

© БУТИНА Е.В., ЗАЙЦЕВА Г.А., 2016

УДК 616.155.294-092.612.017.1]-053.31-078.33

Бутина Е.В., Зайцева Г.А.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России», 610027, Киров

Тромбоцитопения встречается у 1–5% новорожденных. В зависимости от механизмов патогенеза тромбоцитопения условно подразделяется на иммунную и неиммунную. В основе иммунного разрушения тромбоцитов лежит реакция взаимодействия антител с антигенами поверхностных структур клеток. Во внутриутробном периоде и периоде новорожденности могут наблюдаться ауто-, транс- и аллоиммунные варианты возникновения тромбоцитопении. Неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения (НАИТ) регистрируется с частотой 1 случай на 800–1000 новорожденных. Цель работы заключалась в разработке алгоритма диагностики иммунной тромбоцитопении, определении основных диагностических критериев, изучении клинического значения результатов лабораторных тестов. Методы исследования включали типирование генов системы HPA с помощью ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени, определение совместимости HPA-генотипов матери и ребенка, исследование антитромбоцитарных ауто- и аллоантител в образцах крови матери и ребенка методом проточной цитометрии. Рассматривали следующие критерии диагностики НАИТ: 1) выявление несовместимых сочетаний генов HPA у матери и ребенка (HPA-1bb/HPA-1ab; HPA-5aa/HPA-5ab; HPA-15aa/HPA-15ab); 2) выявление в сыворотке крови матери антител, адсорбирующихся более чем на 3% тромбоцитов ребенка; 3) отсутствие антитромбоцитарных аутоантител у матери и ребенка (коэффициент аутосенсibilизации менее 5%). Иммунный генез тромбоцитопении установлен у 40% детей с низким числом тромбоцитов при рождении. В 50% случаев причиной стали антитромбоцитарные аллоантитела, поставлен диагноз НАИТ. Также в 50% случаев снижение числа тромбоцитов у детей произошло в результате действия материнских аутоантител, выставлен диагноз — «трансиммунная тромбоцитопения». Рассмотренные лабораторные методы обладают высокой специфичностью и чувствительностью и позволяют адекватно диагностировать иммунные причины тромбоцитопении у новорожденных.

Ключевые слова: неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения; HPA; тромбоциты; антитела.

Для цитирования: Бутина Е.В., Зайцева Г.А. Методы диагностики иммунной тромбоцитопении плода и новорожденного. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (10): 715-719. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-10-715-719.

Butina E.V., Zaitseva G.A.

THE METHODS OF DIAGNOSTIC OF IMMUNE THROMBOCYTOPENIA OF FETUS AND NEWBORN

The Kirovskii research institute of hematology and blood transfusion of the Federal medical biological agency of Russia, 610027 Kirov, Russia

The thrombocytopenia is found in 1%-5% of newborns. Depending on mechanisms of pathogenesis of thrombocytopenia is divided on immune and non-immune one. The reaction of of interaction between antibodies and antigens of superficial structures of cells are in the basis of immune destruction of thrombocytes. During intrauterine period and period of newbornness auto-, trans- and alloimmune alternatives of development of thrombocytopenia can be observed. The neonatal alloimmune thrombocytopenia is registered with rate of 1 case per 800-1000 newborns. The study was targeted to developing algorithm of diagnostic of immune thrombocytopenia, detecting main diagnostic criteria, exploring clinical significance of results of laboratory tests. The methods of study included typing of genes of HPA system using polymerase chain reaction with detection of results in real-time mode, detection of compatibility of HPA-genotypes of mother and child using flow cytometry technique. The following criteria of diagnostic of neonatal alloimmune thrombocytopenia: 1. detection of incompatible combination of HPA genes in mother and child (HPA-1bb/HPA-1ab; HPA-5aa/HPA-5ab; HPA-15aa/HPA-15ab); 2. detection in blood serum of mother antibodies adsorbing more than on 3% of thrombocytes of child; 3. absence of anti-thrombocyte antibodies in mother and child (coefficient of auto-sensitization is less than 5%). The immune genesis of thrombocytopenia is established in 40% of children with low number of thrombocytes at birth. In 50% of cases the cause was determined as anti-thrombocyte alloantibodies with diagnosis neonatal alloimmune thrombocytopenia. Also in 50% of cases decreasing of number of thrombocytes in children occurred as result of impact of autoantibodies of mother with diagnosis "transimmune thrombocytopenia". The considered laboratory methods have high specificity and permit to properly diagnose immune causes of thrombocytopenia in newborns.

