva, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical-Biological Agency, ulitsa 2-ya Sovetskaya 16, Saint Petersburg, 191024, Russian Federation, izoserologia@mail.ru

Received: June 7, 2023. Received in revised form: June 20, 2023. Accepted: June 26, 2023.

Abstract

Background: Thrombocytopenia occurs in 1-5% of newborns (platelet count $< 150 \times 10^9/L$). Low platelet count of $50 \times 10^9/L$ leads to the hemorrhagic syndrome, with one of its causes being neonatal alloimmune thrombocytopenia resulting from incompatibility between the mother and the fetus with human platelet antigens (HPA) inherited from the father and absent in the mother, which leads to the formation of maternal antibodies. Anti-HPA-1a, anti-HPA-5b, anti-HPA-3a, and anti-HPA-3b antibodies are clinically significant as they destroy fetal/neonatal platelets causing severe complications (intracranial hemorrhage in 20% of cases and prenatal or postnatal death in 10% of cases). Adequate diagnosis is a key to a successful treatment approach, which largely depends on the thrombocytopenia cause.

Objective: To determine the alloimmune nature of neonatal thrombocytopenia and the specificity of antibodies in the mother's blood.

Materials and methods: We studied blood samples of parents (21 pairs) of newborns with thrombocytopenia in Saint Petersburg, Russian Federation. We used flow cytometry to determine alloantibodies in the maternal plasma after incubation with paternal platelets and staining with Goat F(ab')₂ Anti-Human IgG-FITC and CD41-PE monoclonal antibodies. Allosensitization index was calculated as the percentage of IgG-positive cells to the number of cells fixing anti-CD41 antibodies. At the value of $\geq 15\%$, antiplatelet alloantibodies were considered present in a sample. We used a molecular detection system of the FluoVista analyzer (Inno-Train, Germany) for genetic testing with allele-specific primers. Alleles of genes encoding the expression of HPA-1, HPA-2, HPA-3, HPA-4, HPA-5, HPA-6, HPA-9, and HPA-15 antigens were determined by a real-time polymerase chain reaction using a set of HPA-FluoGene reagents (Inno-Train, Germany). Genomic DNA was isolated using the DNA-sorb-B set (AmpliSens, Russian Federation).

Results: We found that 8 of 21 (38%) mothers had antibodies against paternal platelets. During genotyping in mother/father pairs, incompatible combinations of platelet antigens were revealed: HPA-1b/HPA-1a in 9 pairs (HPA-1a antigen absent on the maternal platelets and present on the paternal platelets), of which 5 mothers (55%) had antibodies with a probable specificity to anti-HPA-1a; HPA-1a/HPA-1b incompatibility in 4 pairs, with 2 (50%) mothers having antibodies with an anti-HPA-1b specificity. HPA-3a/HPA-3b incompatibility was observed in 4 pairs, with antibodies (probably anti-HPA3b) in 1 mother (25%). HPA-2a/HPA-2b, HPA-5a/HPA-5b, HPA-15a/HPA-15b, HPA-15b/HPA-15a incompatibilities were detected (1 case each in 21 pairs), with no antibodies found in mothers. The probable specificity of the antibodies was distributed as follows: 62% for anti-HPA-1a, 25% for anti-HPA-1b, and 13% for anti-HPA-3a.

Conclusions: We confirmed the immune nature of neonatal thrombocytopenia and determined the probable specificity of maternal alloantibodies in 8 of 21 cases.

