

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
КЕМЕРОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ДЕПАРТАМЕНТ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ АДМИНИСТРАЦИИ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ



Медицина в Кузбассе



РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Основан в 2002 году

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
А.Я. ЕВТУШЕНКО

Издатель:

НП «Издательский Дом
Медицина и Просвещение»

Адрес:

г. Кемерово, 650056,
ул. Ворошилова, 21
Тел./факс: 73-52-43

Шеф-редактор:

А.А. Коваленко

Научный редактор:

Н.С. Черных

Макетирование:

А.А. Черных

Директор:

С.Г. Петров

Издание зарегистрировано в
Сибирском окружном межрегиональном
территориальном управлении
Министерства РФ по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций.

Свидетельство о регистрации
№ ПИ 12-1626 от 29.01.2003 г.

Отпечатано:

ООО «АНТОМ», 650004, г. Кемерово,
ул. Сарыгина, 29

Тираж: 500 экз.

Розничная цена договорная

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агаджанян В.В., Барбараш Л.С., Курилов К.С. -
зам. главного редактора, Луцик А.А. - зам. главного редактора,
Михайлуц А.П., Разумов А.С. - ответственный секретарь,
Швец Т.И., Чурляев Ю.А.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ардашев И.П. (Кемерово), Барбараш О.Л. (Кемерово), Брюханов В.М. (Барнаул), Бурого Ю.И. (Кемерово), Галеев И.К. (Кемерово), Глушков А.Н. (Кемерово), Горбатовский Я.А. (Новокузнецк), Громов К.Г. (Кемерово), Гукина Л.В. (Кемерово), Ефремов А.В. (Новосибирск), Захаренков В.В. (Новокузнецк), Золоев Г.К. (Новокузнецк), Ивойлов В.М. (Кемерово), Казакова Л.М. (Кемерово), Колбаско А.В. (Новокузнецк), Копылова И.Ф. (Кемерово), Криковцов А.С. (Кемерово), Новиков А.И. (Омск), Новицкий В.В. (Томск), Подолужный В.И. (Кемерово), Рыков В.А. (Новокузнецк), Сапожков А.В. (Кемерово), Селедцов А.М. (Кемерово), Сытин Л.В. (Новокузнецк), Темерханов Ф.Т. (Кемерово), Усов С.А. (Кемерово), Устьянцева И.М. (Ленинск-Кузнецкий), Ушакова Г.А. (Кемерово), Хайновская И.Я. (Кемерово), Ханченков Н.С. (Кемерово), Царик Г.Н. (Кемерово), Чеченин Г.И. (Новокузнецк), Шмидт И.Р. (Новокузнецк), Шраер Т.И. (Кемерово).

Спецвыпуск № 3 – 2004

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
КЕМЕРОВСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР СО РАН
ГОУ ВПО "КЕМЕРОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ" МЗ РФ

УДК 575-02:575.16+612.017.1
ББК 28.04:28.07+52.54
И 537

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИММУНОПАТОЛОГИИ РАННЕГО ОНТОГЕНЕЗА: Методические рекомендации / Кемеровский научный центр СО РАН; ГОУ ВПО "Кемеровская государственная медицинская академия" МЗ РФ. - Кемерово, 2004. - 28 с.

Методические рекомендации разработаны:

- Отделом иммунологии рака КемНЦ СО РАН (Л.А. Гордеева, к.м.н. А.В. Шабалдин, д.м.н. А.Н. Глушков);
- Государственным образовательным учреждением высшего профессионального образования "Кемеровская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации (проф. Л.М. Казакова);
- МУЗ Детской клинической больницы № 5 г. Кемерово (Т.А. Симонова, Н.К. Жилинская);
- Новосибирским институтом химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (к.б.н. М.Л. Филипенко).

Научный редактор - А.Н. Глушков, д.м.н., зав. Отделом иммунологии рака КемНЦ СО РАН.

Рецензенты:

- В.А. Козлов, академик РАМН, директор института клинической иммунологии СО РАМН;
- М.К. Соболева, д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии лечебного факультета Новосибирской государственной медицинской академии МЗ РФ.

**Методические рекомендации выполнены по заказу
Администрации Кемеровской области.**

Методические рекомендации обсуждены и рекомендованы к утверждению Ученым советом Кемеровской государственной медицинской академии МЗ РФ 27 ноября 2003 г.

Вводятся впервые

© Отдел иммунологии рака КемНЦ СО РАН
© ГОУ ВПО КемГМА Минздрава России
© МУЗ ДКБ № 5 г. Кемерово
© ИХБФМ СО РАН

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИММУНОПАТОЛОГИИ РАННЕГО ОНТОГЕНЕЗА

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Методические рекомендации освещают современные методы и подходы, позволяющие не только диагностировать, но и прогнозировать иммунопатологию у беременных женщин, новорожденных и детей раннего возраста.

Особое значение отведено тем видам патологии раннего онтогенеза, где нарушения основных иммунных функций (распознавание, супрессия и отторжение) лежат в основе патогенеза. К ним можно отнести привычное невынашивание беременности, врожденные пороки развития плода, а также проявления иммунодефицитов, аллергии и иммуноконверсии на вакцинальные антигены у детей раннего возраста.

На основе научных исследований, проведенных на базе перинатального центра МУЗ ДКБ № 5, излагается широкий круг вопросов доклинической диагностики иммунопатологии пренатального и постнатального периодов. Уделено внимание профилактическим мероприятиям, направленным на снижение перинатальной и постнатальной заболеваемости, обусловленной иммунопатологическими механизмами.

Рекомендации предназначены для педиатров, неонатологов, акушеров-гинекологов, иммунологов и генетиков.



ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ПРОГРАММА ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ИММУНОПАТОЛОГИИ В ПРЕНАТАЛЬНОМ И ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ	6
Глава 1	
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ HLA DR, ИММУННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛОД И ЦИТОКИНОВ НА РАЗВИТИЕ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ	7
1.1. HLA супругов в норме и при привычном невынашивании беременности	7
1.2. Аллогенное иммунное распознавание и иммуносупрессия во время беременности	8
1.3. Генетический анализ цитокинов при привычном невынашивании беременности	8
1.4. Мероприятия по профилактике и лечению привычного невынашивания беременности	9
Глава 2	
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ HLA DR, ИММУННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛОД И ЦИТОКИНОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ	11
2.1. Иммуногенетические маркеры врожденных пороков развития плода (ВГР)	11
2.2. Мероприятия по профилактике врожденных пороков развития плода на этапе планирования семьи.	12
Глава 3	
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ HLA DR И ИММУННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛОД НА РАЗВИТИЕ ИММУНОПАТОЛОГИИ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ	13
3.1. Влияние HLA DR на развитие иммунопатологии в постнатальном периоде	13
3.2. Влияние иммунных нарушений взаимодействий матери и плода в пренатальном периоде на развитие иммунопатологии в постнатальном периоде	15
3.3. Мероприятия по профилактике и лечению иммунопатологических состояний, ассоциированных с HLA DR	16
3.4. Мероприятия по профилактике и лечению иммунопатологии постнатального периода у детей, рожденных при нарушениях иммунных взаимодействий в системе мать-плод	17
Глава 4	
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ HLA DR ФЕНОТИПА И ИММУННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛОД НА РАЗВИТИЕ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ	18
4.1. Влияние HLA DR ребенка на эффективность вакцинации против дифтерии и кори	18
4.2. Влияние ненаследуемых родительских HLA DR на эффективность вакцинации против дифтерии и кори	22
4.3. Влияние нарушений иммунных взаимодействий матери и плода на эффективность вакцинации против дифтерии и кори	23
ЛИТЕРАТУРА:	25
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	27
ПРИЛОЖЕНИЕ	28

ВВЕДЕНИЕ

В городе Кемерово за последние пять лет отмечен рост заболеваемости у детей и женщин репродуктивного возраста, обусловленный различными нарушениями в иммунной системе. Клиническими проявлениями иммунопатологии являются инфекционный, аллергический, аутоиммунный и гематологический синдромы. Нарушения иммунных взаимодействий между матерью и плодом проявляются угрожающими абортами или привычным невынашиванием беременности (ПН). Иммунная система играет огромную роль в защите плода от различных ксенобиотиков, в том числе и с тератогенным эффектом. Поэтому иммунная «слабость» на границе эмбрион-эндометрий может привести к реализации врожденного порока развития плода (ВПР).

Динамическая оценка распространенности основных форм нарушения здоровья женщин и новорожденных детей показала следующее. Частота нормальных родов в 2002 году сократилась до 22 %. Ведущее место в структуре заболеваемости беременных женщин занимают анемия (19 %), поздний токсикоз (27 %), угрожающий аборт (21 %), инфекция мочеполовой системы (13 %). Их распространенность за последние пять лет увеличилась в 1,5-1,7 раза. Наиболее частыми формами заболеваний новорожденных являются гипоксия и асфиксия в родах, замедление внутриутробного роста и развития плода, инфекции перинатального периода. Эта патология за последние пять лет увеличилась в 1,3-12 раз. Наблюдается тенденция к увеличению аллергических заболеваний в период раннего детства (аллергические заболевания кожи увеличились в 1,4 раза).

На развитие выше указанных заболеваний влияют не только факторы окружающей среды, но и генетический статус отдельных индивидуумов.

С позиции генетического контроля развития иммунопатологии, наибольший интерес представляют гены главного комплекса гистосовместимости человека II-го класса – HLA DR. Установлены ассоциации между отдельными генами HLA DR и развитием той или иной иммунопатологии у взрослых и детей разных возрастных групп. Понимание патогенеза этих ассоциаций поможет практическому врачу прогнозировать эти заболевания до их клинической манифестации и выбирать адекватные способы их профилактики и лечения.

Особую роль HLA DR играют в развитии и прерывании аллогенной беременности. Неоднок-

ратно показано, что хороший контакт иммунокомпетентных клеток матери и плода по HLA DR в течение всей беременности способствует нормальному вынашиванию плода. Знание и использование методов иммуногенетического прогнозирования развития беременности необходимо врачам акушерам-гинекологам при выборе индивидуальной терапевтической тактики для каждой обследуемой женщины.

Современные представления о роли цитокинов во время беременности указывают на их ведущее значение для трофической функции, переклечения иммунной системы матери на супрессию по отношению к плоду в первой половине беременности, и на подготовку к отторжению плода и собственно иммунное отторжение во второй половине беременности и в родах. Функционирование цитокинов генетически детерминировано. Выявлен полиморфизм, как в структурных генах, так и в интронных участках этих генетических структур. Единичные работы показали возможность нахождения генетических маркеров ПН и тяжелых преэклампсий именно в генах цитокинов.

Для неонатологов и педиатров особый интерес представляет вопрос влияния иммунных нарушений в системе мать-плод на развитие иммунитета у детей. Известно, что слабая гуморальная иммуносупрессия беременной, обусловленная фетопротеинами, является маркером развития инфекционного синдрома иммунной недостаточности и гипогаммаглобулинемии у новорожденного ребенка. Это позволяет еще во время беременности предупредить развитие иммунопатологии сразу после родов и в более отдаленные сроки.

Первый год жизни ребенка – это период активной иммунизации против различных инфекций, причем спектр предлагаемых обязательных вакцин из года в год расширяется. Около 15 % детей, привитых живой коревой вакциной, остаются серонегативными, и причины этого, как правило, не устанавливаются либо списываются на низкое качество вакцин. В то же время, существует такая нозология, как иммунопарез на определенный АГ (антигенную детерминанту). С позиции генов силы иммунного ответа (HLA) возможны как гипер-, так и гипосенсибилизация на вакцинный АГ.

По данным литературы, существуют достоверные связи между экспрессией HLA DR2 и слабым иммунным ответом на вакцинный АГ столбнячного анатоксина. Наши исследования показали наличие связей между родительскими HLA DR, унаследованными ребенком, и си-



лой иммунного ответа на вакцинный АГ кори и дифтерии. Впервые установлена связь иммунного ответа ребенка на вакцину и ненаследуемыми HLA DR отца и матери. Впервые показано, что нарушения иммунных взаимодействий в системе мать-плод отражаются на качестве иммунного ответа к дифтерийному и коревому АГ.