Key words: neonatal alloimmune thrombocytopenia; HPA; thrombocyte; antibody

For citation: Butina E.V., Zaitseva G.A. The methods of diagnostic of immune thrombocytopenia of fetus and newborn. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (10): 715-719. (in Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-10-715-719.

For correspondence: *Butina E.V.*, candidate of medical sciences, senior research worker of laboratory of immunohematology. e-mail: butinalena@yandex.ru

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Financing. *The study had no sponsor support*

Received 12.04.2016
Accepted 15.05.2016

Тромбоцитопения — снижение числа тромбоцитов в периферической крови ниже $150 \cdot 10^9/\text{л}$ — встречается у 1—5% новорожденных [1, 2]. В зависимости от механизмов патогенеза тромбоцитопению условно подразделяют на иммунную и неиммунную. Неиммунные причины снижения числа тромбоцитов: внутриутробные инфекции (цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, краснуха); плацентарная недостаточность; сепсис; ДВС-синдром, тромбоз; гиперспленизм; хромосомные нарушения (трисомия 18, 13, 21, триплодия); наследственные заболевания (анемия Фанкони, TAR-синдром); гемобластозы; аплазия мегакариоцитарного роста кроветворения [3, 4]. В основе иммунного разрушения тромбоцитов лежит реакция взаимодействия антител с антигенами поверхностных структур клеток. Во внутриутробном периоде и периоде новорожденности могут наблюдаться ауто-, транс- и аллоиммунные варианты возникновения тромбоцитопении [5—7].

1. Аутоиммунная тромбоцитопения развивается у ребенка при срыве иммунологической толерантности и образовании антител к собственным клеткам крови.

2. Трансиммунная тромбоцитопения наблюдается у детей, матери которых страдают иммунной тромбоцитопенией (ИТП) или системными заболеваниями, сопровождающимися аутосенсбилизацией, при этом тромбоциты плода разрушаются материнскими аутоантителами, проходящими через плацентарный барьер.

3. Аллоиммунная тромбоцитопения плода и новорожденного развивается вследствие сенсбилизации матери к специфическим тромбоцитарным антигенам системы НРА (Human Platelet Antigens), унаследованным ребенком от отца. Во время беременности материнские IgG антитела адсорбируются на тромбоцитах плода, вызывая их разрушение в клетках ретикуло-эндотелиальной системы печени и селезенки ребенка [8—10]. Кроме прямой деструкции тромбоцитов, происходит недостаточная их продукция мегакариоцитами [11—13]. Характерная особенность неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении (НАИТ) — изолированное снижение числа тромбоцитов у относительно здоровых детей, не имеющих клиническихотягощающих факторов. Патогенез НАИТ сопоставим с патогенезом гемолитической болезни плода и новорожденного, однако клиника НАИТ может развиваться уже при первой несовместимой беременности [14, 15].

Дифференциальная диагностика причин тромбоцитопении служит основой для назначения терапии, определения прогноза для жизни и здоровья ребенка, установления риска развития подобной патологии у sibсов [16—18].