Keywords: neonatal thrombocytopenia, incompatibility, antiplatelet alloantibodies

Cite this article as: Mineeva NV, Gavrovskaya SV, Sysoeva EA, Sidorkevich SV. Diagnosis of neonatal alloimmune thrombocytopenia: determination of the specificity of antiplatelet alloantibodies in the maternal blood plasma using a molecular and genetic method. *Innovative Medicine of Kuban.* 2023;(3):13–19. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-13-19>

Введение

Тромбоцитопения выявляется примерно у 1–5% новорожденных (количество тромбоцитов $< 150 \times 10^9/л$) [1, 2]. При тяжелой тромбоцитопении, когда количество тромбоцитов меньше $50 \times 10^9/л$, повышается риск кровотечений [3, 4]. Клинические проявления разных видов тромбоцитопений новорожденных практически одинаковы. Типичным является появление на поверхности кожи геморрагических высыпаний спустя минуты или часы после рождения ребенка (петехии, экхимозы), кровотечения из микроциркуляторного русла (носовые, десневые и пр.), кровотечения из пуповинного остатка, мелена [5]. Различают первичные тромбоцитопении, в основе которых, как правило, лежат иммунопатологические процессы, и вторичные (симптоматические) тромбоцитопении, возникающие на фоне различных состояний, среди которых: вирусные или бактериальные

инфекции, тяжелые гипоксические проявления, иммунодефицитные состояния, синдром внутрисосудистого свертывания крови и др. [6, 7]. Основным методом лечения тяжелых инфекционных процессов в настоящее время считается внутривенное введение иммуноглобулинов, при использовании которых продолжительность заболевания значительно сокращается [8]. Однако такая терапия может маскировать иммунную природу тромбоцитопении. Выявление антитромбоцитарных аллоантител необходимо в диагностике тромбоцитопений новорожденных, а также является важной частью пренатальной диагностики беременных женщин для оценки риска возникновения у ребенка НАИТ, особенно если у старших детей в период новорожденности была диагностирована тромбоцитопения.

Неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения развивается при несовместимости матери и плода

по представленным на тромбоцитах антигенам НРА 1a, -2b, -3a, -3b, -5b, -15a, 15b, отсутствующим у матери и унаследованным ребенком от отца, что аналогично патогенезу гемолитической болезни новорожденных. Большинство антигенов тромбоцитов плода экспрессируются уже в 16–18 недель беременности. Из-за высокой иммуногенности системы НРА в 50% случаев тромбоцитопения у плода развивается уже при первой беременности. Образовавшиеся материнские антитела принадлежат к иммуноглобулинам класса G и способны проникать через плаценту, поэтому могут вызывать склеивание и лизис тромбоцитов плода уже на 24-й неделе [9–11]. Наиболее клинически значимыми являются анти-НРА1a, анти-НРА5b, анти-НРА3a и анти-НРА3b антитела. Среди белого населения 80–90% случаев НАИТ обусловлены анти-НРА1a антителами, 10–15% – анти-НРА5b антителами. Антитела другой специфичности также могут вызывать тромбоцитопению [12, 13].

Развивающаяся по этому механизму тромбоцитопения плода в дальнейшем сохраняется у новорожденного в течение нескольких недель после родов. Частота возникновения НАИТ составляет один случай на 1000–1500 новорожденных, хотя антигенные различия между матерью и ребенком встречаются намного чаще (один случай на 100–200 родов) [1, 5]. После рождения тяжесть проявления тромбоцитопении зависит от скорости удаления антитромбоцитарных антител матери из кровотока новорожденного. Но здесь встает вопрос о допустимости грудного вскармливания, так как аллоантитела матери, являющиеся иммуноглобулинами класса G, способны проникать в грудное молоко и, таким образом, разрушение тромбоцитов ребенка продолжается. Серьезным осложнением тромбоцитопении являются внутричерепные кровоизлияния, развивающиеся в 20% случаев и приводящие к появлению неврологической симптоматики, а в 10% случаев к пренатальной или постнатальной гибели ребенка (1 случай на 1000–1200 родов, большинство случаев из-за несовместимости матери и плода по НРА-1a) [14–16].

Диагностика тромбоцитопений новорожденных является весьма сложным процессом, грамотное проведение которого во многом предопределяет успех терапевтических мероприятий, которые кардинально различаются в зависимости от причины тромбоцитопении и от которых зависит прогноз и качество жизни.

