



СИСТЕМА НРА

ИГОРЬ ИВАНОВИЧ ГУЗОВ,
К. М. Н.

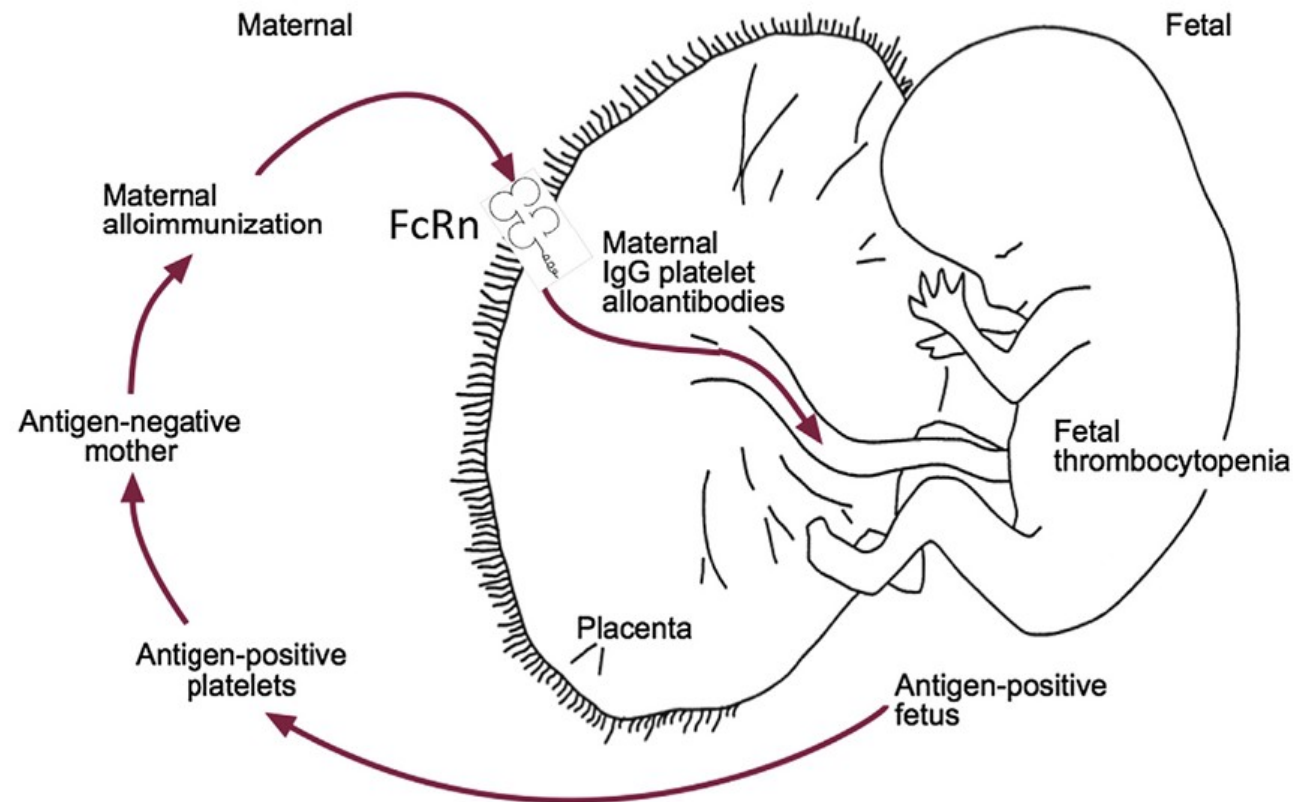
ЦЕНТР ИММУНОЛОГИИ И
РЕПРОДУКЦИИ



ДИАГНОЗ?

- 32 недели беременности.
- Никаких отклонений в плацентарной функции
- Нормальная фетометрия
- Антенатальная смерть плода = внезапная смерть плода.