НАИТ регистрируют с частотой 1 случай на 800—1000 новорожденных [19—21]. Наиболее опасным осложнением НАИТ становятся внутривнутричерепные кровоизлияния во внутриутробном или раннем постнатальном периодах. Тяжелые нарушения, приводящие к инвалидности, регистрируют в 20% случаев НАИТ, смертность составляет 15%. Установлено, что в 75—80% зарегистрированных случаев НАИТ возникает при несовместимости по гену *HPA-1a* (генотип ребенка — *HPA-1ab*, матери — *HPA-1bb*). Причиной НАИТ в 10—15% случаев оказываются антитела к антигену *HPA-5b* (генотип ребенка — *HPA-5ab*, матери — *HPA-5aa*) и в 3—5% случаев — анти-15b антитела (генотип ребенка — *HPA-15ab*, матери — *HPA-15aa*). Сочетание антител указанных специфичностей выявляют в 2—6% случаев НАИТ [22, 23].

Цель исследования — разработка алгоритма диагностики иммунной тромбоцитопении плода и новорожденного, оценка результатов внедрения генетических и иммуногематологических методов в лабораторную практику, сопоставление полученных лабораторных данных с клинической картиной заболевания.

Материал и методы. Полиморфизм генов системы НРА

исследован у 320 доноров компонентов крови Кировского НИИ гематологии и переливания крови в 2013—2015 гг.

Диагностика иммунных причин тромбоцитопении проведена у 40 детей с числом тромбоцитов в периферической крови менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$ (от 39 до $133 \cdot 10^9/\text{л}$, медиана — $70 \cdot 10^9/\text{л}$), родившихся в Кировском областном клиническом перинатальном центре в 2015 г. Генетические и иммунологические исследования проведены также у их матерей (40 женщин). При установлении диагноза НАИТ учитывали данные акушерского анамнеза, течение настоящей беременности, состояние здоровья женщины, клинической картины заболевания, динамики тромбоцитопении, результатов лабораторных исследований. Для решения вопроса об аллоиммунном характере разрушения тромбоцитов выявляли различия генотипов системы НРА у матери и ребенка, определяли в сыворотке крови матери антитромбоцитарные антитела, взаимодействующие с тромбоцитами ребенка (аллоантитела) и собственными тромбоцитами женщины (аутоантитела).

Ниже представлены этапы лабораторной диагностики иммунной тромбоцитопении.

1. Получение препаратов геномной ДНК из образцов периферической крови матери и ребенка с использованием автоматических станций для выделения и очистки нуклеиновых кислот.

2. Типирование генов системы НРА методом полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием оборудования и реактивов отечественного производства (детектирующий амплификатор ДТ-96 (ДНК-технология); наборы реагентов ТромбоГенТест (Россия)). Анализ заключается в определении а- и b-форм генов локусов НРА-1, -2, -3, -4, -5, -15.

3. Исследование антитромбоцитарных аутоантител в образцах крови матери и ребенка. Анализ проводится в соответствии со способом, описанным в Патенте на изобретение Российской Федерации № 2488114 [24, 25]. Методом проточной цитометрии определяют относительное количество тромбоцитов, адсорбированных IgG антитела после инкубации с аутосывороткой. Коэффициент аутосенсбилизации $\geq 3\%$ свидетельствует о наличии антитромбоцитарных аутоантител и является одним из диагностических критериев аутоиммунной тромбоцитопении.

4. Определение антител к тромбоцитам ребенка в крови матери. Анализ осуществлялся методом проточной цитометрии аналогично с п. 3, но в качестве объекта исследования служили тромбоциты новорожденного, инкубированные с сывороткой крови матери. Выявление адсорбции антител более чем на 5% тромбоцитов свидетельствовало о наличии у женщины аллосенсбилизации.

Результаты. Результаты исследования генов НРА у 320 доноров компонентов крови представлены в табл. 1. Полученные данные согласуются со сведениями по НРА-типированию, проведенными в Москве [26] и Санкт-Петербурге [27].