Хотя частота встречаемости НАИТ выше, чем гемолитической болезни новорожденных [17, 18], в настоящее время еще не разработан четкий алгоритм иммуногематологических исследований для выявления данной патологии. Отчасти это объясняется отсутствием эффективных методов исследования иммунологических конфликтов мать-плод по антигенам тромбоцитов. Дифференциальная диагностика неонатальных

иммунных тромбоцитопений должна быть направлена в первую очередь на доказательство их иммунной природы и исключение иных причин и механизмов возникновения тромбоцитопении у новорожденного.

Цель исследования

Дифференцировать иммунную причину тромбоцитопении у новорожденных с помощью типирования тромбоцитарных антигенов родителей молекулярно-генетическим методом.

Материалы и методы

Материалом для исследования служили образцы крови матерей и отцов новорожденных с тромбоцитопенией, взятые в пробирки с 5%-й K_2 ЭДТА и доставленные в ФГБУ «РосНИИТГ ФМБА России» из учреждений здравоохранения г. Санкт-Петербурга (всего 21 пара). Исследования одобрены комитетом по этике ФГБУ «РосНИИТГ ФМБА России» (протокол заседания № 25 от 18.05.2023 г.).

Из венозной крови отца выделяли суспензию тромбоцитов, инкубировали 30 мин при температуре 37 °C с плазмой матери, отмывали фосфатно-солевым буфером (Биолот) с 0,009M ЭДТА (PBS EDTA) и окрашивали моноклональными антителами Goat F(ab')₂ Anti-Human IgG-FITC и CD41-PE (Beckman Coulter, США). Образцы анализировали на проточном цитометре Navios™ (Beckman Coulter, США) по разработанному протоколу. Показатель аллосенсибилизации вычисляли как процент IgG-позитивных клеток к числу клеток, фиксирующих анти-CD41 антитела. Выделенные тромбоциты обоих родителей дополнительно исследовали методом проточной цитометрии на наличие антитромбоцитарных аутоантител класса IgG, что необходимо для исключения ложноположительного результата при наличии аутоиммунных тромбоцитопений у родителей новорожденного. Ставили также аутоконтроль (тромбоциты матери, инкубированные с собственной плазмой). При значении $\geq 15\%$ и отсутствии аутоантител делали вывод о наличии в образце антитромбоцитарных аллоантител. Оценивали полуколичественно от 1+ до 4+ (15–40% – 1+; 40–60% – 2+; 60–80% – 3+; $\geq 90\%$ – 4+).

Генетические исследования проводили с использованием молекулярной системы детекции на анализаторе FluoVista (Inno-Train, Германия) с помощью аллель-специфических праймеров – SSP ПЦР (SSP: «Sequence Specific Priming»). Аллели генов *HPA1*, *HPA2*, *HPA3*, *HPA4*, *HPA5*, *HPA6*, *HPA9*, *HPA15* определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием набора реактивов HPA-FluoGene (Inno-Train, Германия). Выделение геномной ДНК осуществляли с помощью набора реагентов ДНК-сорб-В (AmpliSens, Россия) из цельной крови, взятой в пробирку с 5%-й K_2 ЭДТА.

Встречаемость несовместимости по антигенам тромбоцитов среди пар мать/отец была оценена с помощью непараметрического статистического метода с использованием двухстороннего точного критерия Фишера для малых групп. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обследована 21 пара родителей новорожденных с тромбоцитопенией. При исследовании плазмы крови матерей на наличие аллоантител, направленных против тромбоцитов отца ребенка, в 8 случаях (38%) обнаружены антитромбоцитарные аллоантитела. В результате исследования тромбоцитов родителей на наличие антитромбоцитарных аутоантител класса G ни у одной пары аутоантител обнаружено не было. Аутоконтроль во всех случаях также был отрицательный. При генотипировании у всех пар мать/отец выявлены несовместимые сочетания антигенов тромбоцитов. Результаты представлены в таблице 1.

