

ПАТОГЕНЕЗ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко, кафедра патологической физиологии, г. Воронеж

Турищева В. А., Лидохова О. В.

E-mail: lerok.turisheva@gmail.com

В данной работе представлен анализ российских и зарубежных источников научной литературы, раскрывающих современное представление ученых об особенностях патогенеза двух разновидностей неонатальной иммунной тромбоцитопении – транс- и аллоиммунной. Данные заболевания были хорошо изучены только в последние десятилетия. Особое внимание уделено наиболее характерным отличиям в патогенезе тромбоцитопений. Также освещены механизмы влияния материнских антител на процесс разрушения тромбоцитов в организме новорожденного ребенка.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, система гемостаза, новорожденный ребенок, тромбоцитопоз.

Введение

Система свертывания крови у новорожденных детей к моменту рождения не является зрелой: до 14-15 лет она претерпевает множество качественных и количественных изменений. Например, у новорожденных снижена концентрация витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X) и некоторых природных антикоагулянтов – антитромбина, гепарина, протеина С и протеина S, но при этом повышена концентрация в плазме крови VIII фактора свертывания и фактора фон Виллебранда [1]. Существенные отличия наблюдаются и в тромбоцитарно-сосудистом звене гемостаза. Сразу после рождения число тромбоцитов у новорожденного почти соответствует норме взрослого человека. Далее следует плавное снижение, которое достигает максимума на второй неделе,

а к концу второй недели число тромбоцитов снова приходит в норму. Также стоит отметить, что у детей снижена агрегация тромбоцитов и выделение ими факторов P3 (фосфолипиды мембраны) и P10 (серотонин) [2].

К сожалению, часто встречаются не только физиологические, но и патологические изменения в системе гемостаза. В структуре гематологических патологий новорожденных тромбоцитопения является наиболее распространенной у недоношенных детей. У здоровых новорожденных заболеваемость составляет 1%. В неонатальном отделении интенсивной терапии частота данной патологии достигает 35%, в том числе у новорожденных с низким весом при рождении и у недоношенных детей – 15-20%, у новорожденных с крайне низкой массой тела при рождении – 73 % [3].

Существует множество этиологических факторов, провоцирующих развитие данного состояния у новорожденных. К ним можно отнести различные материнские патологии, например, сахарный диабет и артериальную гипертензию, приводящие к хронической внутриутробной гипоксии; прием различных лекарственных препаратов (тиазидные диуретики, гепарин, хинин и многие другие); TORCH-инфекции и формирование антитромбоцитарных антител. В данной статье мы подробно рассмотрим иммунные механизмы тромбоцитопении новорожденных [4].

Цель исследования: изучение патогенетических особенностей транссиммунной и аллоиммунной тромбоцитопении у новорожденных детей.

Материалы и методы

Работа посвящена обзору и анализу русскоязычной и англоязычной научной литературы. Использовались теоретические методы исследования.

Результаты и обсуждение

Иммунная тромбоцитопения у новорожденного возникает в результате трансплацентарного перехода антитромбоцитарных антител от

беременной женщины к плоду. Попадание данных Ig провоцирует развитие переходного, но очень опасного состояния у новорожденных. В зависимости от особенностей патогенеза выделяют трансиммунную и аллоиммунную неонатальные тромбоцитопении. Трансиммунная тромбоцитопения возникает у ребенка в тех случаях, когда мать имеет аутоиммунную тромбоцитопению или некоторые другие аутоиммунные заболевания, например, СКВ [5]. В данном случае материнский организм вырабатывает аутоантитела, которые опсонизируют не только тромбоциты, но и мегакариоциты, что приводит к повышенному разрушению тромбоцитов и значительному нарушению тромбоцитопоэза. В роли аутоантител, которые специфически связываются с такими гликопротеинами мембраны, как IIb/IIIa и Ib/IX, могут выступать IgM, IgA, IgG, но проникать в организм плода и вызывать фетальную и неонатальную иммунную тромбоцитопению способны только иммуноглобулины класса G [6, 7]. Тромбоцитопения плода может возникнуть уже на 20 неделе беременности.