Наибольшее клиническое значение имеет определение полиморфизма гена *HPA-1b* в гомозиготном состоянии (*HPA-1bb*). Выявление данного генетического сочетания у реципи-

Таблица 1

Частота встречаемости генов системы НРА у доноров компонентов крови, %

Аллельные сочетания	Локусы системы НРА					
	<i>HPA-1</i>	<i>HPA-2</i>	<i>HPA-3</i>	<i>HPA-4</i>	<i>HPA-5</i>	<i>HPA-15</i>
aa	71,1	79,4	30,7	100,0	84,4	24,9
ab	26,0	20,0	50,0	0	15,0	49,2
bb	2,94	0,6	19,2	0	0,6	26,0

ентов сопряжено с высоким риском образования анти-HPA-1a антител и, как следствие, рефрактерности к переливаниям тромбоцитов. Генотип *HPA-1bb* у беременных женщин служит показанием для углубленного обследования в связи с угрозой рождения ребенка с НАИТ. Развитие аллосенсибилизации возможно также у лиц с генотипами *HPA-5aa* и *HPA-15aa*.

При обследовании женщин, дети которых родились с тромбоцитопенией, «генотипы риска» выявлены у 18 из них: генотип *HPA-1bb* определен у 6 женщин, генотип *HPA-5aa* — у 8 и генотип *HPA-15aa* — у 4 женщин.

Аллосенсибилизация к антигенам тромбоцитов установлена у 8 матерей. Аллоантитела к тромбоцитам ребенка выявлены у всех женщин с генотипом *HPA-1bb* и у двух — с генотипом *HPA-5aa*.

Трансиммунный генез тромбоцитопении определен у 8 детей. Проведенный анализ выявил у матерей этих новорожденных наличие аутоантител к тромбоцитам и снижение у них числа тромбоцитов в периферической крови (от 44 до $105 \cdot 10^9/\text{л}$). В остальных случаях лабораторные данные, свидетельствующие об иммунном характере тромбоцитопении, получены не были.

Таким образом, иммунный генез тромбоцитопении установлен у 40% детей с низким числом тромбоцитов при рождении. В 50% случаев причиной стали антитромбоцитарные аллоантитела, был поставлен диагноз НАИТ. Также в 50% случаев снижение числа тромбоцитов у детей произошло в результате действия материнских аутоантител, был выставлен диагноз — «трансиммунная тромбоцитопения».

Клинические примеры диагностики иммунной тромбоцитопении представлены ниже.

Пример 1. Новорожденный С., 6-й день жизни, родился в сроке гестации 39 нед от второй беременности, первых родов. Масса тела при рождении 3440 г. Число тромбоцитов в периферической крови при рождении $100 \cdot 10^9/\text{л}$, на 3-й день жизни — $80 \cdot 10^9/\text{л}$, на 6-й день жизни — $50 \cdot 10^9/\text{л}$. Уровень гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов в норме. Признаки инфекционного процесса отсутствуют. Наследственных заболеваний не выявлено. Геморрагических признаков тромбоцитопении не обнаружено. Число тромбоцитов в периферической крови матери — $250 \cdot 10^9/\text{л}$. Клинический диагноз: «тромбоцитопения неясной этиологии».

Образцы крови матери и ребенка направлены в лабораторию для проведения иммуногематологического и молекулярно-генетического анализа. Результаты исследований: HPA-генотип матери: *HPA-1bb, 2aa, 3ab, 4aa, 5ab, 15ab*. HPA-генотип ребенка: *HPA-1ab, 2ab, 3ab, 4aa, 5ab, 15aa*.

Коэффициент аутоенсибилизации к тромбоцитам у матери — 2,6%, у ребенка — 0,8% (оба значения в пределах нормы).

Методом проточной цитометрии в сыворотке крови матери выявлены антитела, адсорбирующиеся на 58,8% тромбоцитов ребенка (в норме не более 3%).

Заключение. Установлен высокий генетически обусловленный риск развития НАИТ по антигену HPA-1a (генотип матери *HPA-1bb*). В сыворотке крови матери выявлены аллоантитела к тромбоцитам ребенка. Лабораторный диагноз: «аллоиммунная тромбоцитопения новорожденного».

