

## Фетальна неонатальна тромбоцитопенія: рекомендації 2019

[Поділитися](#) [Поділитися](#) [Поділитися](#) [Поділитися](#)

Хиць А.

**Резюме.** Королівський коледж акушерів та гінекологів (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) випустив оновлені рекомендації з ведення вагітних з наявним ризиком фетальної неонатальної алоїмунної тромбоцитопенії



### Актуальність

Тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів  $<150 \cdot 10^9/\text{л}$ ) є найчастішою гематологічною аномалією плода та новонародженого і реєструється при народженні у 1–5% дітей. У 0,1–0,5% новонароджених тромбоцитопенія є тяжкою (кількість тромбоцитів становить  $<50 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Близько  $\frac{1}{3}$  усіх внутрішньочерепних крововиливів плода і новонародженого викликано *фетальною неонатальною алоїмунною тромбоцитопенією (ФНАТ)*.

### Вступ

ФНАТ зумовлена конфліктом стосовно людського тромбоцитарного антигену (human platelet antigens — HPA). При цьому відбувається деструкція тромбоцитів плода чи новонародженого материнськими антитілами (АТ), спрямованими проти специфічних HPA плода. У період вагітності тромбоцити плода долають плацентарний бар'єр і при несумісності за HPA викликають синтез АТ, які мають назву анти-HPA-1a, проти успадкованих у батька чи від донорських гамет, включаючи яйцеклітину або сперму, під час екстракорпорального запліднення і відсутніх у матері антигенів.

Частота ФНАТ плода і новонародженого становить 1 випадок на 1 тис. новонароджених, вона *практично* непередбачувана при першій вагітності й має тенденцію до прогресування при наступних вагітностях. Ризик внутрішньочерепного крововиливу при ФНАТ плода і новонародженого становить до 20%, і половина випадків відбувається внутрішньоутробно. На відміну від гемолітичної хвороби, зумовленої резус-конфліктом, алоїмунізація тромбоцитів може виникнути у період першої вагітності. Утворені антитіла перетинають плаценту і атакують тромбоцити плода.

У європейській популяції в 90% випадків ФНАТ плода і новонародженого зумовлено АТ проти HPA-1a (анти-HPA-1a), далі йдуть анти-HPA-5b і анти-HPA-3a форми. Водночас в азіатській популяції представлені форми, опосередковані АТ, спрямованими проти HPA-4b. Встановлено, що перебіг ФНАТ плода і новонародженого, викликаного гіпосенсибілізацією до HPA-1a, *зазвичай тяжчий, ніж при залученні інших антигенів*.

Найбільш вагомим провісником ФНАТ є анамнез, зібраний у рідних сестер або братів з антенатальним внутрішньочерепним крововиливом (ВЧК). Однак ФНАТ, що виникає у період першої вагітності, не може бути діагностована до неонатального періоду. Частота виникнення ФНАТ становить близько 1:1000 вагітностей.

Антитромбоцитарні АТ відносяться до імуноглобулінів (Ig) класу G і здатні проникати через плаценту вже на 14-му тижні вагітності, вони зв'язуються із тромбоцитами плода і викликають їх деструкцію макрофагами. Проникнення АТ через плаценту наростає зі збільшенням терміну вагітності, досягаючи максимуму у III триместр вагітності.

У плода та новонародженого з легким або помірним ступенем тяжкості тромбоцитопенії ФНАТ зазвичай проходить на 1-му тижні життя без жодних наслідків, однак при тяжкому ступені із ВЧК (до 20% випадків загальної кількості ФНАТ) може призвести до інвалідизації, серйозних неврологічних наслідків та летального кінця.

Досягнення сучасної медицини дозволяють жінкам з ризиком ФНАТ при адекватних організаційних, діагностичних та лікувально-профілактичних заходах народити здорову дитину без патології. Тому група експертів Королівського коледжу акушерів та гінекологів розробили рекомендації щодо ведення вагітних, які мають стандартний або високий ризик народження дитини з ФНАТ.

## Менеджмент

Протягом останніх років пренатальний менеджмент ФНАТ зазнав істотних змін. Так, після підтвердження ефективності для лікування стали застосовувати Ig, і внаслідок цього зменшилася необхідність використання інвазивного тестування плода та забору крові плода (ЗКП). На сьогодні відомо дуже мало доказових досліджень щодо ефективності терапії ФНАТ, на результатах яких могли б базуватися лікувальні рекомендації.