Согласно многочисленным исследованиям, риск рождения ребенка с подобной патологией системы гемостаза от матери, имеющей в анамнезе данные заболевания, варьирует от 30 до 75% [8]. На сегодняшний день не обнаружена корреляция между количеством тромбоцитов у матери, концентрацией тромбоцитарно-ассоциированных IgG, проведением спленэктомии и рождением ребенка с тромбоцитопенией. Наиболее точным фактором прогнозирования является рождение в прошлом в этой семье детей с тяжелой формой данной патологии [9]. Попавшие через плаценту антитела способны циркулировать в течение нескольких недель и даже месяцев в крови новорожденного ребенка и оказывать неблагоприятные эффекты [10].

Основное значение данных антител в патогенезе трансиммунной неонатальной тромбоцитопении заключается в опсонизации тромбоцитов, что приводит к усилению опосредованного Fc-рецептором клиренса

тромбоцитов мононуклеарно-фагоцитарной системой [11]. Вышеперечисленные гликопротеины появляются на мембране мегакариоцитов уже на ранних этапах дифференцировки, поэтому последние тоже подвергаются разрушению [12]. Также стоит отметить, что данные комплексы антител, полученных от матери, и антигенов, которые находятся на мембране тромбоцита плода или новорожденного, способны активировать систему комплемента, что ускоряет данный патологический процесс [13].

Существует также аллоиммунная тромбоцитопения, причина которой – несовместимость матери и плода по аллоантигенам тромбоцитов (HРА), являющиеся чужеродными организму матери и наследуются ребенком от отца. Антигены данной системы обычно являются частью таких гликопротеинов мембраны тромбоцитов, как IIb-IIIa, Ib, Ia, а также некоторых других. Патогенез данного заболевания похож на механизм развития гемолитической анемии при резус-конфликте: HРА-антигены ребенка попадают в организм матери, после чего происходит его сенсibilизация, сопровождающаяся появлением большого количества специфических IgG, которые проходят через гематоплацентарный барьер и связываются с тромбоцитами плода, вызывая их усиленное разрушение [8]. Сенсibilизация материнского организма в большинстве случаев происходит во время родов или сразу после них [10]. Но при этом развитие аллоиммунной тромбоцитопении возможно и у первого ребенка при неблагоприятном течении беременности, инвазивных диагностических манипуляциях или если рождению первого ребенка предшествовали замершая беременность, выкидыш.

Если у новорожденного было диагностировано это состояние, то при последующих беременностях вероятность повторения диагноза в основном зависит от генотипа отца. Если отец гетерозиготен (HРА-Ia/HРА-Ib), риск составляет 50%, и приближается к 100%, если он гомозиготен (HРА-Ia/HРА-Ia). Наличие в анамнезе внутричерепного кровоизлияния у ребенка,

рожденного в результате предыдущей беременности, является предпосылкой к тяжелой тромбоцитопении у последующих плодов [4].

Аллоиммунная тромбоцитопения новорожденных отличается от других видов тромбоцитопении тем, что чаще имеет тяжелое течение, уровень тромбоцитов у новорожденных в данном случае может опускаться до $25 \cdot 10^9$. Около 61,5% детей с неонатальной аллоиммунной тромбоцитопенией нуждаются в лечении (у детей с другими видами тромбоцитопении этот показатель составляет 23%) [14]. Обнаружено, что клинически более тяжелые случаи вызваны наличием НРА-Ia. Это объясняется расположением данного антигена в составе комплекса GPIIb/IIIa. Этот гликопротеин является одним из самых распространенных на поверхности тромбоцитов, что способствует более быстрому связыванию аллоантител с тромбоцитами, а это также приводит к прекращению агрегации тромбоцитов путем нарушения связывания фибриногена с тромбоцитами. Эндотелий сосудов имеет IIIa-подобный гликопротеин, IgG могут связываться с ним и вызывать повреждение внутренней стенки сосуда [15].