Пример 2. Новорожденный М., 4-й день жизни, родился от третьей беременности, вторых родов. Срок гестации 35 нед. Масса тела при рождении 2440 г. Число тромбоцитов в периферической крови при рождении $80 \cdot 10^9/\text{л}$, на 4-й день жизни — $85 \cdot 10^9/\text{л}$. Уровень гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов в норме. При объективном осмотре клинических проявлений тромбоцитопении нет, очагов инфекции не выявлено, стигмы дизэмбриогенеза отсутствуют. Число тромбоцитов в периферической крови матери $85 \cdot 10^9/\text{л}$. Клинический диагноз: «тромбоцитопения неясной этиологии».

Образцы крови матери и ребенка направлены в лабораторию для проведения иммуногематологического и молекулярно-генетического анализа. Результаты исследований: HPA-генотип матери: *HPA-1aa, 2aa, 3bb, 4aa, 5ab, 15ab*. HPA-генотип ребенка: *HPA-1aa, 2aa, 3bb, 4aa, 5aa, 15aa*.

Коэффициент аутоенсибилизации к тромбоцитам у матери — 6,3%, у ребенка — 1,8% (в норме не более 5%).

Методом проточной цитометрии в сыворотке крови матери выявлены антитела, адсорбирующиеся на 10,3% тромбоцитов ребенка (в норме не более 3%).

Заключение. HPA-генотипы матери и ребенка иммунологически совместимы. В сыворотке крови матери выявлены антитела, реагирующие как с собственными тромбоцитами, так и с тромбоцитами ребенка.

Лабораторный диагноз: «трансиммунная тромбоцитопения новорожденного».

Пример 3. Новорожденный Н., 3-й день жизни, родился от первой беременности, первых родов. Срок гестации 34 нед. Масса тела при рождении 2020 г. Число тромбоцитов в периферической крови при рождении $70 \cdot 10^9/\text{л}$, на 4-й день жизни — $55 \cdot 10^9/\text{л}$. Уровень гемоглобина и эритроцитов ниже нормы, лейкоцитов — в норме. При объективном осмотре выявляется петехиальная сыпь на нижних конечностях, очагов инфекции не обнаружено. Число тромбоцитов в периферической крови матери $145 \cdot 10^9/\text{л}$.

Клинический диагноз: «тромбоцитопения неясной этиологии».

Образцы крови матери и ребенка направлены в лабораторию для проведения иммуногематологического и молекулярно-генетического анализа. Результаты исследований: HPA-генотип матери: *HPA-1ab, 2aa, 3ab, 4aa, 5ab, 15ab*. HPA-генотип ребенка: *HPA-1ab, 2aa, 3ab, 4aa, 5aa, 15aa*.

Коэффициент аутоенсибилизации к тромбоцитам у матери — 0,3%, у ребенка — 0,8% (в норме не более 5%).

Методом проточной цитометрии в сыворотке крови матери антитела к тромбоцитам ребенка не выявлены — 0,3% (в норме не более 3%).

Заключение. HPA-генотипы матери и ребенка иммунологически совместимы. Антитромбоцитарные ауто- и аллоантитела не выявлены.

Лабораторный диагноз: «данных за иммунную тромбоцитопению не получено».

Таблица 2

Алгоритм диагностики иммунной тромбоцитопении новорожденного

Диагностический критерий	Возможный диагноз в соответствии с полученными лабораторными данными					
	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет
HPA-генотипы матери и ребенка несовместимы*	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет
В крови матери присутствуют антитромбоцитарные аутоантитела	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Нет
В крови ребенка присутствуют антитромбоцитарные аутоантитела	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
В сыворотке крови матери выявлены аллоантитела к тромбоцитам ребенка	Да	Да	Нет	Да/нет	Нет	Нет
Заключение	1	2	3	4	5	6

Примечание. * — генотипы расцениваются как несовместимые при выявлении одного или нескольких сочетаний генов HPA у матери и ребенка: *HPA-1bb/HPA-1ab*; *HPA-5aa/HPA-5ab*; *HPA-15aa/HPA-1ab*.