Достоверно чаще встречались несовместимые сочетания HPA1b/HPA1a, HPA1a/HPA1b и HPA3a/HPA3b ($p = 0,028$). У некоторых матерей из этих пар были обнаружены аллоантитела, направленные против тромбоцитов отца ребенка. Встречалась несовместимость пар по антигенам HPA2a/HPA2b, HPA5a/HPA5b, HPA15a/HPA15b и HPA15b/HPA15a (по 1 случаю из 21 пары), но антител в крови у женщин выявлено не было. На рисунке 1 показано распределение вероятной специфичности аллоантител, обнаруженных у матерей новорожденных из обследуемых пар.

Клинический случай

Пациентка Я., 36 лет, обратилась 03.09.2015 г. для обследования и выяснения причины замершей беременности. В анамнезе 3 беременности. Первая в 2004 г – нормальные роды, у ребенка количество тромбоцитов в норме. Вторая в 2013 г. – на 34-й неделе беременности у плода внутриутробное

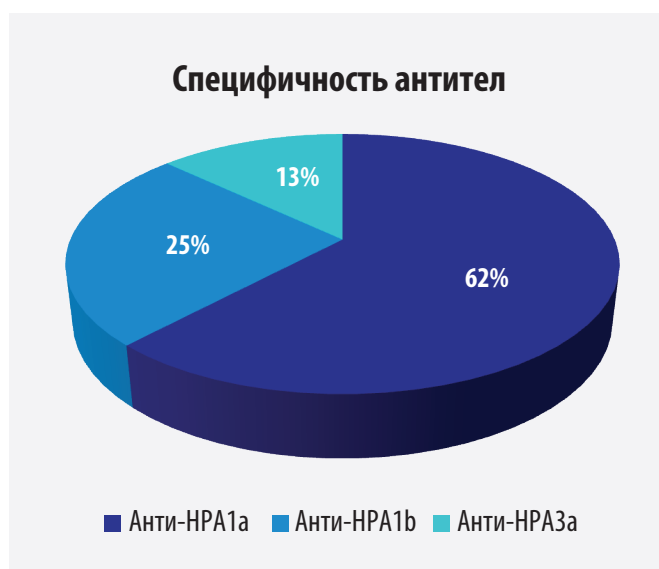


Рисунок 1. Распределение специфичности аллоантител среди обследуемых
Figure 1. Distribution of the alloantibody specificity among the study subjects

кровоизлияние, операция кесарево сечение по медицинским показаниям. У ребенка при рождении количество тромбоцитов по Фонио $0 \times 10^9/\text{л}$, далее наблюдался незначительный рост количества тромбоцитов, ребенок прожил 20 дней. 2015 г. – третья беременность, замершая на 15–16 неделе. Ранее пациентка не обследовалась на наличие антитромбоцитарных антител ни во время, ни вне беременностей.

В результате обследования:

1. Аутоантитела к тромбоцитам не были обнаружены ни у самой пациентки, ни у мужа.
2. Аутоконтроль отрицательный.
3. В плазме крови пациентки обнаружены аллоантитела класса IgG на 1+, направленные против тромбоцитов мужа: количество IgG-позитивных клеток к числу клеток, фиксирующих анти-CD41 антитела, составило 35,7% (рис. 2).

Таблица 1
Несовместимость пар мать/отец по антигенам тромбоцитов и специфичность аллоантител, обнаруженных в плазме матерей

Table 1
Incompatibility of mother/father pairs in terms of platelet antigens and the specificity of alloantibodies found in maternal plasma

| Несовместимость в паре мать/отец | Количество пар | Матери с антителами | Вероятная специфичность |
|----------------------------------|----------------|---------------------|-------------------------|
| HPA1b/HPA1a | 9 | 5 (55%) | анти-HPA1a |
| HPA1a/HPA1b | 4 | 2 (50%) | анти-HPA1b |
| HPA3a/HPA3b | 4 | 1 (25%) | анти-HPA3b |
| HPA2a/HPA2b | 1 | – | |
| HPA5a/HPA5b | 1 | – | |
| HPA15a/HPA15b | 1 | – | |
| HPA15b/HPA15a | 1 | – | |