Заключение

Иммунная тромбоцитопения является опасным состоянием для плода и новорожденного ребенка. Часто оно сопровождается выраженными поверхностными петехиями, экхимозами, кровоизлияниями в мышцы, желудочно-кишечными кровотечениями [4]. Наиболее опасное состояние – внутричерепное кровоизлияние при тяжелой тромбоцитопении. По разным данным частота подобного осложнения составляет от 1 до 4% для трансиммунной формы патологии и 10 до 30 % – для аллоиммунной [16]. Знание особенностей патогенеза данных заболеваний позволит избежать ошибок в диагностике и лечении, а также легко дифференцировать этот диагноз от других. Женщины, дети которых перенесли иммунную тромбоцитопению, должны знать и понимать причину возникшей

патологии, чтобы учитывать это при планировании последующей беременности.

Список литературы:

1. Khizroeva J, Makatsariya A, Vorobev A, et al. The Hemostatic System in Newborns and the Risk of Neonatal Thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(18): 13864. <https://doi.org/10.3390/ijms241813864>
2. Яковлев В.Н. и соавт. Нормальная физиология. 2017; 240-241.
3. Chakravorty S, Murray N, Roberts I. Neonatal thrombocytopenia. *Early Hum Dev.* 2005; 81(1): 35-41. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2004.10.013>
4. Гомелла Т.Л., Каннингам М.Д. и Эяль Ф.Г. Неонатология: в 2 т. Т. 2. 2015: 541-548.
5. Burrows R.F., Kelton J.G. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1993; 329(20): 1463-1466. <https://doi.org/10.1056/NEJM19931113292005>
6. Audia S., Rossato M., Santegoets K., et al. Splenic TFH expansion participates in B-cell differentiation and antiplatelet-antibody production during immune thrombocytopenia. *Blood.* 2014; 124(18): 2858-2866. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-563445>
7. Tomiyama Y., Kosugi S. Autoantigenic epitopes on platelet glycoproteins. *Int J Hematol.* 2005; 81(2): 100-105. <https://doi.org/10.1532/ijh97.04193>
8. 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.
9. Donato H. Neonatal thrombocytopenia: A review. I. Definitions, differential diagnosis, causes, immune thrombocytopenia. Trombocitopenia neonatal: Revisión. I. Definiciones, diagnóstico diferencial, causas, trombocitopenias inmunes. *Arch Argent Pediatr.* 2021; 119(3): 202-214. <https://doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e202>

10. Заплатников А.Л., Карасева Л.Н., Подкопаев В.Н., Фомина С.Г., Шипулина О.Ю., Домонова Э.А., Садова Н.В. Иммунные тромбоцитопении у новорожденных детей: трудности диагностики и тактика ведения. *РМЖ*. 2015; 22: 1360-1363.
11. Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 306-312. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2012.1.306>
12. McMillan R., Luiken G.A., Levy R., Yelenosky R., Longmire R.L. Antibody against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA*. 1978; 239(23): 2460-2462. <https://doi.org/10.1001/jama.239.23.2460>
13. Peerschke E.I., Andemariam B., Yin W., Bussel J.B. Complement activation on platelets correlates with a decrease in circulating immature platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2010; 148(4): 638-645. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07995.x>
14. Zemer V.S., Mousa K., Herscovici T., Steinberg-Shemer O., Bonstein L., Yacobovich J. Neonatal Thrombocytopenia: Differing Characteristics of NAIT Versus Non-NAIT. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2023; 45(6): e728-e732. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002669>
15. Peterson J.A., McFarland J.G., Curtis B.R., Aster R.H. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol*. 2013; 161(1): 3-14. <https://doi.org/10.1111/bjh.12235>
16. Bussel J. Diagnosis and management of the fetus and neonate with alloimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2009; 7 Suppl 1: 253-257. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03380.x>

Как цитировать:

Турищева В. А., Лидохова О. В. Патогенез иммунной тромбоцитопении у новорожденных детей. *Scientist (Russia)*. 2024; 4 (30): 137-143.