Обсуждение. Важность своевременной и правильной диагностики иммунной тромбоцитопении неоспорима. Анализ полученных результатов позволяет назначить ребенку адекватную медикаментозную терапию, выбрать совместимые компоненты крови для трансфузий, определить возможность грудного вскармливания, установить риск развития иммунной тромбоцитопении у следующих детей в семье.

Представленный в данной работе алгоритм диагностики включал:

1. Определение совместимости HPA-генотипов матери и ребенка.
2. Исследование аутоенсибилизации у матери для определения возможности влияния материнских аутоантител на число тромбоцитов у ребенка.
3. Диагностика аутоиммунной тромбоцитопении у ребенка.
4. Определение антител в сыворотке крови матери к тромбоцитам ребенка — диагностика НАИТ.

Оценка результатов исследования представлена в табл. 2.
Выводы

1. Диагностирована аллоиммунная тромбоцитопения новорожденного.
2. Диагностирована трансиммунная тромбоцитопения новорожденного.
3. Диагностирована аутоиммунная тромбоцитопения у ребенка.
4. Диагностирована аутоенсибилизация к антигенам тромбоцитов у матери.
5. Диагностирован генетически обусловленный риск развития АИТН без выявленных антитромбоцитарных антител. Исследование антител следует повторить через 2—6 нед.

6. Данных за иммунную тромбоцитопению новорожденного не получено.

Представленный алгоритм исследований апробирован в лаборатории иммуногематологии Кировского НИИ гематологии и переливания крови при диагностике причин тромбоцитопении. Полученные лабораторные данные соответствуют клинической картине заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2, 4, 6—10, 12—23 см. REFERENCES)

1. 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—8.
3. Закиров И.И., Сафина А.И. Тромбоцитопении новорожденных. Вестник современной клинической медицины. 2013; 6(6): 102—7.
5. Головкина Л.Л., Кутына Р.М. Влияние различий донора и реципиента по тромбоцитспецифическим антигенам на длительность нейтропении и тромбоцитопении у больных после алломиелотрансплантации. Онкогематология. 2009; (1): 39—43.
11. Масчан А.А., Румянцев А.Г. Иммунная тромбоцитопения у детей: от консенсуса в терминологии к консенсусу в лечении. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2010; 9(1): 5—13.
24. Бутина Е.В., Зайцева Г.А., Исаева Н.В., Васкина Е.А., Докшина И.А. Способ определения аутоантител к тромбоцитам. Патент РФ № 2488114; 2013.
25. Бутина Е.В., Зайцева Г.А., Исаева Н.В. Определение IgG, связанного с тромбоцитами, у пациентов с тромбоцитопенией. Клиническая лабораторная диагностика. 2014; 59(10): 23—5.
26. Головкина Л.Л. Антигены тромбоцитов и их значение в медицине (обзор литературы). Гематология и трансфузиология. 2010; (4): 24—31.

27. Минеева Н.В., Кробинец И.И., Блинов М.Н., Капустин С.И. Антигены и антитела к тромбоцитам (обзор литературы). Онкогематология. 2013; 8(3): 60—8.