## Скринінг

Тяжку ФНАТ (тромбоцити  $<25 \cdot 10^9/\text{л}$ ) діагностують у 1 на 10 тис. живонароджених, з яких близько 20% мають ВЧК. Метою скринінгу є своєчасне виявлення, лікування та зниження ризику ВЧК або внутрішньоутробної смерті плода. Вчені зазначають, що переваги скринінгу повинні перевищувати його ризики. Скринінг базується на виявленні анти-НРА-1а — антитіл до людського тромбоцитарного антигену-1а, що у 95% спричиняє тяжкий ступінь ФНАТ. Скринінг ФНАТ включає генотипування та виявлення анти-НРА-1а.

У 2012 р. Національний комітет скринінгу Великобританії (UK National Screening Committee) дійшов двох висновків щодо скринінгу ФНАТ: по-перше — досі не існує переконливих доказів клінічної користі від скринінгу, по-друге — не існує доказів потенційної шкоди щодо скринінгу ФНАТ. Ці тези залишаються незмінними у рекомендаціях за 2019 р.

- Скринінг на ФНАТ не несе потенційної шкоди всім дітям. Не існує тесту, який міг би визначити дітей, яким скринінг міг би завдати шкоди.
- Не існує профілактичного лікування ФНАТ.

## Генотипування

На сьогодні доступні серологічні методи, які мають високу пропускну здатність та низьку вартість. Для жінок, ідентифікованих як НРА-1а-негативні, рівень НРА у плода можна визначити за допомогою ДНК у плазмі матері, і, якщо результати плода також

будуть негативні, вчені зазначають, що подальше спостереження не потрібне. Однак ця рекомендація на сьогодні не має доказової бази і не рекомендується як основний лабораторний тест. Як альтернативний тест рекомендовано провести дослідження генотипу батька на наявність HPA-1a, у разі негативного результату — подальші дослідження не рекомендовані.

За наявності позитивного результату генотипування анти-HPA-1a наявність антигену (HLA)-DRB3\*0101 у жінок асоціюється з клінічно підтвердженою ФНАТ.

DRB3\*0101-негативні жінки можуть бути виключені з подальшого спостереження, оскільки достовірність результату відповідає 99%. Однак не існує доказової бази щодо використання цього методу діагностики в клінічній практиці, тому вчені не можуть рекомендувати цей метод як основний у скринінгу ФНАТ.

## **Скринінг на анти-HPA**

Вчені зазначають, що антитіла, виявлені до 20 тиж вагітності, не мають клінічного значення. Тому скринінг на анти-HPA рекомендовано проводити після 20 тиж вагітності з метою уникнення гіпердіагностики ФНАТ.

## **Визначення HPA**

### **Інвазивний тест**

Для визначення HPA плода рекомендовано проводити амніоцентез на 16-му тижні вагітності. Однак вчені зазначають, що є ризики викидня (0,5–1,0%) та можливого стимулювання вироблення анти-HPA-1a. У разі якщо мати відмовляється від амніоцентезу, може бути запропоновано внутрішньовенне введення Ig емпірично з 18-го тижня вагітності. Цей підхід, уникаючи потенційно катастрофічних наслідків відмови від лікування, неминуче призведе до додаткової терапії у 50% жінок із супутніми ризиками лікування.

### **Неінвазивне тестування**

Неінвазивне тестування плода на HPA рекомендовано проводити у тому разі, якщо незрозуміло, чи є у плода відповідні HPA, проти якого наявні материнські анти-HPA-1a, наприклад, якщо мати має анти-HPA-1a, а батько гетерозиготний на HPA-1a (трапляється приблизно у 30% випадків). Інші приклади включають ситуації, коли біологічний батько недоступний для тестування на HPA або при екстракорпоральному заплідненні, де донор не може бути досліджений на HPA.

У 2011 р. повідомлялося про аналіз крові матері, що дозволив генотипувати HPA на вільно циркулюючу ДНК плода, наявну у плазмі крові матері. Результати дослідження за участю 34 вагітних свідчать, що материнську кров можна брати для дослідження на початку II триместру, якщо почати скринінг раніше — можна отримати хибнонегативні результати внаслідок низького рівня ДНК плода у крові.