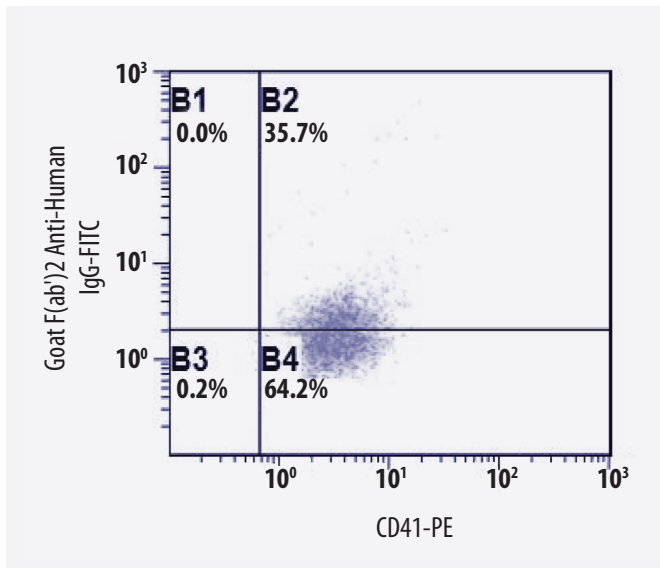


Рисунок 2. Результат определения антитромбоцитарных аллоантител в крови пациентки методом проточной цитометрии. На диаграмме в верхнем правом квадрате показан процент IgG-позитивных клеток к числу клеток, фиксирующих анти-CD41 антитела

Figure 2. Determination of antiplatelet alloantibodies in the maternal blood by flow cytometry. In the diagram, the top right square shows the percentage of IgG-positive cells to the number of cells fixing anti-CD41 antibodies

4. Результаты генотипирования отображены в таблице 2.

У пары обнаружено несовместимое сочетание антигенов HPA1b/HPA1a. Вероятная специфичность аллоантител, обнаруженных у пациентки – анти-HPA1a. Дети этой пары всегда будут иметь аллель «а» и аллель «b» гена *HPA1*, так как отец и мать гомозиготны по разным аллелям. При беременности мать и плод будут несовместимы, так как у матери отсутствует аллель «а» гена *HPA1*. В результате первой беременности женщина была сенсибилизирована плодом, на тромбоцитах которого присутствовал антиген HPA1a, анти-HPA1a антитела явились причиной разрушения тромбоцитов, что привело к внутриутробному кровоизлиянию у плода при второй беременности и гибели плода при третьей беременности. В вышеприведенном примере обследования пациентки очевидна иммунная причина проблемы с деторождением.

Несмотря на то что у всех обследуемых пар мать/отец была выявлена несовместимость по тому или иному тромбоцитарному антигену, только у 38% матерей новорожденных с тромбоцитопенией были обнаружены антитела, направленные против тромбоцитов отца ребенка. Следует отметить, что отрицательный результат теста на наличие аллоантител в крови матери не исключает НАИТ у плода или новорожденного, так как может быть обусловлен низким титром антител, циркулирующих в плазме; приемом лекарственных препаратов на основе иммуноглобулинов (например при ОРВИ у женщины), маскирующих наличие специфических антител, и т. д. Возможно определение антитромбоцитарных аллоантител у беременных женщин следует повторять каждые 2–4 недели, подобно тому как проводится скрининг антирезусных аллоантител у резус-отрицательных беременных женщин при несовместимости родителей по D антигену. При подозрении на НАИТ целесообразно включать в диагностическое обследование не только тестирование крови матери на наличие антитромбоцитарных антител, но и определение аллелей генов HPA матери, отца и ребенка для установления возможной несовместимости по HPA. Определение антигенного состава тромбоцитов родителей позволяет определить вероятную специфичность антитромбоцитарных аллоантител, обнаруженных в крови матери, что подтверждает иммунологический диагноз.