В настоящих методических рекомендациях учтены региональные особенности иммуногенетического профиля населения г. Кемерово (родителей и их новорожденных детей), особенности иммунных взаимоотношений в системе «мать-плод» и их трансформации в становление иммунного статуса и развитие иммунопатологии в раннем постнатальном периоде.

ПРОГРАММА ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ИММУНОПАТОЛОГИИ В ПРЕНАТАЛЬНОМ И ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ

С помощью представленной ниже программы иммуногенетических исследований, при непрерывном динамическом наблюдении за семейными парами и их детьми, выявлена прогностическая значимость иммунных и генетических тестов в основные репродуктивные периоды.

На первом этапе, еще до зачатия, каждой семейной паре рекомендуется исследовать HLA DR фенотип, генотип по антагонисту рецептора интерлейкина 1 (aR-IL1) и смешанную культуру лимфоцитов (СКЛ) супругов. Это позволит выявить у супругов общие АГ HLA DR, аллели и генотипы aR-IL1, ассоциированные с ПН, а также гомозиготность по данным локусам. СКЛ даст представление о фенотипической иммунной реакции матери на HLA отца, которые будут присутствовать у плода. Таким образом, эти исследования позволяют прогнозировать исход беременности.

Во время беременности рекомендуются динамические исследования блокирующего действия женской сыворотки (БАС) в СКЛ супругов. Это позволит наблюдать за формированием иммуносупрессии, необходимой для нормального вынашивания плода. При наличии иммунного конфликта между матерью и плодом по HLA, ABO, Rh, этот метод, совместно с СКЛ, можно использовать для мониторинга проводимой терапии (подсадка кожного лоскута, иммунизация лимфоцитами мужа). По показателям СКЛ и БАС можно прогнозировать развитие иммунопатологии и эффективности вакцинации к дифтерии и кори у родившихся детей.

Сразу после рождения ребенка рекомендуется исследовать его HLA DR фенотип, по которому можно прогнозировать некоторые заболевания, эффективность вакцинации, и целенаправленно выполнять профилактические мероприятия.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ HLA DR, ИММУННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В СИСТЕМЕ МАТЬ–ПЛОД И ЦИТОКИНОВ НА РАЗВИТИЕ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Причины самопроизвольных аборт, которые составляют до 12 % к общему числу беременностей, многочисленны и разнообразны. Ими могут быть эндокринные, генетические и анатомические изменения репродуктивных органов у женщин. Для самопроизвольных аборт иммунной природы, которые, по мнению многих исследователей, занимают до 70 % от всех причин, характерны следующие критерии:

- наличие в анамнезе не менее трех самопроизвольных аборт невыясненной этиологии;
- наличие у супругов не менее двух общих HLA;
- наличие у женщин аллелей и генотипов HLA и aR-IL1, ассоциированных с ПН;
- ослабленный иммунный ответ лимфоцитов женщины на аллоантигены мужа или плода (ослабленная пролиферативная реакция СКЛ);
- снижение блокирующей активности женской сыворотки в реакциях клеточного иммунитета, в том числе в СКЛ;
- отсутствие в крови женщины антител к HLA мужа или плода;
- положительный эффект от вакцинации женщины лимфоцитами супруга или эмбриональными антигенами плода.

1.1. HLA супругов в норме и при привычном невынашивании беременности

Молекулы HLA DR хорошо представлены на клеточной мембране лейкоцитов. Основной функцией данных структур является участие в иммунных реакциях: распознавание чужеродного АГ, представление его иммунокомпетентным клеткам, развитие АГ-специфической иммуносупрессии. HLA DR появляются на клетках плода и плаценты в ранние сроки беременности. Иммунокомпетентные клетки матери, проникая в кровотоки плода, активно взаимодействуют с клетками плода посредством HLA DR. Такие же взаимодействия происходят и в пограничных областях (трофобласт, плацента). Во время беременности функция HLA DR сводится к представлению АГ плода иммунокомпетентным клеткам матери и АГ матери — иммуноцитам плода. Показано, что эти взаимодействия не приводят к отторжению плода, а, напротив, способствуют нормальному вынашиванию беременности. Бо-

лее того, большим количеством наблюдений подтверждено, что мать и плод должны различаться по HLA DR.

Это является принципиальным отличием от взаимодействий матери и плода по эритроцитарным АГ. Известно, что различие матери и плода по АГ эритроцитов (групповым ABO и Rh) часто приводит к развитию иммунопатологии плода (гемолитическая болезнь новорожденных).

У нормально рожающих женщин совпадения с супругом по HLA встречается в 3-22 % случаев. У женщин с привычным невынашиванием (ПН) общие с супругом АГ HLA встречаются намного чаще. По данным разных авторов и нашим исследованиям, частота совпадений по HLA DR в семьях с ПН находится в пределах 49-100 %.

Для выявления совместимости матери и плода по HLA DR необходимо HLA-типирование супругов. Если у жены и мужа имеется один общий АГ, то вероятность развития совпадения между матерью и плодом равняется 50 %, если два — то 100 %.

Большое значение в развитии ПН имеет общность супругов по определенным АГ HLA DR. Нами установлено, что в семейных парах с ПН наиболее часто встречается общий для обоих супругов HLA DR2. Совпадение по данному АГ имело место у 5 % семейных пар без патологии беременности и у 28 % пар с ПН ($p < 0,05$).

Kurpisz M., Fernandes N. (1993) выявили HLA гаплотип, характерный для женщин, страдающих невынашиванием беременности: HLA-A2, B12, DR2, C2, C4, factorB. Нами показано, что в группе семей с ПН достоверно чаще, чем в контрольной группе, встречался HLA DR2 (50,0 % против 31,2 %, $p < 0,05$; RR = 2,19). Женщины, страдающие ПН, достоверно чаще, чем женщины, выносившие детей, имели в своем фенотипе HLA DR2 АГ (56 % против 29 %, $p < 0,05$, RR = 3,1) и HLA DR6 (39 % против 10 %, $p < 0,05$, RR = 5,9). Для мужчин разницы по частотам HLA DR не выявлено.

Обобщая данные литературы и результаты собственных исследований, можно считать, что основным, ассоциированным с ПН, является HLA DR2.

Таким образом, HLA DR типирование супругов может быть первым иммуногенетическим методом, позволяющим исключить или подтвердить иммунную природу спонтанных аборт у

обследуемой женщины. Этот метод можно использовать и при планировании семьи. **Общие HLA DR у супругов, а также HLA DR2 или HLA DR6 у женщины, являются прогностически неблагоприятными критериями для развития будущих беременностей.**

1.2. Аллогенное иммунное распознавание и иммуносупрессия во время беременности

Помимо HLA-типирования супругов, для выявления иммунных причин ПН необходимо использовать и функциональные тесты, отражающие «in vitro» нарушения иммунных взаимодействий по HLA в системе мать-плод. Наиболее приемлемым методом является СКЛ. В основе данного метода лежит феномен бластной трансформации при смешивании аллогенных лимфоцитов. Принцип метода заключается во взаимном распознавании Т-клеточными рецепторами аллогенных HLA, что приводит к пролиферации обоих пулов лимфоцитов. Такие же процессы происходят и между иммунокомпетентными клетками матери и плода во время беременности.

Наибольшее значение при распознавании в СКЛ имеют HLA DR. Учет результатов в СКЛ проводят с помощью специального коэффициента (Кскл), который рассчитывается из отношения уровня пролиферации в контрольных лимфоцитах (отдельно мужчины и женщины) к уровню пролиферации в опытных (смешанных) лимфоцитах. Этот коэффициент в норме не должен превышать 0,7.

$$K_{\text{СКЛ}} = \frac{(x_1 + x_2) / 2}{y}$$

где: x_1 — среднее значение контроля 1, x_2 — среднее значение контроля 2, y — среднее значение опыта.

Нами подтверждено, что СКЛ является диагностическим тестом для иммунной формы привычного невынашивания. Так, Кскл был выше 0,7 лишь у 32,4 % семей, выносивших детей. В семьях с ПН таких случаев было достоверно больше — 60,5 % ($p < 0,05$).

Вторым функциональным тестом для обнаружения иммунных причин ПН, является исследование БАС на СКЛ супругов. Этот тест отражает наличие в сыворотке крови женщины факторов, направленных на предотвращение отторжения плода. Эти супрессорные факторы появляются при всех нормально текущих беременностях. БАС определяется путем внесения 10 % исследуемой сыворотки вместо эмбриональной телячий сыворотки при постановке реакции

СКЛ. Действие женской сыворотки считается блокирующим, если коэффициент СКЛ с женской сывороткой выше коэффициента СКЛ с эмбриональной телячьей сывороткой.

Эффективность данного теста для диагностики иммунной формы ПН также подтверждена нами. Мы установили наличие БАС в 68 % семей, выносивших детей. При ПН БАС обнаружена лишь у 27 % семей ($p < 0,05$).

Прогностическая значимость каждого из этих показателей возрастает при их комбинированном учете. В семьях с ПН близкая родственность по HLA DR, с одновременным отсутствием иммунных реакций матери на АГ отца, в тестах СКЛ и БАС наблюдались чаще, чем в семьях, выносивших детей (38,5 % против 3,6 %, $p < 0,05$). Иными словами, ПН, как правило, развивается на фоне комплексных нарушений иммунных взаимодействий в системе мать-плод, затрагивающих и генетический, и фенотипический уровни.

Следует отметить, что нарушения иммунных взаимодействий в системе мать-плод не всегда приводят к прерыванию беременности. Нами установлено, что около 17 % женщин, родивших детей, имеют отклонения от нормы, выявляемые одновременно по данным СКЛ и БАС. Около 10 % матерей, родивших детей, имеют отклонения либо по СКЛ, либо по БАС. У всех этих женщин в анамнезе были спонтанные аборт, в отличие от матерей без нарушений в СКЛ и БАС (12-30 % против 0 %, $p < 0,05$). Полученные данные позволяют утверждать, что **нарушения иммунных взаимодействий в системе мать-плод, выявляемые с помощью СКЛ, БАС и HLA DR-типирования, всегда сопровождаются расстройствами репродуктивной функции у женщин.** Наиболее тяжелым последствием этих нарушений является ПН.

1.3. Генетический анализ цитокинов при привычном невынашивании беременности

Исследования последнего десятилетия показали, что маркеры привычного невынашивания беременности могут находиться в области цитокиновых генов. Основным посылом для такого рода предположения явились два факта. Во-первых, установлены функции интерлейкинов в вынашивании беременности и в иммунном отторжении плода (один из главных механизмов родов). Во-вторых, в цитокиновых генах выявлен полиморфизм, как в области экзонов, кодирующих функциональную часть молекулы, так и в интронах, влияющих на эффективность экспрессии интерлейкина.

Как уже говорилось, при вынашивании беременности происходит распознавание эмбрио-



нальных АГ иммунокомпетентными клетками матери. Однако это распознавание не приводит к отторжению эмбриона, а, наоборот, способствует нормальной имплантации, формированию плаценты, эмбрио- и фетогенезу. Почему это происходит? Современные знания связывают это с тем, что эмбриональные клетки экспрессируют на своей поверхности не классические молекулы HLA, а эмбриональные. Эти молекулы распознаются Т-хелперами 2-го класса, которые вырабатывают не провоспалительные «агрессивные» интерлейкины (ИЛ2, ФНО, гамма-ИФ), а противовоспалительные или трофические цитокины (ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10). Именно этот постулат лежит в основе так называемой иммуотрофической теории, в которой ведущая роль в формировании и трофике плаценты отводится цитокинам.

К концу беременности на материнской части плаценты начинают активно экспрессироваться классические молекулы HLA. Это приводит к активации Т-хелперов 1-го класса, а значит, и к выработке провоспалительных цитокинов, которые активируют киллерные клетки и гуморальный иммунный ответ, в результате чего плод начинает отторгаться.

