

Особливості пренатальної діагностики та перебігу вагітності при алоїмунному конфлікті за системою тромбоцитарних антигенів

Г.О. Гребініченко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Проведено порівняльний аналіз перебігу та закінчення двох вагітностей поспіль у подружньої пари з негативним НРА-1а-генотипом у дружини (НРА-1b/b) та гомозиготним позитивним НРА-1а-генотипом у чоловіка (НРА-1a/a) за даними клінічних, ультразвукових, патологогістологічних досліджень. Окреслені проблеми ведення вагітних при алоїмунному конфлікті за системою тромбоцитарних антигенів в Україні.

Ключові слова: алоїмунна тромбоцитопенія плода/новонародженого, внутрішньомозковий крововилив у плода/новонародженого, тромбоцитарні антигени людини, алоїмунні антитромбоцитарні антитіла

Алоїмунна тромбоцитопенія плода і новонародженого (АІТПН) виникає внаслідок імунізації матері проти тромбоцитарних антигенів людини (human platelet antigens, НРА), наявних на тромбоцитах плода, які відрізняються від антигенів матері, і успадковані від батька. Материнські Ig G проходять через плаценту та призводять до руйнування тромбоцитів плода і пригнічують продукцію тромбоцитів. Внаслідок цього виникає тромбоцитопенія і в найбільш тяжких випадках – внутрішньомозковий крововилив (ВМК) у плодів та новонароджених [3, 11].

Патофізіологія даного стану схожа на розвиток резус-конфлікту та на відміну від нього АІТПН у понад 50% випадків виникає вже під час першої вагітності. Точні механізми сенсibiлізації матері не досліджені. Тромбоцитарні антигени людини визначаються на тромбоцитах плода в I триместрі вагітності, вони також наявні в клітинах ендотелію та гладком'язових клітинах судин, в активованих Т-лімфоцитах, клітинах трофобласта. Алоїмунні антитіла виявляють у першовагітних наприкінці I – початку II триместру гестації [11].

Частота АІТПН коливається, за даними різних авторів, від 1 на 350 до 1 на 1000 [8, 9]. Діагностується даний стан зазвичай після маніфестації типових ускладнень – тромбоцитопенії у новонародженого, ВМК у плода, новонародженого [10, 15]. У великій кількості випадків, навіть за наявності типових проявів патології, відповідний діагноз не встановлюється [13, 14].

Ключовим дослідженням для встановлення діагнозу є типування родини за системою тромбоцитарних антигенів людини (НРА-типування), більшість методів базуються на технології полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [1]. НРА-генотип батька може бути гомозиготним чи гетерозиготним. В останньому випадку плід може мати генотип, подібний до материнського в 50%. Для подальшого уточнення діагнозу проводять НРА-типування плода шляхом аналізу вільної ДНК плода в крові матері [12]. Активно досліджується доцільність проведення скринінгового НРА-типування жінок, подальшого поетапного обстеження партнера і плода, проведення профілактичних заходів [8]. На сьогодні іден-

тифіковано 33 тромбоцитарних алоантигена людини і була доведена причетність всіх з них до алоїмунних тромбоцитарних порушень. 12 з них є в шести серологічно і генетично визначених біалельних «системах», де форма «а» відповідає більшій частоті алеля, форма «b» – меншій [4]. НРА-1а-антигени відповідають за виникнення АІТПН в 85% випадків. Близько 2% жінок європейської раси є НРА-1а-негативними (НРА-1bb). Лише 10% НРА-1а-негативних жінок, що виношують НРА-1а-позитивний плід, продукують антитіла. Крім НРА-антигенів, на тромбоцитах також представлені антигени системи АВ0 і лейкоцитарні антигени людини (HLA), антитіла до перших інколи є важливими при АІТПН. Існує зв'язок між материнським HLA-типом та схильністю виробляти антитіла – більше 80% випадків імунізації відбувається у жінок з HLA DRB3*0101 [4, 11].

Визначення рівня алоїмунних антитромбоцитарних антитіл в крові жінки проводять методом іммобілізації тромбоцитарних антигенів специфічними моноклональними антитілами (МАІРА) з використанням моноклональних антитіл мишей, специфічних до глікопротеїнів тромбоцитів [6]. Рівень алоїмунних антитіл корелює зі ступенем важкості патологічного процесу [7].

Ультразвукове дослідження (УЗД) при цій патології здатне визначати наявність тяжких ускладнень тромбоцитопенії у плода – ВМК, розвиток вторинних ушкоджень головного мозку плода внаслідок крововиливу. При тяжких кровотечах інколи з'являються ознаки анемії у плода [5, 10, 15].