У 2013 р. зареєстровано ще дві методики генотипування HPA, які виявилися менш чутливими до цієї проблеми. Вони базувалися на виявленні у плода генів HPA-1a або HPA-1b:

- Аналіз полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), що проводиться в режимі реального часу, за допомогою технології SYBR® Green (біотехнологічна компанія Thermo Fisher Scientific, Waltham, Массачусетс, США), дав достовірні результати для зразків, взятих у 49 вагітних після 17 тиж вагітності. Методика

полягає в тому, що специфічну ампліфікацію протилежного алеля відрізняють від неспецифічного.

- Технологія плавлення високої роздільної здатності на ампліконах ПЛР заснована на різниці температури плавлення на 0,7 °C HPA-1a та HPA-1b. Результати отримано у всіх 46 тестованих жінок. Ці методи виглядають більш специфічними, ніж метод рестрикції Msp1, однак все ще базуються на вільно циркулюючій ДНК плода, яка отримується з материнської крові.

Вчені рекомендують використовувати після 15 тиж вагітності обидва тести для забезпечення достовірних результатів. Однак ні цей метод, ні метод Msp1 не були широко прийняті в інших країнах, відображаючи основні ресурси, необхідні для встановлення та затвердження тестів.

### Рекомендації щодо внутрішньовенного введення Ig

На сьогодні не існує рандомізованих контрольованих досліджень, які б порівнювали внутрішньовенне введення Ig з плацебо або інвазивне лікування із внутрішньоутробною трансфузією тромбоцитів: всі дані ґрунтуються на результатах систематичних оглядів (Вінкельхорст Д., Мерфі М.Ф., Грейнахер А. та співавт. Антенатальне лікування при плодовій та неонатальній алоімунній тромбоцитопенії: систематичний огляд).

Якщо в анамнезі у вагітної наявна ФНАТ, рекомендовано при наступних вагітностях призначати як терапію першої лінії внутрішньовенне введення Ig із розрахунку 1 г/кг маси тіла на тиждень, починаючи з 18-го тижня. У разі наявного в анамнезі тяжкого ступеня ФНАТ (з антенатальним ВЧК або тромбоцитами  $<20 \cdot 10^9/\text{л}$ ) деякі автори рекомендують починати внутрішньовенне введення Ig з 12-го тижня вагітності.

Перед початком терапії Ig рекомендовано провести скринінг на наявність у плода HPA. У разі якщо батько не є гомозиготним щодо HPA, генотипування плода можна виконати двома методами: відбір проб ворсин хоріона (після 11 тиж вагітності) або виконання амніоцентезу (після 16 тиж вагітності). Якщо жоден із методів скринінгу недоступний, можливе «сліпе» внутрішньовенне введення Ig.

Деякі вчені виступають за різні терміни початку внутрішньовенного введення Ig, залежно від стратифікації ризику розвитку ФНАТ. Ризик ФНАТ вважається високим у тому разі, якщо у попередній вагітності у плода виник ВЧК або відзначено рівень тромбоцитів  $<20 \cdot 10^9/\text{л}$ . Так, у дослідженнях деяких авторів (Bussel J.B. та співавтори) описана терапевтична тактика відповідно до стратифікованого ризику: *високий ризик* — попередня дитина із ВЧК та низьким рівнем тромбоцитів; *дуже високий ризик* — попередня дитина із низьким рівнем тромбоцитів та ВЧК, що виник до 28-го тижня вагітності; та *стандартний ризик* — попередня дитина із низьким рівнем тромбоцитів та відсутністю ВЧК. Відповідно, хворі з високим ризиком та дуже високим ризиком отримували Ig із розрахунку 1 г/кг/тиж з/без преднізолону, починаючи з 12-го тижня вагітності, та виконували ЗКП на 20–24-му тижні вагітності. Пацієнти високого ризику отримували Ig лише після ЗКП на 20–24-му тижні вагітності. Автори дійшли висновку, що при стратифікації ризику рівень ВЧК був нижчим (5/37 плода, два з яких не були зумовлені тромбоцитопенією).