Как и в случае с HLA, в генах интерлейкинов выявлен полиморфизм, то есть существуют несколько аллельных вариантов одного и того же гена. Поэтому у отдельных людей функциональная активность одного и того же интерлейкина может быть различной. Это отражается на формировании эмбриона, плацента и плода. Причем полиморфизм в гене может приходиться и на экзонную часть, принимающую участие в формировании функционального центра молекулы, и на интронную, которая вырезается во время сплайсинга. Мутации в экзонной части непосредственно влияют на функцию интерлейкина, например, на способность связываться с рецептором. Увеличение или уменьшение сателлитов в интроне, возможно, влияет на экспрессию данного интерлейкина.

Основные мировые исследования репродуктивной патологии, в частности ПН, касались полиморфизма по макросателлитам aR-IL1, IL4; точечным мутациям в экзонах у IL1b, IL6. И только для aR-IL1 выявлены достоверные взаимосвязи с патологией репродукции. Так, для австрийской популяции обнаружен генотип 2R/2R aR-IL1, ассоциированный с ПН и тяжелой преэклампсией. В то же время показано, что моноциты, выделенные от пациентов, гомозиготных или гетерозиготных по аллелю 2R, продуцируют большее количество IL1-Ra в ответ на стимуляцию GM-CSF. Эти пациенты имели более высокий уровень aR-IL1 в плазме крови, что способствовало вынашиванию плода.

Однако в целом ряде работ ситуация была обратной. Продукция aR-IL1 либо не была связана с количеством копий tandemного повтора в интроне 2 гена aR-IL1, либо уменьшалась в присутствии аллеля 2. Более логичными являются данные Santtila et al. о сильном позитивном влиянии аллеля 2 на продукцию IL-1beta «in vitro», что может выражаться в более выраженной воспалительной реакции и преждевременных родах. Косвенным подтверждением данной точки зрения могут быть множественные литературные данные о связи генотипа 2R/2R aR-IL1 с различными иммуноопосредованными заболеваниями – рассеянный склероз, системная красная волчанка, болезнь Крона и бульбарный вестибулит.

Проведенные нами исследования показали, что частота генотипа 2R/2R aR-IL1 в группе с ПН была почти на порядок выше, чем в контроле (9,2 % против 1,3 %, $p = 0,03$). Это указывает на то, что гомозиготный генотип 2R/2R aR-IL1 может рассматриваться для жителей Кемеровской области как маркер ПН.

Исследование макросателлитов IL4 у жителей Кемеровской области выявило протекторный генотип ПН. Таким генотипом явился 2R/2R, который встречался лишь у 3 % женщин с ПН, в то время как в контроле этот генотип наблюдался в 12 % случаев.

Кроме того, нами была дана оценка влияния на развитие ПН межгенных взаимодействий aR-IL1 и IL4. Статистически значимые различия наблюдались только для сочетания генотипов 4R/4R IL1-Ra и 2R/2R IL4, которое встречалось в контроле у 13,3 % обследуемых и вообще не встречалось при ПН. Интересен тот факт, что сочетание гомозиготности по «сильным» аллелям IL1-Ra и IL4 приводит к исключению ПН. Это наглядно демонстрирует влияние генотипа на формирование выше указанной патологии и убеждает в целесообразности одновременного типирования этих двух локусов для прогнозирования репродуктивных нарушений.

Выявлены следующие молекулярно-генетические маркеры ПН у женщин Кемеровской области:

- **индуктором ПН является генотип 2R/2R aR-IL1;**
- **протектором ПН является генотип 2R/2R IL4 или 4R/4R aR-IL1+2R/2R IL4.**

1.4. Мероприятия по профилактике и лечению привычного невынашивания беременности

Мероприятия по профилактике спонтанных абортов необходимо начинать на этапе планиро-

вания семьи. Как правило, этот этап не принимается во внимание большинством людей в нашей стране. Еще до создания семьи необходимо иммуногенетическое исследование потенциальных супругов. При обнаружении у них общих HLA DR (особенно HLA DR2), генотипа у женщины 2R/2R aR-IL1, а также выявления Кскл > 0,7 необходимо предупредить эту пару о высоком риске спонтанных аборт, а в случае рождения ребенка — о большой вероятности детской иммунопатологии.

Особенно опасной является ситуация, когда у людей, вступающих в брак, имеется гомозиготность по HLA и иммуноконфликтная ситуация по эритроцитарным антигенам (ABO и Rh). Этим людям брак противопоказан. Если данная пара вступает в брак, необходимо специальное диспансерное наблюдение за женщиной. Прежде всего, необходимо дать ей подробные объяснения о вреде для нее медицинских абортов. До наступления беременности женщина должна быть хорошо санитирована, особое внимание надо уделить хроническим заболеваниям мочеполовой системы.

Сразу после наступления беременности рекомендуется исследование БАС и СКЛ супругов. Данное исследование необходимо проводить в динамике с интервалом 2-3 недели. При отрицательных значениях СКЛ и отсутствии динамического нарастания БАС можно провести иммунизацию женщины лимфоцитами супруга. Такая процедура проводится в условиях стационара, с одновременным мониторингом по БАС. Для иммунизации используются свежeweделенные лимфоциты супруга (600-1000 млн. клеток). Взвесь лимфоцитов вводится подкожно в подлопаточные области и в плечи (4 места инъекции). Уровень БАС определяется через 5-7 дней после иммунизации. При отсутствии нарастания БАС процедуру можно повторить до 2-3-х раз.

Этот метод, по данным В.И. Говалло, хорошо себя зарекомендовал для лечения угрожающих выкидышей и спонтанных абортов. Автор рекомендует использовать иммунизацию и вне беременности. В последнем случае проводится плановая иммунизация, включающая 5-6 введений лимфоцитов с интервалом в 2-3 недели. Эффективность иммунизации оценивается параклинически по нарастанию в сыворотке крови женщины факторов, блокирующих реакции клеточного иммунитета.

Необходимо отметить, что данный метод имеет некоторую опасность. Во-первых, у женщины может развиваться анафилактическая реакция на лимфоциты. Во-вторых, может иметь место контаминация вирусами ЦМВ, герпеса, гепатита и ВИЧ, находящимися в лимфоцитах супруга, с последующим развитием у нее генерализованной инфекции. В последнее время для иммунизации женщин, страдающих ПН, стал широко применяться иммуноглобулин для внутривенного введения. В отличие от иммунизации лимфоцитами мужа, данная процедура более проста, так как не требует специального оборудования для выделения лимфоцитов и не грозит инфекционными осложнениями.

Предлагаемые терапевтические мероприятия не всегда приводят к восстановлению у женщины репродуктивной функции. Считается, что около 30 % женщин с иммунными причинами ПН не могут нормально выносить беременность даже после проведенных иммунизаций. Этим женщинам рекомендуется смена полового партнера.

Таким образом, комплексное использование методов HLA DR-типирования, определения СКЛ и БАС позволяют еще до наступления беременности эффективно выявлять и предупреждать основные иммуноконфликтные ситуации между матерью и плодом.

HLA DR-типирование позволяет документировать наличие общих АГ гистосовместимости у матери и отца (а значит, и плода) и выявляет основные иммуногенетические маркеры ПН.

Генотипирование aR-IL1 позволяет обнаружить генотип 2R/2R, ассоциированный с ПН у женщин Кемеровской области.

СКЛ супругов показывает эффективность иммунных реакций матери на АГ HLA плода. Кроме того, эта реакция отражает функциональную состоятельность лимфоцитов матери, что является дополнительным тестом в диагностике иммунодефицитов.

БАС отражает уровень специфической иммуносупрессии у матери к HLA плода. Отсутствие БАС, так же как и слабая СКЛ, свидетельствует о наличии у матери иммунодефицита.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ HLA DR, ИММУННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛОД И ЦИТОКИНОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

2.1. Иммуногенетические маркеры врожденных пороков развития плода (ВПР)

Врожденные пороки развития плода — одна из тяжелых форм репродуктивных нарушений. Хотя частота ВПР не превышает 1 : 1000, эта патология вносит существенный вклад в показатели младенческой смертности. Поэтому ранняя диагностика, а особенно прогнозирование, является одной из главных задач пренатальной службы.

В большинстве случаев ВПР являются результатом влияния того или иного ксенобиотика (тератогена). Эффект тератогена может локализоваться на геномном уровне как точечная мутация; на геномном уровне — в виде различных делеций или накоплений участка или целого гена; на хромосомном — в виде различных инверсий. В ряде случаев выделяют наследственную форму, когда генный, геномный или хромосомный дефект передаются из поколения в поколение.

В мире проводится поиск генов-маркеров того или иного порока. Для ВПР легких и дыхательной трубки, в основном, исследуются гены сурфактанта, некоторые гены цитохромов. Отчетливых результатов этот поиск не показал, так как в целом патогенез многих ВПР не раскрыт. Поэтому трудно представить генную сеть, обеспечивающую нормальное и патологическое формирование того или иного органа и ткани.

Мы начали поиск маркеров в генах, которые формируют иммунную защиту эмбриона и плода. Изначально предполагается, что эти маркеры не будут строго специфичны для того или иного порока, а будут в целом отражать риск развития репродуктивной патологии, в том числе ВПР. В научной литературе подобного рода работы почти не встречаются, кроме единичных публикаций о связи антигенов HLA с развитием детского церебрального паралича. Мы исследовали полиморфизм HLA DR, СКЛ и БАС при ВПР, а также генов IL4 и aR-IL1.

Выявлены следующие специфические HLA DR маркеры ВПР. Установлено, что у родителей детей с ВПР, по сравнению с контролем, значительно чаще был представлен HLA DR5 (46,2 % и 23,4 %, соответственно; $p < 0,05$). Эти различия были наиболее выражены и статистически значимы при сравнении женского HLA DR фенотипа. У мужчин в семьях с ВПР частота встречаемости указанного антигена также превышала

контрольный показатель, однако различия не достигали статистической достоверности.

В то же время, HLA DR4, как в семейных парах, так и отдельно у родителей, вообще не обнаруживался при ВПР и разница с контролем была статистически значима (0 % против 14,4 %; $p < 0,05$). Такая же тенденция характерна и для HLA DR6 антигена. Он выявлялся в благополучных семейных парах и отсутствовал при ВПР ЦНС, но статистическая значимость в сравниваемых группах проявилась только у мужчин (18,0 % против 0 %; $p < 0,05$).

Таким образом, впервые выявлены ассоциации HLA DR фенотипа родителей и развитием ВПР у плода: положительные для **HLA DR5**, отрицательные для **HLA DR4** и, вероятно, для **HLA DR6**. Иными словами, наличие **HLA DR5** у родителей свидетельствует о высоком риске развития ВПР, а наличие **HLA DR4** и, вероятно, **HLA DR6** — о низком риске.

Кроме того, как и в исследованиях ПН, мы проанализировали частоту общих для супругов антигенов и фенотипов. При ПНБ общим фенотипом был HLA DR1DR5, который встречался у 10 % супругов с ВПР, в то время как в контрольной группе общих фенотипов HLA DR между супругами вообще не выявлялось. **В отличие от ВПР, в группе семей с ПН встречались общие антигены (HLA DR2), но не фенотипы.**

Между ВПР и ПН имеются иммуногенетические различия по отдельным АГ. Так, HLA DR6 вообще не встречался в группе ВПР, но достаточно высоко экспрессировался в группе с ПН. Статистическая достоверность по этому АГ была достигнута среди женщин ВПР и ПН (0 % против 38,9 %, $p < 0,05$).

Анализ данных по распределению частот аллелей и генотипов aR-IL1 и IL4, показал лишь отрицательную ассоциацию 3R/3R IL4 с ВПР. Так, этот генотип вообще не встречался у женщин с ВПР, в то время как в контроле он экспрессировался у 11 % женщин. Таким образом, этот генотип может предопределять устойчивость фетоплацентарной системы к воздействию тератогенов. Необходимо отметить, что для ПН маркеры находились в области aR-IL1 (2R/2R). Эти данные подтверждают иммуногенетическую разницу между ВПР и ПН.