Поступила 12.04.16

REFERENCES

1. Maschan A.A., Rumyantsev A.G. Immune-mediated thrombocytopenia newborns: differential diagnosis and treatment principles. Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2010; 9(3): 13—8. (in Russian)
2. Skogen B., Killie M.K., Kjeldsen-Kragh J., Ahlen M.T., Tiller H., Stuge T.B. et al. Reconsidering fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia with a focus on screening and prevention. Expert Rev. Hematol. 2010; 3(5): 559—66.
3. Zakirov I.I., Safina A.I. Neonatal thrombocytopenia. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2013; 6(6): 102—7. (in Russian)
4. Bassler D., Greinacher A., Okascharoen C., Klenner A., Ditomasso J., Kiefel V. et al. A systematic review and survey of the management of unexpected neonatal alloimmune thrombocytopenia. Transfusion. 2008; 48(1): 92—8.
5. Golovkina L.L., Kut'ina R.M. Effect of donor and recipient differences in platelet specific antigens on the duration of neutropenia and thrombocytopenia in patients after allomyelotransplantation. Onkogematologiya. 2009; (1): 39—43. (in Russian)
6. Arnold D.M., Smith J.W., Kelton J.G. Diagnosis and management of neonatal alloimmune thrombocytopenia. Transfus. Med. Rev. 2008; 22(4): 255—67.
7. Kjeldsen-Kragh J., Skogen B. Mechanisms and prevention of alloimmunization in pregnancy. Obstet. Gynecol. Surv. 2013; 68(7): 526—32.
8. Sainio S., Javela K., Tuimala J., Koskinen S. Usefulness of maternal anti-HPA-1a antibody quantitation in predicting severity of foetomaternal alloimmune thrombocytopenia. Transfus. Med. 2013; 23(2): 114—20.
9. Kjeldsen-Kragh J., Ni H., Skogen B. Towards a prophylactic treatment of HPA-related foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Curr. Opin. Hematol. 2012; 19(6): 469—74.
10. Porcelijn L., Van den Akker E.S., Oepkes D. Fetal thrombocytopenia. Semin. Fetal. Neonatal. Med. 2008; 13: 223—30.
11. Maschan A.A., Rumyantsev A.G. Immune thrombocytopenia in children: from consensus on the terminology to the consensus in the treatment. Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2010; 9(1): 5—13. (in Russian)
12. Kjeldsen-Kragh J., Kim M., Killie M.K., Husebekk A., Freedman J. In HPA 1a-immunized women the decrease in anti-HPA 1a antibody level during pregnancy is not associated with anti-idiotypic antibodies. Haematologica. 2009; 94(3): 441—3.
13. Wu G.G., Kaplan C., Curtis B.R., Pearson H.A. Report of the 14th international society of blood transfusion platelet immunology workshop. Vox Sang. 2010; 99(4): 375—81.
14. Kamphuis M.M., Paridaans N., Porcelijn L., De Haas M., Van Der Schoot C.E., Brand A. et al. Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia: systematic review. BJOG. 2010; 117(11): 1335—43.
15. Killie M.K., Husebekk A., Kjeldsen-Kragh J., Skogen B. A prospective study of maternal anti-HPA 1a antibody level as a potential predictor of alloimmune thrombocytopenia in the newborn. Haematologica. 2008; 93: 870—7.
16. Ghevaert C., Campbell K., Walton J. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. Transfusion. 2007; 47: 901—10.
17. Serrarens-Janssen V.M., Semmekrot B.A., Novotny V.M. Fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia (FMAIT): past, present and future. Obstet. Gynecol. Surv. 2008; 63: 239—52.
18. Vinograd C.A., Bussell J.B. Antenatal treatment of fetal alloimmune thrombocytopenia: a current perspective. Haematologica. 2010; 95: 1807—11.
19. Espinoza J.P., Caradeux J., Norwitz E.R., Illanes S.E. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Rev. Obstet. Gynecol. 2013; 6(1): 15—21.
20. Kaplan C. Neonatal alloimmune thrombocytopenia. Haematologica. 2008; 93: 805—7.

21. Bakchoul T., Bertrand G., Krautwurst A., Kroll H., Bein G., Sachs U.J. et al. The implementation of surface plasmon resonance technique in monitoring pregnancies with expected fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2013; 53(9): 2078—85.
22. Knight M., Pierce M., Allen D. The incidence and outcomes of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: a UK national study using three data sources. *Br. J. Haematol.* 2011; 52: 460—8.
23. Scheffer P., Soussan A., Verhagen O. Noninvasive fetal genotyping of human platelet antigen-1a. *BJOG*. 2011; 118: 1392—5.
24. Butina E.V., Zaytseva G.A., Isaeva N.V., Vaskina E.A., Dokshina I.A. Method for Detection of Platelet Autoantibodies. Patent RF № 2488114; 2013. (in Russian)
25. Butina E.V., Zaytseva G.A., Isaeva N.V. The detection of thrombocytebound IgG in patients with thrombocytopenia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59(10): 23—5. (in Russian)
26. Golovkina L.L. Platelet antigens and their importance in medicine (literature review). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2010; (4): 24—31. (in Russian)
27. Mineeva N.V., Krobinets I.I., Blinov M.N., Kapustin S.I. Platelet antigens and antibodies (literature review). *Onkogematologiya*. 2013; 8(3): 60—8. (in Russian)