В исследовании использован метод диагностики НАИТ с использованием только образцов крови родителей, что может быть выходом при невозможности получения материала для исследования (пренатальный период, тяжелое состояние ребенка, ложные результаты анализов вследствие влияния лекарственной терапии и т. п.). Также появляется возможность прогнозировать антигенный состав и риск тромбоцитопении у плода, основываясь на обследовании родителей до или во время беременности матери. Такое обследование необходимо для принятия терапевтических решений, направленных на сохранение плода и при последующих беременностях для предотвращения геморрагических осложнений у плода/новорожденного, особенно, если у старших детей в период новорожденности была диагностирована тромбоцитопения.

Таблица 2

Аллели генов HPA, обнаруженные у обследуемой пары методом молекулярно-генетического типирования

Table 2

Alleles of HPA genes detected in the examined pair by molecular and genetic typing

| Обследуемые | Обнаруженные аллели генов HPA | | | | | |
|--------------|-------------------------------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| Пациентка Я. | HPA-1b/b | HPA-2a/a | HPA-3a/a | HPA-4a/a | HPA-5a/b | HPA-15a/a |
| Муж | HPA-1a/a | HPA-2a/a | HPA-3a/a | HPA-4a/a | HPA-5a/a | HPA-15a/b |

Выводы

1. Определение циркулирующих антитромбоцитарных аллоантител в крови матери, проведенное с использованием тромбоцитов отца новорожденного, позволило осуществить исследование при отсутствии образца крови новорожденного.

2. Выявление несовместимости по антигенам тромбоцитов среди пар мать/отец с помощью молекулярно-генетического типирования и определение вероятной специфичности антитромбоцитарных аллоантител, обнаруженных в крови матери, позволило подтвердить иммунологический диагноз в 8 случаях из 21.

Литература/References

1. Pahal GS, Jauniaux E, Kinnon C, Thrasher AJ, Rodeck CH. Normal development of human fetal hematopoiesis between eight and seventeen weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(4):1029–1034. PMID: 11035358. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.106976>

2. Husebekk A, Skoden B, Killie MK, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT). *ISBT Science Series.* 2011;6(2):261–264. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2824.2011.01498.x>

3. Выхристюк Ю.В., Куликова О.В., Майорова О.А. Патология тромбоцитарного звена гемостаза у новорожденных (обзор литературы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2003;2(2):38–43.

Vykhristyuk YuV, Kulikova OV, Mayorova OA. Pathology of the haemostasis thrombocytic link in neonates (review of literature). *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2003;2(2):38–43. (In Russ.).

4. Dahmane Ayadi I, Ben Hamida E, Youssef A, Sdiri Y, Marakchi Z. Prevalence and outcomes of thrombocytopenia in a neonatal intensive care unit. *Tunis Med.* 2016;9(4):305–308. PMID: 27704515.

5. Масчан А.А., Румянцев А.Г. Иммуно-опосредованные тромбоцитопении новорожденных: дифференциальный диагноз и принципы терапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2010;9(3):13–18.

Maschan AA, Rumyantsev AG. Immune-mediated thrombocytopenia of the neonates: differential diagnosis and management. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2010;9(3):13–18. (In Russ.).

6. Закиров И.И., Сафина А.И. Тромбоцитопении новорожденных. *Вестник современной клинической медицины.* 2013;6(6):102–107.

Zakirov II, Safina AI. Neonatal thrombocytopenia. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2013;6(6):102–107. (In Russ.).

7. Чижкова А.Н. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений у новорожденных. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2015;2(4):104–107. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-2-4-104-107>

Chizhkova AN. The differential diagnosis of thrombocytopenia in neonates. *Russian Journal of Children Hematology and Oncology.* 2015;2(4):104–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-2-4-104-107>

8. Под ред. Н.Н. Володина. *Неонатология: национальное руководство.* ГЭОТАР-Медиа; 2009.

Volodin NN, ed. *Neonatology: National Guidelines.* GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.).