Протягом багатьох років з метою профілактики ВМК використовували різні заходи. Певний час проводили повторні кордоцентези з визначенням рівня тромбоцитів та переливанням тромбоцитарної маси плода. В останні роки їх використовують все менше, оскільки вони суттєво не покращують наслідки, проте несуть ризик значних кровотеч. Зараз кордоцентези використовують переважно для визначення рівня тромбоцитів в III триместрі, на підставі чого плануються термін та спосіб розродження. В якості неінвазивної терапії при АІТПН використовують високі дози (1–2 г/кг на тиждень) препаратів внутрішньовенного імуноглобуліну та преднізолону (0,5 мг/кг на добу). За наявності ВМК у плода при попередній вагітності терапію починають раніше і використовують вищі дози препаратів. Ризик повторення ВМК, незважаючи на всі заходи, становить приблизно 5% [3, 11, 15].

Огляд вітчизняної літератури свідчить, що публікацій, які висвітлюють проблеми саме алоїмунної тромбоцитопенії плода – пренатальної діагностики, ведення вагітності, не існує. У публікаціях, присвячених тромбоцитопеніям у новонароджених, наведені дані щодо алоїмунного конфлікту за системою НРА як можливого етіологічного фактора, описано патогенетичні механізми, діагностичні критерії, лікувальні заходи [2]. У монографіях з пренатальної діагностики вроджених вад розвитку у плода ця патологія зазначається як можлива причина пренатальних ВМК. Таким чином, має



Мал. 1. Друга вагітність. УЗД в 31–32 тиж. ВМК у плода

місце недостатній обсяг публікацій, присвячених даній проблемі у вітчизняних фахових виданнях.

Мета дослідження: проаналізувати варіанти пренатальної маніфестації алоїмунного конфлікту за системою тромбоцитарних антигенів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено порівняльний аналіз перебігу та закінчення двох вагітностей поспіль у подружньої пари з негативним НРА-1а-генотипом у дружини та гомозиготним позитивним НРА-1а-генотипом у чоловіка за даними клінічних, ультразвукових, патолого-гістологічних досліджень. Амбулаторне обстеження, стаціонарне обстеження, спостереження і лікування проводили в клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». УЗД виконували у відділенні медицини плода, патолого-гістологічне дослідження – у відділенні патоморфології.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнтка А. 1979 р. н., скерована у відділення медицини плода в 2015 році, в терміні 9–10 тиж вагітності для консультування, зважаючи на ускладнений перебіг та негативне закінчення попередньої вагітності. Група крові 0 (I), Rh (+), у чоловіка В (III), Rh (-). Показники згортальної системи крові, рівень тромбоцитів в межах норми, скарги або клінічні прояви підвищеної кровоточивості відсутні.

Акушерський анамнез: перша вагітність в 2004 р.: перебіг вагітності без ускладнень, термінові фізіологічні пологи, хлопчик 3300 г, 8–8 балів за шкалою Апгар, перебіг неонатального періоду без особливостей.

Друга вагітність – в 2012 р.: УЗД в I триместрі та дані біохімічного скринінгу I триместру без особливостей. УЗД II триместру: заключення: Вагітність 19 тиж + 3 дні. Розміри плода пропорційні, вроджені вади розвитку не виявлені, гемодинамічні порушення в системі мати–плацента–плід відсутні. Кількість навколоплідних вод в нормі, завтовшки плацента 20 мм, визначаються структурні зміни – розширений венозний синус по плодовій частині плаценти. Біохімічний скринінг II триместру – в межах норми. Перебіг вагітності – без ускладнень. УЗД III триместру: Вагітність 32 тиж. ВВР ЦНС. Агенезія хробака мозочка? Арахноїдальна кіста? Синдром Денді–Уокера? В протоколі огляду – непропорційні розміри плода – збільшення розмірів голівки,



Мал. 2. Друга вагітність. УЗД в 31–32 тиж. Потовщення плаценти

зменшення окружності живота та довжини стегна. Розширення бокових шлуночків головного мозку до 18 мм, великої цистерни – до 14 мм. У проекції задньої черепної ямки праворуч визначається ехо (-) утворення 44×34 мм з чітким ехогенним контуром, без кровотоку. Плацента потовщена до 47 мм. Кількість навколоплідних вод зменшена.