Выяснилось, что отсутствие иммунного распознавания в СКЛ, отсутствие БАС и сочетание



этих двух нарушений встречаются в группе с ВПР ЦНС значительно чаще, чем в контрольной группе. При этом, частота указанных нарушений при ВПР ЦНС сопоставима с таковой при ПНБ. Эти данные указывают на схожие иммунные механизмы, предотвращающие развитие дефектных плодов. При нарушениях иммунных взаимодействий в системе мать-плацента-плод ситуация может развиваться двойко. Происходит либо отторжение дефектного плода (клинически проявляется как ПН), либо его вынашивание (ВПР). Сохранение плода с ВПР, возможно, связано с недостаточностью физиологических механизмов отторжения патологического плода.

Полученные данные показали, что при сходстве фенотипических проявлений нарушения иммунных взаимодействий матери и плода при ВПР и ПНБ иммуногенетическая основа сравниваемых патологических состояний может быть разной.

Таким образом, маркерами ВПР являются HLA DR5 и СКЛ-, БАС-. HLA DR4 и генотип 2R/2R IL4 являются протекторными для ВПР.

2.2. Мероприятия по профилактике врожденных пороков развития плода на этапе планирования семьи.

Выявление иммуногенетических маркеров ВПР во время беременности является дополнительным диагностическим критерием нарушения эмбрио- и фетогенеза. Эти данные необходимо учитывать при решении вопроса о прерывании беременности.

Наиболее эффективно использовать выше указанные маркеры на этапе планирования семьи и беременности. Так, выраженные нарушения по данным СКЛ и БАС, а также наличие генетических маркеров у потенциальных родителей говорит о том, что имеет место предрасположенность к формированию порока. Но эта

предрасположенность может реализоваться в случае тератогенного воздействия. Поэтому перед планированием беременности эти семейные пары должны пройти обязательное обследование с целью выявления хронической генитальной или экстрагенитальной патологии.

Особое внимание необходимо обратить на инфекционную патологию — исключить оппортунистические и трансплацентарные инфекции: хламидии, уреоплазмы, микоплазмы, гарднереллы, герпес, цитомегалию и т.д. Исследования на эти инфекции следует проводить как стандартным методом ИФА, так и ПЦР. Прибегать к последнему необходимо у лиц с высокой вероятностью парциального иммунодефицита, при котором АТ к патогену могут и не выявляться. Санация хронической патологии и оппортунистических инфекций у этих лиц должна быть полной.

Так как СКЛ-БАС- отражают недостаточную иммунокомпетентность индивидуумов, то вторичные, а в редких случаях и первичные, иммунодефициты необходимо исключать с помощью других иммунологических тестов. При выявлении дефекта того или иного звена иммунитета необходимо проводить тщательную иммунокоррекцию, с использованием специфических препаратов: для клеточного звена — препараты тимуса; для гуморального — иммуноглобулины для внутривенного введения, миелопептид; для фагоцитоза — нуклеинат натрия, метилурацил и т.д.

После проведения соответствующих лечебных мероприятий можно приступать к планированию беременности. Во время беременности женщины должны получать минимальное количество лекарственных препаратов, так как многие из них являются потенциальными тератогенами.

В течение всей беременности (особенно в первой половине) рекомендуется проводить УЗИ плода и исследование фетопротеинов, ассоциированных с ВПР, в сыворотке крови матери.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ HLA DR И ИММУННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛОД НА РАЗВИТИЕ ИММУНОПАТОЛОГИИ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

3.1. Влияние HLA DR на развитие иммунопатологии в постнатальном периоде

Гены HLA DR отвечают за силу иммунного ответа к различным АГ окружающей среды. Показано, что различные аллельные варианты HLA DR генов сцеплены с различным иммунным ответом к одному и тому же АГ. Такие ассоциации были найдены для АГ вируса гриппа, оспы, столбнячного анатоксина, различных аллергенов, синтетических аминокислотных полимеров и клеточной стенки стрептококка. Установлено, что наличие отдельных HLA DR генов ассоциировано с некоторыми иммунопатологическими заболеваниями.

Реализация механизмов действия этих генов на развитие иммунопатологии начинается в пренатальном и раннем постнатальном периодах. В это время могут иметь место различные нарушения становления иммунной системы, ассоциированные с HLA DR генами. В дальнейшем эти нарушения трансформируются в основные иммунопатологические синдромы: инфекционный, аллергический и аутоиммунный. Нами установлены характерные для каждого HLA DR антигена особенности развития иммунитета в период раннего детства и развитие иммунопатологии как в раннем возрасте, так и в более отдаленные от рождения сроки.

HLA DR1, по нашим данным, был ассоциирован с активным синтезом IgM в неонатальном периоде, а в грудном — с интенсивным увеличением фагоцитарной активности лейкоцитов (ФАЛ) и количеством В-лимфоцитов в периферической крови.

У детей с ЭКД HLA DR1 был представлен достоверно чаще, чем у здоровых детей (63 % против 22 %, $p < 0,05$). Дети с ЭКД имели свои клинические и параклинические особенности, по сравнению с другими детьми, у которых наблюдались те или иные аллергические проявления на первом году жизни. Во-первых, у всех детей с ЭКД имела место осложненная по аллергическим заболеваниям наследственность, в основном, по материнской линии. Во-вторых, у всех детей с ЭКД в первые месяцы жизни появлялись клинические признаки аллергии в виде стойкой потницы и гнейса. К 6-9 месяцам у всех детей имелись алергодерматозы: истинная экзема, себоррейная экзема, атопический дерматит, нейродермит. И, в-третьих, у всех детей данной группы имелись повышенная концентрация в крови IgE (> 50 нг/мл) и низкая концентрация сывороточного IgA ($< 0,5$ мг/мл).

По литературным данным, в кавказоидных популяциях HLA DR1 в большинстве случаев представлен в гаплотипе HLA B27 DR1, а этот гаплотип ассоциирован с развитием ревматоидного артрита.

Суммируя эти данные, можно представить следующую клиническую картину, ассоциированную с HLA DR1. С периода новорожденности у детей имеет место высокая активность первичного иммунного ответа и фагоцитоза. Кроме того, имеется наследственно обусловленное нарушение регуляции IgE и IgA, что клинически проявляется в виде аллергической конституции. Для последней характерны ЭКД в раннем возрасте и инфекционно-аллергическая патология в дальнейшем.

HLA DR2, по нашим данным, в период новорожденности был ассоциирован с активным выведением из кровяного русла клеток с молекулой апоптоза на мембране (CD95+). В грудном периоде особых динамических изменений иммунитета у этих детей не обнаружено.

Большинство детей с HLA DR2 (39 %) родились от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезами (ОАГСА) и признаками внутриутробного инфицирования. В то время как среди детей, не экспрессирующих HLA DR2, ОАГСА выявлены всего в 17 % случаев ($p < 0,05$).

В грудном периоде HLA DR2 достоверно чаще встречался у детей с частыми гнойными инфекционными заболеваниями (риниты, отиты, пиодермии, кишечные инфекции), чем в группе здоровых детей (37 % против 17 %, $p < 0,05$).

По литературным данным, HLA DR2 является маркером часто болеющих детей более старших возрастных групп (1-6 лет). Кроме того, показано, что HLA DR2 с высокой частотой встречается в группе детей, у которых повторяющиеся респираторные инфекции начинаются с первого года жизни, но не на втором году жизни или же после поступления ребенка в детский комбинат. И, наконец, помимо инфекционной патологии, с HLA DR2 связана повышенная выработка IgE у детей первого года жизни после вакцинации.

Таким образом, можно представить следующую картину связи HLA DR2 антигена с клиническими проявлениями иммунной патологии.

Во-первых, HLA DR2 чаще представлен у женщин с ПН, протекающим на фоне ОАГ-

СА. Беременность у этих женщин сопровождается инфекционными заболеваниями. Но в пренатальном периоде плоды, экспрессирующие HLA DR2, активно сопротивляются антигенной нагрузке, и поэтому рожденные дети не имеют клинических признаков внутриутробной инфекции. Лишь в крови у них имеет место выведение апоптозом активных лимфоцитов. Генетически запрограммированная иммунопатология начинает проявляться инфекционным и аллергическим синдромами в более отдаленные сроки периода раннего детства. В дальнейшем у них развивается масса хронической патологии, и будуще мамы обречены на вновь формируемый ОАГСА. Патогенетический круг замыкается.

HLA DR3 в течение всего периода новорожденности был ассоциирован с низким содержанием в периферической крови Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+). В грудном периоде для этих детей было характерно возрастание в периферической крови концентрации IgM и функциональной активности лимфоцитов по данным реакции блантной трансформации (РБТЛ).

Клиническая оценка ситуации в неонатальном периоде показала, что дети с HLA DR3 достоверно чаще представлены в группе с локальными формами острой гнойной внутриутробной инфекции (омфалит, конъюнктивит, стоматит), чем в группе здоровых детей (83 % против 33 %, $p < 0,05$). В грудном периоде особых ассоциаций HLA DR3 с развитием иммунопатологии не обнаружено.

Другие исследователи показали ассоциацию HLA DR3 с гнойными заболеваниями кожи и подкожной клетчатки и тимомегалией у детей раннего возраста, с первичным гуморальным иммунодефицитом (болезнь Брутона) и с системной красной волчанкой (СКВ). В последнем случае HLA DR3 является частью гаплотипа HLA DR3, C4A, DQA*0501. С HLA DR3 ассоциирован инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) и диффузно-токсический зоб. Кроме того, высокие значения IgE у детей ассоциированы не только с HLA DR2, но и HLA DR3. Выраженный иммунный ответ на аллерген LoI рМ пыльцы *Lolium perenne* ассоциирован только с HLA DR3 и HLA DR5, но не с другими HLA.

Суммируя наши данные с данными литературы, отметим, что для HLA DR3 характерны все синдромы иммунопатологии, как на параклиническом, так и на клиническом уровне. Параклинически у этих детей в неонатальном периоде иммунопатология проявляется недостаточностью хелперного звена иммунитета, в грудном периоде — агаммаглобулинемиями. Клинически иммунопатология, связанная с HLA DR3, выявляется в основ-

ных синдромах: инфекционном — в неонатальном и грудном периодах, аллергическом — в период раннего детства, лимфопролиферативном (тимомегалия) — в период раннего детства, и аутоиммунным — в подростковом периоде и у взрослых.

HLA DR4 в периоде новорожденности был ассоциирован с высоким синтезом IgM, активным увеличением фагоцитарной активности лейкоцитов и функциональной активности лимфоцитов периферической крови. В грудном периоде ассоциаций HLA DR4 с особенностями иммунного статуса не выявлено.

Не выявлено и особых ассоциаций HLA DR4 с клиническими формами иммунопатологий в течение всего периода раннего детства.

По данным литературы, у детей старших возрастных групп и взрослых HLA DR4 ассоциирован с органной и эндокринной аутоиммунной патологией (инсулино-зависимый сахарный диабет, ревматоидный артрит, наследственная пузырчатка и болезнь Харада).

При молекулярно-генетическом исследовании генов, кодирующих специфичность HLA DR4, найдено наибольшее количество аллелей — 11, что отражается в полиморфизме заболеваний, сцепленных с HLA DR4.

В связи с этим, иммуногенетические исследования HLA DR4 необходимо проводить на молекулярно-генетическом уровне.

HLA DR5 в периоде новорожденности был ассоциирован с активным синтезом сывороточного IgA, а к концу первого года жизни — с высоким синтезом IgM.

Дети с HLA DR5 в периоде новорожденности достоверно чаще относились к здоровым детям, чем дети без него (48 % против 26 %, $p < 0,05$).

По данным литературы, HLA DR5 связан с развитием диффузно-токсического зоба у детей и взрослых.