9. Sullivan MJ, Kuhlmann R, Peterson JA, Curtis BR. Severe neonatal alloimmune thrombocytopenia caused by

maternal sensitization against a new low-frequency alloantigen (Dom^b) located on platelet glycoprotein IIIa. *Transfusion.* 2017;57(7):1847–1848. PMID: 20518345. <https://doi.org/10.1111/trf.14160>

10. Roberts IAG, Chakravorty S. Thrombocytopenia in the newborn. In: Michelson AD, ed. *Platelets.* 3rd ed. Academic Press; 2013:929–951.

11. Бутина Е.В., Зайцева Г.А. Методы диагностики иммунной тромбоцитопении плода и новорожденного. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016;61(10):715–719.

Butina EV, Zaitseva GA. The methods of diagnostic of immune thrombocytopenia of fetus and newborn. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2016;61(10):715–719. (In Russ.).

12. Allen D, Ouwehand WH, de Haas M, Kekomaki R, Kaplan C, Metcalfe P. Interlaboratory variation in the detection of HPA-specific alloantibodies and in molecular HPA typing. *Vox Sang.* 2007;93(4):316–324. PMID: 180702276. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2007.00960.x>

13. Минеева Н.В., Заварзина О.А., Сумская Г.Ф., Гавровская С.В. Выявление антитромбоцитарных антител у беременных и новорожденных. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал.* 2012;13:771–779.

Mineeva NV, Zavarzina OA, Sumskaia GF, Gavrovskaya SV. The platelet antibody detection among pregnant women and newborn. *Medline.ru. Russian Biomedical Journal.* 2012;13:771–779. (In Russ.).

14. Олс Р., Едер М. *Гематология, иммунология и инфекционные болезни.* Под ред Р.А. Полина; под ред. А.Г. Румянцев. Логосфера; 2013:22–35.

Ohls R, Yoder M. *Hematology, Immunology and Infectious Disease.* Polin RA, Rumyantsev AG, eds. Logosfera; 2013:22–35. (In Russ.).

15. Curtis BR, McFarland JG. Human platelet antigens - 2013. *Vox Sang.* 2014;106(2):93–102. PMID: 24102564. <https://doi.org/10.1111/vox.12085>

16. 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>

Khaspekova SG, Shustova ON, Golovkina LL, Mazurov AV. Diagnostic markers and predictors of neonatal immune thrombocytopenia. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2019;64(2):198–210. (In Russ.). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-198-210>

17. Zdravic D, Yougbare I, Vadasz B, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(1):19–27. PMID: 26810319. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.004>

18. Arneth B. Neonatal immune incompatibilities between newborn and mother. *J Clin Med.* 2020;9(5):1470. PMID: 32422924. PMID: PMC7291300. <https://doi.org/10.3390/jcm9051470>

Сведения об авторах

Минеева Наталья Витальевна, д. б. н., профессор, руководитель научно-исследовательской лаборатории иммуногематологии и геномики групп крови, Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7137-8877>

Гавровская Светлана Викторовна, м. н. с. научно-исследовательской лаборатории иммуногематологии и геномики групп крови, Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического

агентства (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2987-2956>

Сысоева Елена Анатольевна, м. н. с. научно-исследовательской лаборатории иммуногематологии и геномики групп крови, Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9465-4704>

Сидоркевич Сергей Владимирович, д. м. н., директор, Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9931-9406>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Natalia V. Mineeva, Dr. Sci. (Bio.), Professor, Head of the Research Laboratory of Immunohematology and Blood Group

Genomics, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical-Biological Agency (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7137-8877>

Svetlana V. Gavrovskaya, Junior Researcher, Research Laboratory of Immunohematology and Blood Group Genomics, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical-Biological Agency (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2987-2956>

Elena A. Sysoeva, Junior Researcher, Research Laboratory of Immunohematology and Blood Group Genomics, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical-Biological Agency (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9465-4704>

Sergey V. Sidorkevich, Dr. Sci. (Med.), Director, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical-Biological Agency (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9931-9406>

Conflict of interest: *none declared.*