Вагітна звернулася до відділення медицини плода. Після первинного УЗ-огляду у відділенні медицини плода було встановлено попередній діагноз: друга вагітність 31–32 тиж. ВВР ЦНС: Макроцефалія. Арахноїдальна кіста? Гіпоплазія мозочка. Аплазія хробака мозочка. Гіпоплазія мозолястого тіла? Синдром Денді–Уокера. Асиметрія мозкових структур. Множинні поренцефалічні кісти в мозковій тканині. Непропорційний розвиток плода. СЗРП II ступеня, асиметрична форма. Плацентарна недостатність. Маловоддя. УЗ-маркери хромосомної патології плода. Для уточнення діагнозу пацієнтка скерована на пренатальну магнітно-резонансну томографію (МРТ).

Заключення МРТ: МР-ознаки порушення мозкового кровообігу за геморагічним типом в басейнах обох середньомозкових артерій головного мозку плода, аномалії Денді–Уокера. В описі – структури середньої лінії зрушені вліво до 0,3 см. Мають місце вогнища з МР-ознаками наявності продуктів трансформації гемоглобіну, ділянки енцефаломаліяції, значна гіпоплазія півкуль мозочка, відсутність чіткої візуалізації хробака мозочка, широка комунікація IV шлуночка з великою цистерною, зменшення об'єму стовбурових відділів мозку, відсутність чіткої візуалізації мозолястого тіла (мал. 1, 2).

За результатами обстеження проведена консультація в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Заключення: на УЗД та МРТ плода, крім кісти Денді–Уокера, мають місце ВМК в обидві гемісфери великого мозку (стадія часткової резорбції), макрокранія. Пологи доцільно виконувати шляхом кесарева розтину. Консультація новонародженого.

Для подальшого обстеження, спостереження та розродження вагітна скерована в ДУ «ІПАГ НАМН України». Згідно з УЗД в динаміці в 34–35 тиж вагітності зберігалось маловоддя, визначались прогресивне потовщення плаценти до 51 мм, зменшення розмірів окружності живота та стегна на 3-у тижні. У терміні 35 тиж, у зв'язку з початком пологової діяльності, відповідно до рекомендації нейрохірурга проведено розродження шляхом кесарева розтину. Народився недоношений хлопчик 2680 г, зріст 49 см, 4–5 балів за шка-



Мал. 3. Третя вагітність: УЗД в 12–13 тиж. Структурні зміни та потовщення хоріона до 19 мм

лою Апгар. Оразу після народження переведений до ВРІТ, стан тяжкий, нестабільний. Під час огляду відзначені множинні петехії обличчя та волосистої частини голівки, поодинокі підшкірні екхімози. Нейросонографія в першу добу: УЗ-ознаки перенесених внутрішньоутробно ВШК 3–4-го ступеня, Вентрикулодилатація 3-го ступеня. Синдром Денді–Уокера? Група крові В (ІІІ), резус позитивний. В першу добу визначена тяжка тромбоцитопенія – поодинокі тромбоцити в полі зору. Через добу без переливання препаратів крові мало місце зростання рівня тромбоцитів до $132 \times 10^9/\text{л}$. Годування молочною сумішшю. Повторно консультован суміжними фахівцями, в тому числі нейрохірургом. Нейросонографія в динаміці показала відсутність позитивної динаміки, формування поренцефалічних кіст великих розмірів (до 50–60 мм в діаметрі) з гіперехогенними згортками. Стан залишався тяжким, нестабільним. Незважаючи на проведені заходи та інтенсивну терапію, стан дитини погіршувався, на 20-у добу констатована біологічна смерть.

Патолого-гістологічний діагноз: двобічний масивний церебральний крововилив з субтотальною деструкцією речовини головного мозку, утворенням кіст і вогнищевими кальцинатами. Патолого-гістологічне дослідження плаценти – ознаки вогнищевого інтервілутиту та вілутиту. Множинні ішемічні та геморагічні інфаркти. Ознаки передчасного старіння з фіброзуванням строми ворсин та облітерацією частки судин.