FNAIT = FETAL AND NEONATAL ALLOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA



FNAIT = АЛЛОИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

- Тромбоциты плода несут на себе антигены, которых нет на тромбоцитах матери (=иммуногенные антигены)
- В случае попадания таких тромбоцитов в организм матери – образуются антитела против тромбоцитов плода
- Аллоиммунные антитромбоцитарные антитела класса IgG переходят через плаценту
- В организме плода возникает разрушение тромбоцитов, и концентрация их падает
- Падает свертываемость крови плода и может быть внутрижелудочковое кровотечение: **инвалидность либо смерть плода**

РИСКИ FNAIT

- Антигены тромбоцитов составляют пары: иммуногенный и неиммуногенный варианты
- Разные варианты кодируются полиморфизмами (обыкновенно SNP = single nucleotide polymorphism = «снип» = однонуклеотидный полиморфизм)
- Конфликт возможен, если мать гомозиготна по неиммуногенному аллелю, а плод наследует от отца иммуногенный аллель

System	Antigen	Original names	Glycoprotein / SNP	CD	Reference
HPA-1	HPA-1a HPA-1b	Zw ^a , Pl ^{A1} Zw ^b , Pl ^{A2}	GPIIIa / L33P [†]	CD61	van Loghem et al, Vox Sang (1959) Shulman et al, J Clin Invest (1961) van der Weerd et al, Vox Sang (1963)
HPA-2	HPA-2a HPA-2b	Ko ^a , Ko ^b	GPIIb / T145M	CD42b	van der Weerd et al, (1969) van der Weerd, (1965)
HPA-3	HPA-3a HPA-3b	Bak ^a , Lek ^a Bak ^b	GPIIb / I8435	CD41	von dem Borne et al, Vox Sang (1980) Kickler et al, Blood (1988)
HPA-4	HPA-4a HPA-4b	Yuk ^b , Pen ^a Yuk ^a , Pen ^b	GPIIIa / R143Q	CD61	Friedman et al, Blood (1985) Shibata et al, Vox Sang (1986) Shibata et al, Vox Sang (1986)
HPA-5	HPA-5a HPA-5b	Br ^b , Zav ^b Br ^a , Zav ^a , Hc ^a	GPIa / E505K	CD49b	Kiefel et al, Vox Sang (1988) Kiefel et al, Blood (1989) Santoso et al, Br J Haematol (1989)

НОМЕНКЛАТУРА HPA

- Антигены добавляются по мере открытия
- HPA-*a – иммуногенный аллель
- HPA-*b – неиммуногенный аллель
- На 6.02.2023 – 35 антигенов
- Разделяются на частые (самые важные) и редкие
- 6 аллелей HPA относятся к частым (самым важным)

System	Antigen	Original names	Glycoprotein / SNP	Ген	SNP	АК	Код	CD
HPA-1	HPA-1a	Zwa, PIA1 Zwb,PIA2	GPIIIa / L33P†	ITGB3	T1565C	Leu33Pro	rs5918	CD61
	HPA-1b							
HPA-2	HPA-2a	Koa, Kob	GPIIb / T145M	GP1BA	C482T	T145M	rs6065	CD42b
	HPA-2b							
HPA-3	HPA-3a	Baka, Leka Bakb	GPIIb / I843S	ITGA2B		I874S	rs5911	CD41
	HPA-3b							
HPA-4	HPA-4a	Yukb, Pena	GPIIIa / R143Q	ITGB3	G526A	R143Q	rs5917	CD61
	HPA-4b	Yuka, Penb						
HPA-5	HPA-5a	Brb, Zavb	GPIa / E505K	ITGA2	G1648A	E505K	rs1062535	CD49b
	HPA-5b	Bra, Zava, Hca						
HPA-15	HPA-15a	Govb	CD109 / S682Y	CD109	A2108C	Y703S	rs10455097	CD109

© И. И. Гузов, Центр иммунологии и репродукции, 2023

FNAIT

- 1 случай на 350 родов
- Вероятность развития при конфликтной конфигурации между матерью и плодом: 12,5 на беременность
- Если развивается – то в 30% случаев уже при первой беременности
- В случае развития конфликта риск внутрижелудочковых кровоизлияний у плода составляет 10%
- Значимая причина антенатальной смерти плода и остаточных неврологических проявлений у ребенка
- **Важность проблемы превышает таковую при резус-конфликте**
- **Систематический скрининг не проводится!!!**



FNAIT

- **Риск конфликта повышается в несколько раз, если у матери имеется гаплотип HLA DR17(3)-DQ2.5**
- **Еще раз видна важность систематического типирования супругов на аллели HLA**

FNAIT

- 85-90% всех случаев у европейцев: HPA-1 = ITGB3 T1565C rs5918
- 10-15% всех случаев у европейцев HPA-5 = ITGA2 G1648A rs1062535
- rs1062535: 100% сцепка с традиционно определяемым SNP ITGA2 C807T rs1126643 (традиционно входит в панель генов гемостаза)