Received 12.04.16

МИКРОБИОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.313-006.04-07:616.31-022

Червинец В.М.¹, Червинец Ю.В.¹, Лебедев С.Н.¹, Беляева Е.А.¹, Трошин А.В.¹, Червинец А.В.¹, Миронов А.Ю.²

АДГЕЗИВНАЯ И АНТАГОНИСТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ РТА БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯЗЫКА

¹ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Тверь;

²ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, г. Москва, Российская Федерация

Представлены данные о степени адгезии и антагонизма микроорганизмов полости рта больных злокачественными новообразованиями языка. Установлено, что патогенная и условнопатогенная микрофлора обладает в основном высокой и реже средней степенью адгезии, нормальная — средней и низкой; 90% лактобацилл полости рта не проявляют антагонизма в отношении патогенных и условнопатогенных микроорганизмов. Антагонизм энтеробактерий, стафилококков к лактобациллам отсутствует. Стафилококки, в том числе продуцирующие β-лактамазы и метициллинрезистентные, в 95% случаев являются антагонистами стрептококков. Клинические изоляты Candida albicans оказывают антагонистическую активность в отношении 90% лактобацилл, 20% стрептококков.

Ключевые слова: полость рта; рак языка; микрофлора; адгезия; антагонизм.

Для цитирования: Червинец В.М., Червинец Ю.В., Лебедев С.Н., Беляева Е.А., Трошин А.В., Червинец А.В., Миронов А.Ю. Адгезивная и антагонистическая активность микрофлоры полости рта больных злокачественными новообразованиями языка. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61 (10): 719-722. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-10-719-722

Tchervinets V.M.¹, Tchervinets Yu.V.¹, Lebedev S.N.¹, Belyaeva E.A.¹, Troshin A.V.¹, Tchervinets A.V.¹, Mironov A.Yu.²

THE ADHESIVE AND ANTAGONISTIC ACTIVITY OF MICROFLORA OF ORAL CAVITY IN PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS OF TONGUE

¹The Tverskoi state medical university of Minzdrav of Russia, Tver, Russia;

²The G.N. Gabrichevskii Moscow research institute of epidemiology and microbiology of Rospotrebnadzor, 125212 Moscow, Russia

The data concerning the degree of adhesion and antagonism of microorganisms of oral cavity in patients with malignant neoplasms of tongue is presented. it is established that pathogenic and conditionally pathogenic microflora has more mainly high and less infrequent degree of adhesion. the normal microflora has average and low degree of adhesion. About 90% of lactobacilla of oral cavity manifest no antagonism concerning pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms. The antagonism of enterobacteria, staphylococci and lactobacilla is absent. The staphylococci, including producing β-lactamase and methicillin-resistant ones, in 95% of cases are antagonists to streptococci. The clinical isolates Candida albicans show antagonistic activity related to 90% of lactobacilli and 20% of streptococci.

Key words: oral cavity; cancer of tongue; microflora; adhesion; antagonism

For citation: Tchervinets V.M., Tchervinets Yu.V., Lebedev S.N., Belyaeva E.A., Troshin A.V., Tchervinets A.V., Mironov A.Yu. The adhesive and antagonistic activity of microflora of oral cavity in patients with malignant neoplasms of tongue. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (10):719-722 (in Russ.)

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-10-719-722

Для корреспонденции: Червинец Вячеслав Михайлович, д-р мед.наук, проф., зав. каф. микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава России, 170100, Тверь, e-mail: chervinets@mail.ru