На момент консультації при наступній, третій вагітності,



Мал. 4. Третя вагітність, УЗД в 16 тиж. Значні структурні зміни та потовщення хоріона до 25 мм

стан пацієнтки задовільний, перебіг вагітності без ускладнень. При УЗД наявне плодове яйце з ембріоном, розміри якого відповідають 9–10 тиж вагітності. Серцебиття, рухи (+). Структура хоріона без особливостей, товщина 9 мм, кількість навколоплідних вод в межах норми. Зважаючи на дані анамнезу встановлено попередній діагноз: третя вагітність 9–10 тиж. Обтяжений акушерський анамнез (алоїмунна тромбоцитопенія плода при попередній вагітності?). Підозра на наявність алоїмунного конфлікту за системою тромбоцитарних антигенів (НРА, human platelet antigens). Родині надана інформація щодо патогенетичних механізмів виникнення даного стану, необхідний обсяг обстеження для встановлення діагнозу, можливі наслідки для плода та існуючі лікувально-профілактичні заходи. Рекомендована консультація в Інституті гематології та трансфузіології НАМН України. З'ясувалось, що проведення НРА-типуювання родини та визначення алоїмунних анти-тромбоцитарних антитіл у вагітної в лабораторіях Інституту не проводять. Остаточний діагноз встановити не вдалось.

У терміні 12–13 тиж планове УЗД та комплексний скринінг I триместру. Ембріон відповідав 12 тиж + 3 дні, основні соноанатомічні параметри без особливостей, УЗ-маркери хромосомної патології відсутні. Привертали увагу потовщення хоріона до 19 мм та його неоднорідна структура (мал. 3). Кількість навколоплідних вод у межах норми. Біохімічний скринінг I триместру без особливостей. Прово-

Результати НРА-типуювання подружньої пари

НРА	Алелі, що досліджуються	Генотип		Антигени	Фенотип	
		Дружина	Чоловік		Дружина	Чоловік
НРА-1	НРА 1a, НРА 1b	НРА 1b/1b	НРА 1a/1a	НРА 1a, НРА 1b	0 +	+ 0
НРА-2	НРА 2a, НРА 2b	НРА 2a/2a	НРА 2a/2a	НРА 2a НРА 2b	+ 0	+ 0
НРА-3	НРА 3a, НРА 3b	НРА 3a/3a	НРА 3a/3a	НРА 3a НРА 3b	+ 0	+ 0
НРА-4	НРА 4a, НРА 4b	НРА 4a/4a	НРА 4a/4a	НРА 4a НРА 4b	+ 0	+ 0
НРА-5	НРА 5a, НРА 6b	НРА 5a/5b	НРА 5a/5a	НРА 5a НРА 5b	+ +	+ 0
НРА-15	НРА 15a, НРА 15b	НРА 15a/15a	НРА 15a/15b	НРА 15a НРА 15b	+ 0	+ +

дили консультації щодо можливостей пересилання крові для проведення НРА-типування та визначення титру антитіл за кордоном, а також щодо початку профілактичної терапії препаратами ВВІГ без чітко встановленого діагнозу, на підставі лише анамнестичних і архівних даних. У 16 тиж вагітна звернулася до жіночої консультації зі скаргами на кров'янисті виділення зі статевих шляхів. Під час УЗД діагностовано внутрішньоутробну загибель плода. УЗД у відділенні медицини плода показало наступне: розміри ембріона відповідають 14 тиж вагітності, серцебиття, кровотік відсутні. Визначається подвійний контур голівки, живота. Відсутня чітка візуалізація внутрішніх органів (аутоліз). Кількість навколоплідних вод в межах норми. Значні структурні зміни та потовщення плаценти до 25 мм (мал. 4).

Пацієнтка госпіталізована до клініки планування сім'ї та оперативної реабілітації репродуктивної функції жінок, проведена процедура медикаментозного переривання вагітності. Висновок патолого-гістологічного дослідження: плід з ознаками мацерації III–IV стадії і аутолізом внутрішніх органів. У плаценті – децидуїт з вогнищами гнійно-деструктивного характеру та з поширеними некрозами децидуальної тканини. Виражена незрілість хоріона – ворсини великі, переважно безсудинні зі щільною фіброзованою строю.

Родина повторно консультувана щодо необхідності НРА-типування для встановлення діагнозу та визначення прогнозу для наступних вагітностей. Подружжя звернулось до лабораторії ізосерології ФДБУ «Російський науководослідний інститут гематології і трансфузіології ФМБА». Було визначено наявність НРА-1-негативного генотипу (НРА 1b/1b) у дружини та гомозиготного НРА-1-позитивного генотипу (НРА 1a/1a) у чоловіка (таблиця).

У сироватці крові пацієнтки виявлені алоантитіла класу IgG до антигенів тромбоцитів (IgG +++++), антитромбоцитарні аутоантитіла не виявлені. Консультації акушера-гінеколога щодо можливостей виношування вагітності, прогнозу наслідків при наступних вагітностях без запропонованого дообстеження в умовах стаціонару отримати не вдалось.