Враховуючи цю стратифікацію ризиків, L.D. Pacheco та співавтори рекомендують призначати жінкам із наявним високим ризиком ФНАТ (попередня дитина з ВЧК та низьким рівнем тромбоцитів) внутрішньовенне введення Ig із розрахунку 1 г/кг/тиж з 12-го тижня вагітності, далі — на 20-му тижні вагітності — подвоєння дози Ig або додавання преднізолону емпірично, далі на 28-му тижні — підвищення дози Ig або додавання преднізолону. Для жінок із дуже високим ризиком, у яких попередня дитина

мала ВЧК до 28 тиж вагітності, рекомендовано інтенсивніше лікування — введення внутрішньовенно Ig 2 г/кг/тиж, починаючи з 12-го тижня вагітності, та додавання преднізолону з 20-го тижня вагітності.

Жінкам стандартного ризику (низький рівень тромбоцитів, без ВЧК) рекомендовано починати внутрішньовенно Ig 1 г/кг/тиж, далі з 20-го тижня — додавання преднізолону або підвищення дози Ig 2 г/кг/тиж, далі на 32-му тижні — підвищення дози Ig або додавання преднізолону на 32-му тижні емпірично. Усім матерям рекомендовано проведення кесарева розтину на 37–38-му тижні вагітності.

Інші дослідники рекомендують призначати жінкам з високим та дуже високим ризиком внутрішньовенне введення Ig на 16–18-му тижні вагітності. Як свідчать результати, у матері зі стандартним ризиком ФНАТ ефективність лікування підвищується у разі своєчасного введення Ig, приблизно на 20-му тижні.

### **ЗКП**

Протягом останніх 10 років менеджмент ФНАТ зазнав істотних змін. Так, на місце інвазивного лікування прийшла терапія Ig. Однак залишаються сумніви щодо ролі ЗКП для оцінки клінічної відповіді на введення Ig. ЗКП проводиться приблизно через 6–8 тиж від початку терапії Ig та дає можливість оцінити ефективність призначеної терапії, необхідність додавання стероїдів, підвищення дози Ig або проведення щотижневого внутрішньоутробного переливання тромбоцитів для зниження ризику ВЧК.

Вчені зазначають, що ризики ЗКП перевищують користь, тому не рекомендують проведення цього методу оцінки лікування для жінок зі стандартним ризиком ФНАТ. Проведення ЗКП можливе для жінок із високим та дуже високим ризиком ФНАТ, які в анамнезі мають внутрішньоутробний ВЧК плода чи рівень тромбоцитів  $<10 \cdot 10^9/\text{л}$  при народженні.

### **Профілактика**

На сьогодні вивчаються два потенційно перспективні підходи щодо профілактики ФНАТ: PROFNAIT та рекомбінантний анти-HPA-1a.

PROFNAIT — спільний проект, який залучає дев'ять провідних північноєвропейських компаній, університетів і закладів охорони здоров'я за підтримки Європейського Союзу. Мета проекту полягає у розробці Ig проти HPA-1a для створення дієвого методу профілактики ФНАТ.

Рекомбінантний анти-HPA-1a: розроблено терапевтичний рекомбінантний анти-HPA-1a (B2G1Dnab), який конкурує з материнською анти-HPA-1a за зв'язування з тромбоцитами HPA-1a-плода. Необхідні подальші дослідження щодо вивчення безпеки, ефективності та дозування рекомбінантного анти-HPA-1a.

### **Ультразвукова діагностика (УЗД)**

Рекомендовано на 18–20-му тижні вагітності проведення серійних УЗД кожні 2–4 тиж, акцентуючись на стані головного мозку плода. У разі ВЧК в ранньому гестаційному віці може розглядатися лікування внутрішньовенним введенням Ig та продовженням вагітності.

## Висновки

- Немає жодних доказів, які б підтверджували, що рутинний скринінг демонструє ризику виникнення ФНАТ.
- Профілактика ФНАТ залишається обмеженою дослідженнями і наразі недоступна для клінічного використання.
- ЗКП є застарілим методом діагностики ФНАТ.
- Для скринінгу ФНАТ рекомендовано використовувати *неінвазивні* методи діагностики.
- Для терапії першої лінії ФНАТ рекомендовано використовувати внутрішньовенне введення Ig, починаючи з 16–18-го тижня, відповідно до стратифікації ризику ФНАТ.

**Regan F., Lees C.C., Jones B. et al.** (2019) Prenatal Management of Pregnancies at Risk of Fetal Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT). BJOG, Apr. 9 (<https://doi.org/10.1111/1471-0528.15642>).