ITGA2

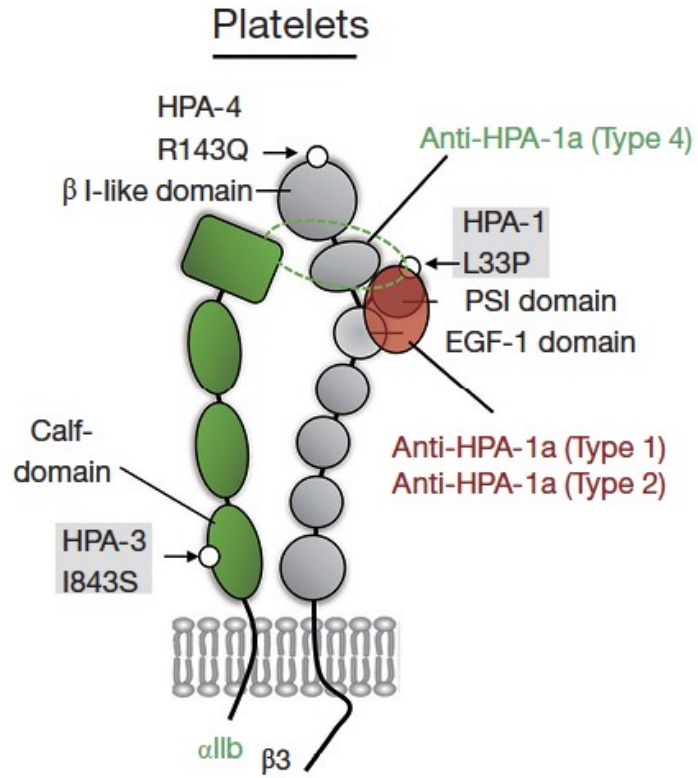
- **The rs1126643 and rs1062535 markers in the ITGA2 gene** as well as rs1051931 and rs7756935 in the PLA2G7 gene **were in strong linkage disequilibrium ($D' = 1.0$, $R^2 = 1.0$), and only one of them in each pair was included in the analysis.**

<https://www.mdpi.com/2227-9059/10/10/2564>

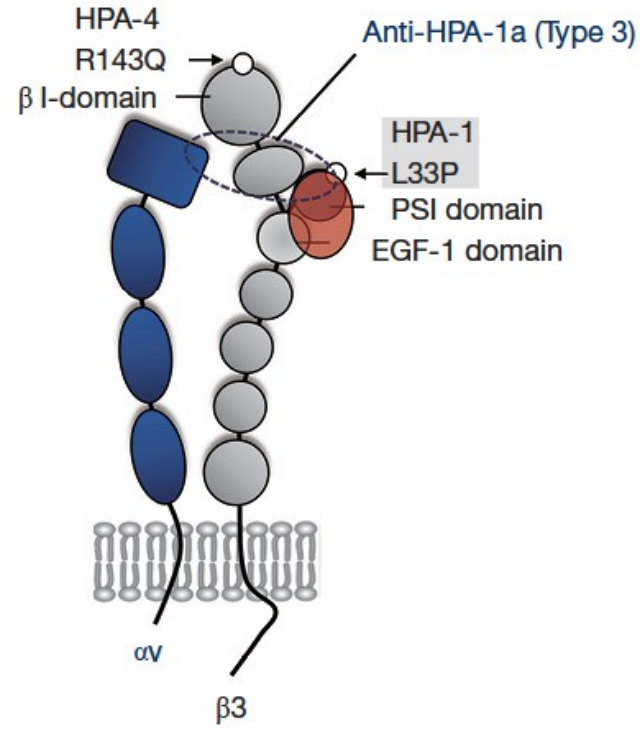
Ikonnikova et al. 2022

FNAIP

- Обычно тромбоциты могут начать поступать в кровь матери после 16 недель
- Но FNAIT имеет особенности
- Могут быть общие гликопротеины, экспрессируемые как на тромбоцитах, так и на синцитиотрофобласте
- И в этом случае изначально иммунный ответ может формироваться против трофобласта, а иммунная атака идет против тромбоцитов плода
- Именно этот механизм характерен для конфликта по HPA-1 (ITGB3)
- Поэтому этот полиморфизм такой «злой»

A

Anti-HPA-1a: anti- α IIb β 3; anti- β 3

Endothelium

anti- α v β 3; anti- β 3

B