Ураховуючи результати обстеження пацієнтці встановлено остаточний діагноз: НРА-1-негативний генотип (НРА 1b/1b). Імунізація за системою тромбоцитарних алоантигенів. Обтяжений акушерський анамнез: аллоімунна тромбоцитопенія плода при другій та третій вагітностях. Надвисокий ризик розвитку аллоімунної тромбоцитопенії плода і новонародженого при наступних вагітностях від НРА-1-позитивного партнера.

Порівняльний аналіз перебігу та закінчення двох послідовних вагітностей дозволяє окреслити варіанти пренатальної маніфестації при тяжкій формі аллоімунного конфлікту за системою тромбоцитарних антигенів. Важкі варіанти прояву патологічного процесу при другій та третій вагітностях, можливо, є наслідком того, що певний рівень початкової імунізації відбувся вже під час першої вагітності, а під час наступних

вагітностей імунологічні процеси в організмі жінки стрімко наростали. При другій вагітності мали місце прогресивні зміни в плаценті за даними УЗД та ознаки порушення її функції у вигляді затримки росту плода і маловоддя. Можна зробити висновок, що вагомий патологічний імунний процес відбувався під час другої вагітності не тільки в крові плода, а і в плаценті, що підтверджують дані патолого-гістологічного дослідження плаценти. При третій вагітності основним місцем реалізації імунного конфлікту, схоже, стала саме плацента, що зумовило ранню появу структурних змін за даними УЗД, критичні порушення її функції, ранню внутрішньоматковому загибель плода, виражені обширні зміни в плаценті за даними патолого-гістологічного дослідження.

Даний випадок піднімає перед фахівцями пренатальної діагностики, акушерами-гінекологами велику кількість питань. Найбільш нагальним є неможливість лабораторної діагностики даного стану – НРА-типування та визначення алоімунних антитромбоцитарних антитіл в Україні. Можливість виникнення тяжких наслідків АІТПН потребує профілактичних заходів. Постає питання щодо етичності їхньої проведення без чітко встановленого діагнозу, на підставі лише анамнестичних і архівних даних.

Мала кількість публікацій за даною тематикою певною мірою є свідченням та одночасно причиною недостатньої обізнаності фахівців про дану патологію. Робота з літературними джерелами свідчить, що публікації про встановлення діагнозу аллоімунного НРА-конфлікту під час вагітності, з лабораторним підтвердженням в Україні відсутні. Можна припустити, що в даному випадку вперше в країні діагностовано аллоімунну тромбоцитопенію плода, хоча і з огляду на ретроспективний характер уточнення заключного діагнозу. Украй тяжкі наслідки АІТПН потребують активних подальших досліджень стану даної проблеми в Україні.

ВИСНОВКИ

1. АІТПН це рідкісний стан, зумовлений імунізацією вагітної з негативним НРА-генотипом проти тромбоцитарних алоантигенів плода з позитивним НРА-генотипом, що може призводити до катастрофічних наслідків через підвищений ризик крововиливів та кровотеч у плода. Імунізація може відбуватися при першій вагітності.

2. При встановленні діагнозу ВМК у плода, повторних випадках внутрішньоматкової загибелі плода нез'ясованого генезу, тяжких ВМК або інших клінічних ознаках підвищеної кровоточивості у новонародженого, за наявності тромбоцитопенії новонародженого, родині має бути надана інформація про вірогідність імунного походження патології, та ризик її повторення при наступній вагітності; для підтвердження діагнозу необхідне проведення типування родини за системою тромбоцитарних антигенів та визначення алоімунних антитіл в крові жінки.

Особенности пренатальной диагностики и течения беременности при аллоиммунном конфликте по системе тромбоцитарных антигенов А.А. Гребиниченко

Проведен сравнительный анализ течения и окончания двух беременностей подряд у супружеской пары с отрицательным НРА-1а-генотипом жены (НРА-1b/b) и гомозиготным положительным НРА-1а-генотипом мужа (НРА-1а/а) по данным клинических, ультразвуковых, патолого-гистологических исследований. Обозначены проблемы ведения беременных при аллоиммунном конфликте по системе тромбоцитарных антигенов в Украине.

Ключевые слова: аллоиммунная тромбоцитопения плода/новорожденного, внутримозговое кровоизлияние у плода/новорожденного, тромбоцитарные антигены человека, аллоиммунные анти-тромбоцитарные антитела.