Таким образом, HLA DR5 способствует развитию сильного иммунного ответа на различные АГ и, тем самым, в период раннего детства выступает протектором иммунопатологии. В то же время, высокий иммунный ответ, сцепленный с HLA DR5, провоцирует развитие аутоиммунных заболеваний в старшем возрасте, в частности, диффузно-токсического зоба.

HLA DR6, по нашим данным, не имел выраженных ассоциаций ни с особенностями иммунитета, ни с развитием иммунопатологии у детей раннего возраста.

HLA DR6 достоверно чаще встречается у женщин с ПН, чем у матерей (38,9 % против 9,6 %, $p < 0,05$).

По данным литературы, HLA DR6 является нулевым аллелем локуса HLA DR (по аналогии с 0(I) системы ABO), и его эпителиальная плотность



настолько низка, что не стимулирует иммунную реакцию. Этот факт клинически проявляется в высокой выживаемости HLA DR6 позитивного почечного аллотрансплантанта.

По-видимому, присутствие в фенотипе матери HLA DR6 со слабыми иммуногенными свойствами приводит к нарушению нормальных иммунных взаимоотношений в системе мать-плод, а значит, и к прерыванию беременности.

HLA DR7 имел положительные ассоциации с динамикой иммунных показателей только в грудном периоде. К ним относилось увеличение в периферической крови общего количества Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+).

У 50 % детей с пищевой аллергией на белки коровьего молока встречался HLA DR7, в то время как у здоровых детей он имелся лишь в 23 % случаев ($p < 0,05$). Для пищевой аллергии на белки коровьего молока на первом году жизни были характерны следующие клинические симптомы: папулезная сыпь по всему телу, эритема щечек и ягодич в ближайшее время после введения в прикорм ребенка коровьего молока или смесей на основе белков коровьего молока, и полное исчезновение этих симптомов после элиминации аллергена.

По данным литературы, HLA DR7 ассоциирован с нефротическим синдромом гломерулонефрита. Причем, 92 % больных гломерулонефритом, экспрессирующих HLA DR7, имеют высокий уровень сывороточного IgE. Описана связь HLA DR7 с кожными и респираторными проявлениями аллергии у работников микробиологического синтеза белка. У взрослых HLA DR7 ассоциирован и с герпетической инфекцией половых органов.

HLA DR7 имеет особое значение для пренатального скрининга врожденной дисфункции надпочечников. Эта патология связана с дефицитом или мутацией гена 21-ОН, ответственного за синтез 21-гидроксилазы, — фермента, участвующего в цепи синтеза кортизола на этапе окисления 17-гидроксипрогестерона в дезоксикортизол. Мутантный ген картирован в системе МНС человека, между локусами HLA B и HLA DR, и связан с гаплотипом HLA A3, B47, DR7. На основе данного открытия был предложен метод пренатальной диагностики данного дефекта с помощью молекулярно-генетического HLA DRB1* типирования клеток плода.

Таким образом, HLA DR7 высоко специфично определяет патологические иммунные реакции на белки коровьего молока и вируса простого герпеса. Кроме того, HLA DR7 входит в патологический гаплотип, выявление которого уже в антенатальном периоде позволяет диагностировать тяжелую патологию надпочечников.

3.2. Влияние иммунных нарушений взаимодействий матери и плода в пренатальном периоде на развитие иммунопатологии в постнатальном периоде

Как уже говорилось выше, нарушения иммунных взаимодействий по HLA в системе мать-плод не всегда заканчиваются спонтанным прерыванием беременности. Около 17 % женщин с такими нарушениями сохраняют беременность, хотя она протекает на фоне постоянной угрозы выкидыша. Проведенный нами анализ показал, что у таких женщин уровень спонтанных аборт достоверно выше, чем у женщин без иммунных нарушений во время беременности. Более того, выяснилось, что нарушения иммунных взаимодействий матери и плода в пренатальном периоде трансформируются в развитии иммунопатологии у детей в постнатальном периоде.

Мы представили все иммунологические нарушения в системе мать-плод в виде 3-х основных типов (групп):

- I-я группа — нарушения иммунного распознавания матерью антигенов плода с одновременным отсутствием в сыворотке крови женщины супрессорных факторов (СКЛ-, БАС-);
- II-я группа — отсутствие в крови женщин супрессорных факторов при хорошей реакции СКЛ (СКЛ+, БАС-);
- III-я группа — слабое иммунное распознавание матерью антигенов плода при одновременном наличии блокирующих факторов (СКЛ-, БАС+).

Для каждой из групп выявлены своеобразные иммунопатологические состояния у детей в постнатальном периоде. Контролем послужила группа детей, рожденных вне нарушений иммунных взаимодействий матери и плода (СКЛ+, БАС+).

У детей **I-й группы** в неонатальном периоде было отмечено увеличение функциональной активности лимфоцитов и выведение из периферической крови эозинофилов и лимфоцитов CD34+. В грудном периоде динамика иммунного статуса отличалась склонностью к гуморальному иммунодефициту. Так, в 9 и 14 месяцев концентрация сывороточного IgA у детей I-й группы была достоверно ниже, чем в контроле. Низкой, по сравнению с контролем, оказалась и динамика синтеза IgM. В 9 месяцев жизни концентрация IgG в сыворотке крови у этих детей была ниже, чем у детей контрольной группы. Дети I-й группы были наиболее подвержены развитию тяжелой инфекционной патологии. В периоде новорожденности все генерализованные формы острой гнойной внутриутробной инфекции (внутриутробный сепсис) приходились на эту группу детей (100 % против 0 % в контроле, $p < 0,05$). В грудном периоде 41 % детей из группы

часто и длительно болеющих острыми инфекционными заболеваниями (инфекционный синдром иммунной недостаточности) приходился также на эту группу, в то время как в контрольной группе таких детей было лишь 8 % ($p < 0,05$).

Исследование иммуногенетического статуса выявило, что у детей I-й группы HLA DR2 встречался в 52 % случаев, против 17 % в контроле ($p < 0,05$). Кроме того, HLA DR2 у этих детей был ассоциирован с частой инфекционной вирусно-бактериальной заболеваемостью на первом году жизни (инфекционный синдром иммунной недостаточности). Поэтому трудно точно установить, что больше влияет на развитие иммунной недостаточности в грудном периоде: наследуемые ребенком HLA DR2, или же нарушения иммунных взаимодействий в системе мать-плод.

В то же время, можно утверждать, что на развитие гуморального иммунодефицита на первом году жизни больше влияют иммунные нарушения пренатального периода, так как транзиторный IgG-дефицит в 9 месяцев жизни и селективный IgA-дефицит, сохраняющейся до года, не были связаны с HLA DR. В формировании указанных дефицитов ведущую роль играли, очевидно, нарушения иммунных взаимодействий по HLA в системе мать-плод.

Для детей **II-й группы** было характерно следующее. В неонатальном периоде наблюдалось активное выведение из периферической крови CD16+ и CD10+ лимфоцитов, а в грудном периоде — угнетение синтеза IgM. Иммунопатология у этих детей проявлялась в виде гемолитической болезни новорожденных (ГБН) в неонатальном периоде. Так, 75 % больных ГБН приходилось именно на II-ю группу, в то время как в контроле их было всего 25 % ($p < 0,05$). Высокий процент ГБН во II-й группе объясняется тем, что при иммуноконфликтной по эритроцитарным антигенам беременности имеет место хорошее распознавание матерью антигенов плода, как лейкоцитарных (СКЛ+), так и эритроцитарных. В то же время факторы, блокирующие это распознавание, не образуются (БАС-), поэтому иммуноконфликт заканчивается развитием болезни. В грудном периоде для этих детей характерен высокий инфекционный индекс (37647 0/00 против 24955 0/00 в контроле, $p < 0,05$), хотя частота встречаемости длительных и частых инфекционных заболеваний у детей II-й группы не отличалась от частоты контрольной группы.

Динамика основных показателей иммунитета у детей **III-й группы** в неонатальном периоде не отличалась от контроля, а в грудном периоде была следующей. У детей III-й группы не было характерного для контрольной группы нарастания уровня IgM в сыворотке крови в периоде с 7-го по 12-й месяцы жизни. Кроме того, уровень В-лимфоцитов периферической крови у этих детей за

данный период времени достоверно снизился, а в контроле он не изменялся. В III-й группе детей частота развития иммунопатологии в периоде раннего детства была сопоставима с контролем. При этом, как и во II-й группе, инфекционный индекс был достоверно выше контрольного (35000 ‰ против 24955 ‰, $p < 0,05$). Эти данные говорят о том, что хотя у детей III-й группы в грудном периоде отсутствуют клинические синдромы иммунопатологии, риск развития этих состояний в дальнейшем сохраняется.

3.3. Мероприятия по профилактике и лечению иммунопатологических состояний, ассоциированных с HLA DR

HLA-типирование в настоящее время не используется широко для иммуногенетического прогнозирования в силу дороговизны и трудоемкости. Поэтому необходимо, прежде всего, выделить ограниченные контингенты детей, которым показано такое обследование. К ним относятся:

- дети, имеющие сибсов с системной или органной аутоиммунной патологией;
- дети, имеющие ближайших родственников с наследственной патологией;
- дети, имеющие по линии матери родственников или сибсов с тяжелой аллергической патологией.

HLA-типирование целесообразно проводить и детям, чьи родители уже выполняли такое обследование на этапе планирования семьи.

Для заблаговременного проведения профилактических мероприятий, HLA DR-типирование лучше проводить во время рождения ребенка. К тому же, забор пуповинной крови не является инструментальной проблемой и не опасен для здоровья ребенка.

Основные профилактические мероприятия строятся по принципу предотвращения той патологии, с которой ассоциирован каждый из HLA.

Особое значение имеют профилактические мероприятия у детей, имеющих сибсов с инсулинзависимым сахарным диабетом, ассоциированным с HLA DR3, HLA DR4 или с фенотипом HLA DR3/DR4. При выявлении у обследуемых детей данных генотипов или фенотипа следует считать их потенциальными больными этой формой диабета.

Профилактические мероприятия для предотвращения развития данного заболевания можно представить в виде неспецифических и специфических. К неспецифическим мероприятиям относятся длительное естественное вскармливание на первом году жизни, тщательная профилактика фоновых заболеваний, санация очагов хронической инфекции, профилактика частых респираторных вирусных заболеваний, более позднее введение ребенка в детский коллектив.



К специфическим мероприятиям относится мониторинг антител против b-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Определение антител необходимо проводить не реже 1 раза в полгода. При выявлении данных антител некоторые авторы рекомендуют начинать иммунодепрессивную терапию для подавления аутоиммунной агрессии, хотя об эффективности этих мероприятий четких данных пока нет.

3.4. Мероприятия по профилактике и лечению иммунопатологии постнатального периода у детей, рожденных при нарушениях иммунных взаимодействий в системе мать-плод

Перед описанием профилактических мероприятий необходимо пояснить, что данная система может быть применена лишь у детей, родители которых прошли иммуногенетическое обследование. Это супруги, обратившиеся в центры планирования семьи, или женщины, наблюдающиеся в перинатальном центре по поводу нарушений репродуктивной функции.

Систему профилактических мероприятий необходимо начинать еще в антенатальном периоде. В этом периоде необходимо документировать и разграничить по выше представленным группам (раздел 2.1) нарушения иммунных взаимодействий в системе мать-плод. Для этого во время беременности рекомендуется исследовать СКЛ и БАС.

При выявлении **иммунных нарушений типа I (СКЛ-, БАС-)** основные профилактические мероприятия должны быть направлены на исключение инфекционных осложнений в неонатальном периоде.

Женщина должна быть заблаговременно госпитализирована в отделение патологии беременных для санации очагов инфекции, проведения общеукрепляющей терапии и плановой подготовки к родам. При наличии спорных вопросов по способу родоразрешения (физиологическое или кесаревым сечением) следует отдать предпочтение оперативному методу. Во время родов необходимо поставить в известность врача-неонатолога о рождении ребенка от беременности, протекавшей на фоне иммунных нарушений в системе мать-плод и возможном развитии у него инфекционной патологии. Последнее особенно касается беременных с высоким инфекционным индексом.

После родов все дети данной группы должны находиться в палате интенсивной терапии в течение первых суток. Детям, рожденным от матерей с высоким инфекционным индексом, в целях профилактики инфекционных осложнений, целесообразно уже в родильном доме назначить биологические препараты (лактобактерин, бифидумбактерин, на-

рине-Ф). Вопрос о вакцинации этих детей следует решать по клинической ситуации, сами по себе иммунные нарушения в пренатальном периоде противопоказаниями к вакцинации не являются.

При выписке из родильного дома такие дети должны быть отнесены к диспансерной группе риска по развитию инфекционного синдрома иммунной недостаточности. Поэтому для них в течение первого года жизни необходимо как можно дольше сохранять естественное вскармливание, тщательно проводить профилактику фоновых заболеваний, обратить особое внимание на лечение латентного дефицита железа. Поступление детей из этой группы в детский комбинат лучше отложить до 5 лет.

Особое значение имеют профилактические мероприятия при наличии у беременных **иммунных нарушений типа II (СКЛ+, БАС-)** и иммуноконфликта по антигенам эритроцитов (ABO и Rh) в анамнезе. У детей, родившихся от таких женщин, риск развития ГБН достигает 75 %. Поэтому с ранних сроков беременности рекомендуется проводить контроль АТ против эритроцитарных АГ у матери, с одновременным контролем СКЛ и БАС. При нарастании титра АТ и отсутствии БАС возможно применение во время беременности подкожной вакцинации женщины лимфоцитами мужа, введение внутривенного иммуноглобулина, либо подсадка кожного лоскута супруга. Этим женщинам также требуется досрочная госпитализация в отделение патологии беременных для плановой подготовки к родам. Неонатологи должны быть заблаговременно предупреждены о рождении ребенка с высоким риском развития ГБН.

После рождения основные функциональные действия для диагностики ГБН у таких детей должны быть проведены с особой тщательностью.

Для **иммунных нарушений типа III (СКЛ-, БАС+)**, прежде всего, характерно развитие частых инфекционных заболеваний на первом году жизни. Поэтому основные профилактические мероприятия такие же, как при I-м типе.

Таким образом, представленные методы иммуногенетического прогнозирования иммунопатологии позволяют еще до рождения ребенка определить тактику его диспансерного наблюдения на первом году жизни. Кроме того, эти методы можно использовать и при планировании семьи, так как они прогнозируют эффективность зачатия, течение беременности, состояние ребенка сразу после рождения и развитие его на первом году жизни. Необходимо отметить, что методы СКЛ и БАС легко выполнимы в условиях стандартной иммунологической лаборатории и, в отличие от HLA DR-титрования, не требуют покупки дорогостоящих титрующих сывороток.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ HLA DR ФЕНОТИПА И ИММУННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛОД НА РАЗВИТИЕ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

4.1. Влияние HLA DR ребенка на эффективность вакцинации против дифтерии и кори

Согласно данным литературы, до 15 % детей после проведения вакцинации остаются незащищенными к инфекционным заболеваниям. Доказано, что способность иммунной системы реагировать на антигены некоторых вакцин генетически контролируется, при этом важная роль принадлежит генам HLA. Для каждой популяции существуют свои специфические аллели, а также гаплотипы, которые могут способствовать как неответственности на вакцину, так и развитию гиперответа. Это подтверждено в разных популяционных исследованиях.

Необходимо отметить, что в целом для популяции вакцинация может иметь как положительное, так и отрицательное значение. С одной стороны, создается коллективный противоинфекционный иммунитет, с другой стороны, в популяции происходит накопление генов, ассоциированных с иммунопатологией, за счет выживания особей, неустойчивых к различным инфекциям.

Как показывают литературные данные, взаимосвязь HLA с характером иммунного ответа на дифтерийный вакцинный АГ ограничена, в основном, исследованиями по HLA I классу. Так, Прилуцкий А.С. с коллегами (1994) продемонстрировал, что иммунизация АКДС-вакциной вызывала у детей развитие сильного иммунного ответа на дифтерийный анатоксин в том случае, если они имели повышенную частоту встречаемости HLA A2 ($p < 0,001$) и фенотипа HLA A9-V7+ ($p < 0,05$). HLA A9 и B35, независимо друг от друга и пола, были ассоциированы с низким содержанием противодифтерийных АТ после вакцинации и после I-й ревакцинации.

Мы изучали роль HLA DR в формировании иммунного ответа на дифтерийный компонент ацеллюлярной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины (АКДС) и живой коревой вакцины (ЖКВ). При этом учитывали уровни АТ в 9 и 14 месяцев жизни, а также ввели новый показатель — динамику иммунного ответа, который отражает разницу в уровнях АТ между 14 и 9 месяцами.

В литературе отсутствуют сведения о влиянии пола на качество иммунного ответа после

вакцинации против дифтерии. Наше исследование показало, что уровень АТ к дифтерийному анатоксину достоверно увеличивался с 9-го по 14-й месяц жизни ($0,21 \pm 0,03$ МЕ/мл и $0,53 \pm 0,06$ МЕ/мл, соответственно). Статистически значимых половых различий в силе иммунного ответа на дифтерийный АГ не обнаружено, хотя у девочек уровни АТ были несколько выше, чем у мальчиков.

Выявлены возрастные различия в ассоциациях отдельных HLA DR с количеством АТ к дифтерийному анатоксину и в зависимости от пола ребенка.

У мальчиков выраженный иммунный ответ в 9 месяцев был достоверно положительно ассоциирован только с DR6 ($0,59 \pm 0,20$ МЕ/мл против $0,16 \pm 0,03$ МЕ/мл при его отсутствии; $p = 0,035$), подобная ситуация отмечалась и в 14 месяцев ($0,77 \pm 0,33$ МЕ/мл против $0,42 \pm 0,05$ МЕ/мл; $p = 0,047$).

Низкая выработка АТ к дифтерийному анатоксину в 9-месячном возрасте у мальчиков была отрицательно связана с HLA DR2 ($0,07 \pm 0,03$ МЕ/мл против $0,21 \pm 0,04$ МЕ/мл при его отсутствии; $p = 0,041$) и DR7 ($0,07 \pm 0,03$ МЕ/мл против $0,20 \pm 0,04$ МЕ/мл; $p = 0,046$). В 14-месячном возрасте отрицательные ассоциации с иммунным ответом были также обнаружены с DR2 ($0,20 \pm 0,06$ МЕ/мл против $0,49 \pm 0,06$ МЕ/мл; $p = 0,031$) и DR7 ($0,17 \pm 0,04$ МЕ/мл против $0,47 \pm 0,06$ МЕ/мл; $p = 0,041$), подобная картина выявлена и в динамике иммунного ответа.

У девочек в 9-месячном возрасте выраженный иммунный ответ связан только с HLA DR4 ($0,30 \pm 0,13$ МЕ/мл против $0,22 \pm 0,05$ МЕ/мл при его отсутствии; $p = 0,049$), а в 14 месяцев — только с DR3 ($0,84 \pm 0,21$ МЕ/мл против $0,56 \pm 0,10$ МЕ/мл; $p = 0,037$). В то же время, у девочек не обнаружены какие-либо достоверные положительные ассоциации HLA DR с приростом АТ с 9-го по 14-й месяцы жизни.

Отрицательные ассоциации с иммунным ответом в возрасте 9 месяцев отмечались у девочек, экспрессирующих HLA DR2 ($0,11 \pm 0,03$ МЕ/мл против $0,25 \pm 0,05$ МЕ/мл при его отсутствии; $p = 0,044$), DR6 ($0,07 \pm 0,03$ МЕ/мл против $0,24 \pm 0,05$ МЕ/мл; $p = 0,017$) и DR Blank ($0,05 \pm 0,03$ МЕ/мл против $0,24 \pm$



0,05 МЕ/мл при его отсутствии; $p = 0,014$). В 14 месяцев отрицательные ассоциации выявлены у девочек с DR5 ($0,31 \pm 0,19$ МЕ/мл против $0,66 \pm 0,10$ МЕ/мл при его отсутствии; $p = 0,043$) и DR6 ($0,08 \pm 0,03$ МЕ/мл против $0,66 \pm 0,10$ МЕ/мл при его отсутствии; $p = 0,011$). Отрицательная ассоциация с динамикой иммунного ответа на дифтерийный анатоксин имела место у девочек с DR4 ($0,25 \pm 0,14$ МЕ/мл против $0,35 \pm 0,17$ МЕ/мл при его отсутствии; $p = 0,04$), DR5 ($0,05 \pm 0,05$ МЕ/мл против $0,43 \pm 0,08$ МЕ/мл; $p = 0,029$) и DR6 ($0,01 \pm 0,01$ МЕ/мл против $0,42 \pm 0,08$ МЕ/мл; $p = 0,017$).

У девочек, в отличие от мальчиков, характер ассоциации некоторых HLA DR с иммунным ответом к дифтерийному компоненту АКДС со временем изменялся. Так HLA DR4 у девочек в 9 месяцев был ассоциирован с высокими уровнями АТ. Однако его наличие в фенотипе обеспечивало незначительный прирост АТ к 14 месяцам жизни, что отразилось в отрицательной ассоциации HLA DR4 с динамикой иммунного ответа.

Кроме того, было установлено, что сила иммунного ответа к дифтерийному вакцинальному АГ зависит от того, как комбинируются HLA DR в фенотипе. Сильный и слабый иммунный ответ у мальчиков и девочек ассоциирован с разными HLA DR фенотипами.

Так, выраженный иммунный ответ у мальчиков во всех возрастных периодах был положительно связан с фенотипом **DR1DR6**. Взаимосвязь данного фенотипа с сильным проявлением иммунного ответа не случайна, так как составляющий его HLA DR6 отдельно был ассоциирован с сильным иммунным ответом, в то время как ассоциация с DR1 отсутствовала. Возможно, при данном сочетании HLA DR свойства аллеля DR6 усиливаются аллелем DR1, что благоприятно сказывается на формировании иммунного ответа к дифтерийному вакцинальному АГ. Отрицательная ассоциация с иммунным ответом у мальчиков имела место при фенотипах **DR3DR7** и **DR5DR7**. Эти сочетания также вызывают интерес, поскольку только DR7 имел ассоциацию со слабым иммунным ответом, в то время как для DR3 и DR5 достоверные ассоциации с иммунным ответом не были выявлены.

У девочек выраженный иммунный ответ в 9 и 14 месяцев был положительно ассоциирован с фенотипами **DR3DR4**, **DR3DR5** и **DR3DR7**. Для каждого из них характерно наличие DR3, который в эти возрастные периоды сам по себе ассоциирован с сильным иммунным ответом. Отрицательные ассоциации с силой иммунного ответа в 14 месяцев и его динамикой имели место у девочек при фенотипе **DR1DR4**, хотя отдель-

но DR1 не имел никаких искомым ассоциаций, а DR4 был положительно связан с выраженным иммунным ответом в 9 месяцев и отрицательно — с его динамикой до 14 месяцев.

Следует особо отметить фенотип **DR3DR5** у девочек, который, как уже было отмечено, ассоциирован положительно с силой иммунного ответа в 9 и 14 месяцев. Однако динамика иммунного ответа оказалась отрицательно ассоциирована с этим фенотипом. Это сочетание интересно тем, что DR5 имел ассоциацию со слабым иммунным ответом на дифтерийный вакцинный АГ, а DR3 — с сильным. При одновременной экспрессии HLA DR3 и DR5 положительная ассоциация с сильным иммунным ответом в 9 и 14 месяцев сочетается с отрицательной ассоциацией с динамикой. По-видимому, в динамике иммунного ответа определяющим является «отрицательное» влияние DR5 на выработку АТ к изучаемому АГ.