Prenatal diagnosis and pregnancy outcome in maternal-fetal human platelet antigens immunological conflict G.A. Grebinichenko

A comparative analysis of course and outcome of two subsequent pregnancies in a couple with negative НРА-1а-genotype in woman (НРА-1b/b) and homozygous positive НРА-1а-genotype in men (НРА-1а/а) according to clinical, ultrasonic, pathohistological data is given. Problems of pregnancy management in cases of maternal-fetal immunological conflict caused by human platelet antigens in Ukraine are outlined.

Key words: fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia, fetal/neonatal intracranial hemorrhage, human platelet antigens, alloimmune antiplatelet antibodies.

Сведения об авторе

Гребиниченко Анна Александровна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: grebinichenko@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Минеева Н.В. Типирование антигенов тромбоцитов доноров и пациентов методом ПЦР в реальном времени / Н.В. Минеева, А.А. Елов, В.В. Бурылев, С.В. Гавровская, В.Н. Чеботкевич // *www.Medline.ru* – Т. 12. – Трансфузиология. – 2011. – С. 936–947.
2. Пясецька Н.М. Тромбоцитопенія новонароджених – клінічна характеристика, лабораторна діагностика та лікування (клінічна лекція) / Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2014. – Т. IV, № 1 (11). – С. 83–93.
3. Bussel J.B. Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus / J.B. Bussel, R.L. Berkowitz, C. Hung et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203 (2). – P. 135.e1–14.
4. Curtis B.R. McFarland J.G. Human platelet antigens – 2013 // *Vox Sanguinis*. – 2014. – V. 106. – Issue 2. – P. 93–102.
5. Jain V.A. case of alloimmune thrombocytopenia, hemorrhagic anemia-induced fetal hydrops, maternal mirror syndrome, and human chorionic gonadotropin-induced thyrotoxicosis. V. Jain, G. Clarke, L. Russell et al. // *AJP Rep.* – 2013. – Vol. 3 (1). – P. 41–4.
6. Kiefel V. Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies / V. Kiefel, S. Santoso, M. Weisheit, C. Mьeller-Eckhardt // *Blood*. – 1987. – Vol. 70 (6). – P. 1722–1726.
7. Killie M.K. A prospective study of maternal anti-HPA 1a antibody level as a potential predictor of alloimmune thrombocytopenia in the newborn / M.K. Killie, A. Husebekk, J. Kjeldsen-Kragh, B. Skogen // *Haematologic*. – 2008. – Vol. 93 (6). – P. 870–877.
8. Killie M.K. Cost-effectiveness of antenatal screening for neonatal alloimmune thrombocytopenia. M.K. Killie, J. Kjeldsen-Kragh, A. Husebekk et al. // *BJOG*. – 2007. – Vol. 114 (5). – P. 588–595.
9. Knight M. The incidence and outcomes of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: a UK national study using three data sources / M. Knight, M. Pierce, D. Allen // *Br. J. Haematol.* – 2011. – Vol. 152 (4). – P. 460–468.
10. Mohila C.A. Cerebellar loss and brain-stem atrophy associated with neonatal alloimmune thrombocytopenia in a discordant twin / C.A. Mohila, Z.J. Kubicka, K.T. Ornvold, B.T. Harris // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2010. – Vol. 13 (1). – P. 55–62.
11. Peterson J.A. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. J.A. Peterson, J.G. McFarland, B.R. Curtis, R.H. Aster // *Br. J. Haematol.* – 2013. – Vol. 161 (1). – P. 3–14.
12. Scheffer P.G. Noninvasive fetal genotyping of human platelet antigen-1a // P.G. Scheffer, A. Ait Soussan, O.J. Verhagen et al. // *BJOG*. – 2011. – Vol. 118 (11). – P. 1392–1395.
13. Tiller H. Neonatal alloimmune thrombocytopenia in Norway: poor detection rate with nonscreening versus a general screening programme / H. Tiller, M.K. Killie, B. Skogen et al. // *BJOG*. – 2009. – Vol. 116 (4). – P. 594–598.
14. Uhrzynowska M.E. Zapobieganie alloimmunologicznej maiopiytkowonьci podyw i noworodkыw (AIMPN) w Polsce – program PREVFNAIT / M.E. Uhrzynowska, M. Dkbska, K. Guz et al. // *Ginekol. Pol.* – 2015. – Vol. 86. – P. 62–66.
15. *Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynьkologie* / Herausgeber: U. Gembruch, K. Hecher, H. Steiner: Springer, 2013. – 867 s.

Статья поступила в редакцию 07.11.2015