Таким образом, характер сероконверсии на АГ дифтерийного анатоксина от половой принадлежности детей не зависит, но сила иммунного ответа достоверно увеличивается с 9-го по 14-й месяцы жизни вне зависимости от пола ребенка. Выявлены половые различия во взаимосвязях HLA DR с иммунным ответом на дифтерийный анатоксин. Наиболее высокие концентрации АТ у мальчиков ассоциированы с HLA DR6 и фенотипом DR1DR6, а у девочек — с DR3 и DR4 и фенотипами DR3DR4; DR3DR5; DR3DR7. Слабый иммунный ответ у мальчиков ассоциирован с HLA DR2 и DR7 и фенотипами DR3DR7 и DR5DR7, а у девочек — с DR5 и DR6, и фенотипом DR1DR4. Половые различия в ассоциациях HLA DR фенотипов с силой иммунного ответа на дифтерийный анатоксин свидетельствуют о наличии взаимодействий HLA генов с другими генетическими локусами в пределах X-хромосомы.

Далее мы исследовали эффективность вакцинации ЖКВ. В последние годы наблюдается тенденция к росту заболеваемости корью у привитых детей. По данным некоторых исследователей, свыше 55 % заболевших корью детей ранее были вакцинированы, в то же время до 15 % детей после вакцинации остаются серонегативными. Общеизвестным является факт, что корь у вакцинированных детей возникает в случае отсутствия выработки иммунитета, либо при его потере.

Отдельные работы показали, что в раннем детском возрасте отсутствует влияние пола ребенка на характер иммунного ответа после иммунизации коревой вакциной. Однако у взрослых лиц было обнаружено, что девушки 18-20-летнего возраста достоверно сильнее реагируют на вакцинацию, чем юноши.

Гены HLA играют важную роль в формировании иммунного ответа к коревому вирусу и

вакцине. Как показали исследования Jacobson S. с коллегами (1988, 1984), иммунный ответ к коревому вакцинному АГ генетически ограничен по HLA АГ II-го класса. Ассоциации HLA с заболеваемостью корью и характером иммунного ответа на ЖКВ неоднократно описаны, однако, данные относительно взаимосвязи генов HLA и силы иммунного ответа на АГ коревой вакцины носят разноречивый характер. Наиболее изученной в этом отношении является американская популяция. Так, иммунный ответ к коревому вакцинному АГ с высокими титрами IgG АТ в американской популяции был ассоциирован с HLA В7, В51, DRB1*013, DQA1*01, а слабый иммунный ответ чаще наблюдался у детей, имеющих в генотипе специфичности HLA В8, В13, В44, С5, DRB1*07, DQA1*05, DQA1*0201, DQB1*0201 и DQB1*0303. К тому же, среди слабо отвечающих на вакцину детей частота гомозигот была увеличена, по сравнению с высоко отвечающими детьми.

Известно, что иммунный ответ на вакцинацию зависит от HLA и от уровня циркулирующих в сыворотке крови трансплацентарно-переданных материнских АТ. Определение продолжительности пассивного материнского иммунитета у ребенка имеет важное практическое значение, так как позволяет выявить оптимальные сроки иммунизации, с тем чтобы устранить нейтрализацию введенного АГ материнскими АТ и добиться выработки активного иммунитета.

Как известно, в 9 месяцев (до вакцинации ЖКВ) противокоревой иммунитет определяется уровнем материнских АТ, циркулирующих в сыворотке крови ребенка. Наше исследование показало, что индивидуальные значения обратных титров АТ в этом возрасте варьируют от 0 до 40 у детей обоего пола. При этом средние показатели у мальчиков и девочек значимых различий не имеют ($4,13 \pm 0,76$ против $3,38 \pm 0,88$; $p = 0,517$).

После вакцинации ЖКВ в 14 месячном возрасте, средние показатели обратных титров АТ у мальчиков, по сравнению с исходным уровнем, достоверно увеличились более чем в 2 раза ($10,87 \pm 1,61$); у девочек — почти в 6 раз ($18,78 \pm 2,61$). Достоверные половые различия выявлены как для средних значений обратных титров АТ в 14 месяцев ($10,87 \pm 1,61$ против $18,78 \pm 2,61$; $p = 0,013$), так и для средних значений динамики титра АТ с 9-го по 14-й месяцы жизни ($6,74 \pm 1,62$ против $15,40 \pm 3,18$; $p = 0,011$).

Выраженный иммунный ответ у мальчиков в возрасте 14 месяцев наблюдался при экспрессии HLA DR5, в отличие от мальчиков с отсутствием этого АГ ($16,88 \pm 5,61$ против $9,60 \pm 1,53$; $p = 0,04$). Между тем, низкая выработка АТ на АГ ЖКВ в 14 месяцев у мальчиков была ассоцииро-

вана с DR7 ($7,14 \pm 1,49$ против $11,17 \pm 1,73$ при отсутствии DR7; $p = 0,04$) и DR Blank ($7,33 \pm 2,06$ против $11,55 \pm 1,87$ при его отсутствии; $p = 0,03$).

У девочек в 14 месяцев выраженный иммунный ответ наблюдался при наличии HLA DR2, в отличие от девочек с отсутствием этого АГ ($30,61 \pm 10,46$ против $16,67 \pm 2,85$; $p = 0,04$). Низкая выработка АТ на АГ ЖКВ отмечалась у девочек, экспрессирующих HLA DR7 ($10,50 \pm 7,80$ против $20,07 \pm 3,13$ при его отсутствии; $p = 0,03$).

Нами установлено, что иммунный ответ на АГ ЖКВ зависит от сочетания отдельных аллелей HLA DR в фенотипе.

Выраженный иммунный ответ у мальчиков в 14-месячном возрасте связан с фенотипами **DR1DR5** ($18,00 \pm 6,48$ против $10,00 \pm 1,64$ при его отсутствии; $p = 0,04$) и **DR2DR5** ($30,00 \pm 17,79$ против $9,59 \pm 1,28$; $p = 0,04$). Достоверная отрицательная ассоциация с иммунным ответом была отмечена только для фенотипа **DR3DR7** ($5,00 \pm 1,44$ против $11,42 \pm 1,73$ при отсутствии DR7; $p = 0,04$). Между тем, взаимодействие положительно ассоциированного DR5 и отрицательно ассоциированного DR7 в фенотипе DR5DR7 приводило к нивелированию их разнонаправленного действия, что проявлялось отсутствием каких-либо ассоциаций с иммунным ответом.

У девочек в 14 месяцев мы не обнаружили достоверной связи отдельных HLA DR фенотипов с выраженным иммунным ответом на коревой вакцинный АГ. Низкая выработка АТ к АГ ЖКВ была у них связана с фенотипами **DR2DR7** ($1,66 \pm 1,17$ против $20,29 \pm 3,13$; $p = 0,02$), **DR3DR5** (0 ± 0 против $19,85 \pm 3,05$; $p = 0,04$) и **DR3DR7** ($1,25 \pm 0,98$ против $20,91 \pm 3,19$; $p = 0,03$), в отличие от девочек, где выше перечисленные фенотипы отсутствовали.

Сочетания у девочек DR7 с другими аллелями в фенотипе также были связаны со слабым проявлением иммунного ответа. При этом, негативное влияние DR7 у девочек преобладало при его комбинации с DR2, положительно ассоциированным с иммунным ответом. Следует отметить и сочетание DR3 и DR5 в фенотипе девочек. Эти HLA DR по отдельности не имели выраженной ассоциации с иммунным ответом, однако их взаимодействие в фенотипе проявлялось в отрицательной ассоциации. Наличие DR3 в фенотипах девочек, ассоциированных со слабым иммунным ответом, возможно, не случайно. Ющук Н.Д., Фролов В.М. и Ершова И.Б. (1998) установили, что HLA DR3 встречался с повышенной частотой у лиц, привитых против кори, но в последующем переболевших ею в легкой форме.



Нами было обнаружено, что материнские противокоревые АТ, циркулирующие в сыворотке крови у детей в 9 месячном возрасте, влияют на интенсивность выработки собственных АТ к ЖКВ в 14 месяцев. Между динамикой обратного титра АТ с 9-го по 14-й месяцы жизни и обратным титром АТ в 9 месяцев существует отрицательная корреляция ($r_s = -0,35$; $p = 0,001$). Нами установлено, что чем выше исходный уровень материнских АТ, тем менее выражена динамика их образования у ребенка после вакцинации ЖКВ. В отдельных случаях, при исходно высоком содержании материнских АТ в сыворотке ребенка, наблюдалось даже уменьшение обратного титра АТ после вакцинации. И, наоборот, максимальный прирост АТ к 14 месяцам имел место при минимальных исходных показателях в 9 месяцев. Нам не удалось обнаружить взаимосвязи между титрами АТ в 9 и 14 месяцев. Это подтверждает правильность и целесообразность использования такого показателя как «динамика» иммунного ответа в определенные периоды развития ребенка, будь то противокоревой или иной иммунитет. По-видимому, низкая выработка АТ у детей с 9-го по 14-й месяцы жизни связана со слабым выведением циркулирующих в крови детей материнских противокоревых АТ, переданных через плаценту.

Нами установлены ассоциации отдельных материнских HLA DR с уровнями противокоревых АТ в указанные возрастные периоды у детей разного пола.

У мальчиков только материнский HLA DR5 имел достоверную положительную связь с титром антител к ЖКВ в 14 месяцев ($18,07 \pm 6,83$ против $9,68 \pm 1,49$; $p = 0,050$) и с динамикой титра АТ с 9-го по 14-й месяцы жизни ($13,07 \pm 6,16$ против $5,69 \pm 1,58$ при отсутствии DR5; $p = 0,048$). Как мы уже отметили выше, выраженный иммунный ответ у мальчиков в возрасте 14 месяцев был положительно ассоциирован только с HLA DR5. Очевидно, наследование HLA DR5 у мальчиков именно от матерей связано с выраженным антителообразованием на антигены ЖКВ.

У девочек подобная ассоциация была выявлена только с материнским HLA DR7. Но при этом характер ассоциации изменялся во времени. Так, в 9 месяцев HLA DR7 матери был положительно ассоциирован с высоким содержанием антител ($6,82 \pm 1,13$ против $3,25 \pm 1,01$ при отсутствии DR7; $p = 0,031$). Однако к 14-му месяцу характер ассоциации DR7 изменился на противоположный, и стал отрицательным, что отразилось в показателях динамики обратного титра антител ($4,09 \pm 7,74$ против $16,43 \pm 3,53$; $p = 0,007$).

Возможно, HLA DR7 положительно взаимосвязан с активной выработкой противокоревых

антител у женщин. Это приводит к длительной персистенции материнских противокоревых антител у плода и новорожденного ребенка (выявлена положительная ассоциация в 9 месяцев). Но именно высокое содержание материнских антител в сыворотке крови ребенка является причиной слабого иммунного ответа на ЖКВ к 14 месяцам (отрицательная ассоциация с изменением антител в этот временной интервал). Ранее мы выявили, что DR7⁺ девочки в 14 месяцев имели достоверно низкий титр антител к ЖКВ.

Из всех обнаруженных фенотипов матерей только **DR5DR6** был положительно и достоверно ассоциирован с высоким уровнем антител в 14 месяцев ($45,00 \pm 35,00$ против $9,32 \pm 1,77$; $p = 0,0008$) и их выраженной динамикой с 9-го по 14-й месяцы жизни у мальчиков ($40,00 \pm 35,00$ против $5,23 \pm 1,82$; $p = 0,0013$ при отсутствии DR5DR6⁻). В целом, присутствие DR5 в других фенотипах матерей также сочеталось с интенсивной выработкой антител у мальчиков, хотя отличия в этих случаях были статистически мало значимыми.

У девочек отрицательная ассоциация динамики выработки антител к антигенам ЖКВ с 9-го по 14-й месяцы жизни имела место с материнскими фенотипами **DR5DR7** ($3,33 \pm 4,40$ против $16,47 \pm 4,88$ при его отсутствии; $p = 0,040$) и **DR7Blank** ($-3,00 \pm 1,22$ против $17,34 \pm 5,16$; $p = 0,017$ при отсутствии DR5DR6⁻). Присутствие в фенотипе матерей DR7, отрицательно ассоциированного с выработкой антител, обеспечивало у девочек слабое антителообразование на антигены ЖКВ. По-видимому, действие DR7 являлось превалирующим при сочетании с другими аллелями в материнских фенотипах.

Таким образом, в возрасте 14 месяцев жизни и в динамике пол ребенка оказывает влияние на силу иммунного ответа к коревому вакцинному антигену. Девочки сильнее реагируют на введение ЖКВ, чем мальчики. Выявлены половые различия во взаимосвязях HLA DR с сильным иммунным ответом на АГ ЖКВ. Наиболее высокие титры антител у мальчиков были ассоциированы с HLA DR5 (фенотип DR1DR5 и DR2DR5), а у девочек – с HLA DR2. Слабый иммунный ответ вне зависимости от пола был связан с одним и тем же антигеном – DR7 и фенотипом DR3DR7. Титр противокоревых антител в 9 месяцев влияет на результаты вакцинации детей ЖКВ – чем меньше исходный уровень антител, тем более эффективна вакцинация. Материнские HLA DR играют существенную роль в формировании противокорьевого иммунитета у детей раннего возраста. При этом, имеют место половые различия во взаимосвязи материн-

ских HLA DR с характером антителообразования к коревому вакцинальному антигену. У мальчиков материнский HLA DR5 (фенотип DR5DR6) ассоциирован с высокими титрами противокоревых антител. У девочек материнский HLA DR7 проявляет сначала положительную, а затем отрицательную ассоциацию, с выработкой противокоревых антител.

4.2. Влияние ненаследуемых родительских HLA DR на эффективность вакцинации против дифтерии и кори

Согласно данным литературы, не только собственные HLA, но и ненаследуемые HLA родителей вовлечены в иммунный ответ. Исследования на примере семейного ревматоидного артрита показали существование взаимосвязи ненаследуемого материнского HLA DR4⁺ с чувствительностью к ревматоидному артриту у детей HLA DR4⁻. Существует также предположение, что ненаследуемые родительские HLA оказывают влияние и на чувствительность к инфекции и результат вакцинации.

Мы использовали подход, предложенный I.E. van der Horst-Bruinsma с коллегами (1998), при изучении влияния ненаследуемых материнских HLA DR на чувствительность к ревматоидному артриту.

Ненаследуемые материнские (ННМ) и ненаследуемые отцовские (ННО) HLA DR были определены как присутствующие в фенотипе матерей и отцов и отсутствующие в фенотипе ребенка. Влияние ННО и ННМ HLA DR на иммунный ответ к дифтерии и кори изучали во всей выборке, а также отдельно в группах детей HLA DR3⁻, HLA DR7⁻ и HLA DR5⁻, и HLA DR3⁺, HLA DR5⁺, поскольку для HLA DR3 выявлена ассоциация с иммунным ответом на дифтерийный анатоксин, а для HLA DR5 и HLA DR7 — с иммунным ответом на антиген коревой вакцины.

Для этого оценивали частоту встречаемости ННО и ННМ HLA DR в группах детей с разным уровнем иммунного ответа в указанные сроки. Ввиду статистического несоответствия групп детей с защитным и ниже защитного уровнями иммунного ответа (16 детей и 1 ребенок), исследование влияния ННО и ННМ у детей HLA DR7⁺ не проводили.

Вся выборка была разделена на группы по двум признакам. Во-первых, по выраженности иммунного ответа на дифтерийный и коревой вакцинные антигены в 9 месяцев, 14 месяцев и в динамике иммунного ответа с 9-го по 14-й месяцы жизни. Во-вторых, по наличию или отсут-

ствию ненаследуемых HLA DR в генотипе отца и матери.

Исследовав всю выборку (83 ребенка и их родителей), установили, что взаимосвязь ННО и ННМ HLA DR с характером иммунного ответа к дифтерийному вакцинному АГ у детей в возрасте 9 и 14 месяцев жизни отсутствовала. Вместе с тем, было обнаружено, что некоторые ННО HLA DR (но не ННМ) оказывали влияние на динамику иммунного ответа. Удельный вес ННО HLA DR1 был выше среди детей со слабой динамикой антител ($< 0,019$), по сравнению с детьми со значительным приростом антител ($\geq 0,019$) (показатели, соответственно, 28,6 % и 8,3 %). И, наоборот, наличие в генотипе отцов ненаследуемых HLA DR7 было связано с выраженной динамикой иммунного ответа на дифтерийный вакцинный антиген (показатели, соответственно, 16,7 % и 2,9 %).

Исследование влияния ННО и ННМ HLA DR на формирование иммунного ответа к коревому вакцинному антигену у всех 83 детей показало, что ННО HLA DR7 достоверно чаще наблюдался у детей со слабым иммунным ответом на коревой вакцинный антиген в 14 месяцев, в отличие от детей с выраженным иммунным ответом (17,5 % против 4,6 %).

Далее изучали влияние ненаследуемых родительских HLA DR на формирование иммунного ответа к дифтерийному и коревому вакцинным антигенам у детей, экспрессирующих и неэкспрессирующих, соответственно, HLA DR3, HLA DR5 и HLA DR7.

У 32 детей HLA DR3⁺, при слабом иммунном ответе ($< 0,019$) ННО HLA DR1 встречался значительно чаще, чем у детей с выраженным иммунным ответом ($> 0,019$). В 9 месяцев жизни он встречался у 66,6 % детей со слабым иммунным ответом и у 11,6 % детей с выраженным иммунным ответом; в 14 месяцев — у 66,6 % и у 17,6 %, соответственно. Такая же тенденция имела и у динамики иммунного ответа. При наличии ННО HLA DR1 у детей HLA DR3⁺ слабый прирост антител ($< 0,019$) наблюдался в 40,0 % случаев, а сильный — только в 13,6 %, хотя различия не достигали статистической достоверности.

У 51 ребенка HLA DR3⁻ наблюдалась противоположная тенденция. При слабом иммунном ответе ННО HLA DR1 встречался значительно реже, чем при сильном иммунном ответе: в 9 месяцев жизни, соответственно, у 0 % против 18,4 %; в 14 месяцев, соответственно, у 0 % против 14,9 %, хотя эти различия не были статистически достоверны.

Выше нами было установлено, что наличие у ребенка HLA DR3 ассоциировано с сильным иммунным ответом на дифтерийный вакцинный антиген. Однако у некоторых детей с HLA DR3



количество противодифтерийных антител было небольшим. Возможно, наше исследование раскрывает причину этого явления — низкий уровень иммунного ответа на дифтерийный антиген у детей HLA DR3⁺, вероятно, обусловлен ННО HLA DR1.

Наличие у детей HLA DR7 взаимосвязано со слабым иммунным ответом на коревой вакцинный антиген. Вместе с тем, в группе детей DR7⁻ выявлено следующее. Для большинства ННО и ННМ HLA DR связь с формированием иммунного ответа к коревому вакцинному антигену у детей DR7⁻ отсутствовала. Однако в отношении ННО HLA DR7 были обнаружены некоторые закономерности. ННО HLA DR7 чаще встречался в группе детей DR7⁻ с низкой выработкой противокоревых антител, по сравнению с детьми DR7⁻ с высоким титром. Достоверные отличия были получены в возрасте 14 месяцев жизни (соответственно, 21,5 % и 5,3 %). Подобная ситуация обнаружена и в динамике иммунного ответа. Так, ННО HLA DR7 чаще наблюдался у детей с минимальным нарастанием антител с 9-го по 14-й месяцы жизни, в отличие от детей с выраженным нарастанием антител (19,5 % против 3,4 %).

Мы установили, что HLA DR5⁺ у мальчиков взаимосвязан с выраженным иммунным ответом на ЖКВ. Изучение взаимосвязи ненаследуемых родительских HLA DR с формированием иммунного ответа на коревой вакцинный антиген в разные возрастные периоды у детей DR5⁺ показало следующее. Из всех ННО и ННМ HLA DR только с ННМ HLA DR2 была обнаружена взаимосвязь с выработкой антител к антигенам ЖКВ. Основные статистические различия наблюдались в возрасте 14 месяцев. Так, ННМ HLA DR2 чаще присутствовал у детей DR5⁺ с низкой выработкой антител к антигенам ЖКВ, чем у детей DR5⁺ с выраженным иммунным ответом (55,5 % против 15,4 %). Ненаследуемые родительские HLA DR никакого влияния на противокоревой иммунитет у детей HLA DR5⁻ не оказывали.

Таким образом, имеет место эффект влияния ненаследуемых родительских HLA DR на формирование иммунного ответа к дифтерии и кори в раннем онтогенезе. Низкая выработка антител к дифтерийному вакцинному антигену в возрасте 9 и 14 месяцев у детей-носителей антигенов HLA DR3⁺ и HLA DR3⁺, взаимосвязана с ННО HLA DR1. Выраженная динамика иммунного ответа к дифтерийному вакцинному антигену ассоциирована с ННО HLA DR7. Слабое нарастание иммунного ответа к вакцинному вирусу кори в 14-месячном возрасте и в динамике у детей, в том числе HLA DR7, связано с

ННО HLA DR7. Напротив, у детей HLA DR5⁺ слабая выработка антител на коревой вакцинный антиген в возрасте 14 месяцев имела ассоциацию с ННМ HLA DR2.

Эффект влияния ненаследуемых родительских HLA DR на формирование иммунного ответа к кори и дифтерии следует использовать для оптимизации методологии иммуногенетического прогнозирования результатов вакцинации детей и своевременной модификации стандартных схем вакцинации.

4.3. Влияние нарушений иммунных взаимодействий матери и плода на эффективность вакцинации против дифтерии и кори

Нами установлено, что 25 % детей из группы СКЛ-БАС- остаются серонегативными к дифтерийному антигену, в то время как в контроле и в группе СКЛ+БАС- доля таких детей не превышает 10 %. Механизм такой ассоциации не совсем понятен. На примере вакцинации против кори мы попытались выяснить возможные пути трансформации нарушения иммунных взаимодействий в системе мать-плод на вакцинацию.

Наше исследование показало, что влияние иммунных взаимодействий между матерью и плодом на характер формирования противокорьевого иммунитета имеет выраженные половые различия. В 14-месячном возрасте у мальчиков, в случае присутствия нарушений иммунного распознавания и иммуносупрессии (СКЛ-БАС-), имелся слабо выраженный иммунный ответ на ЖКВ, по сравнению с контрольной группой ($3,33 \pm 1,42$ против $13,96 \pm 3,80$; $p = 0,022$). Динамика иммунного ответа также была отрицательной ($-0,41 \pm 0,96$ против $9,37 \pm 3,84$; $p = 0,003$). У девочек отмечено следующее: и иммунный ответ на ЖКВ был менее выражен в случае, если имелись нарушения иммунного распознавания, в то время как фактор супрессии существенно не влиял на формирование противокорьевого иммунного ответа (СКЛ-БАС+).

Возможным объяснением обнаруженной ситуации является связь с так называемыми антигенами Y-хромосомы, которые экспрессированы уже на стадии эмбриона, и оказывают существенное сенсibiliзирующее влияние на иммунную систему матери, требующей выраженной супрессии иммунного отторжения плода. В дальнейшем эти нарушения супрессорной активности могут, по-видимому, трансформироваться на иммунной компетентности ребенка.

Полученные результаты указывают на наличие связи между иммунными нарушениями в

системе мать-плод и формированием иммунного ответа к ЖКВ. Однако механизм ее реализации остается не ясным. Возможной причиной, влияющей на поствакцинальный иммунитет, могут быть трансплацентарные антитела, передача которых во время беременности иммуноопосредована. Возможно, иммунные механизмы в системе мать-плод, посредством избирательной передачи антител против кори к плоду, влияют на интенсивность образования собственных антител с 9-го по 14-й месяцы жизни после вакцинации ЖКВ.

Исследование влияния иммунных взаимодействий матери и плода на взаимосвязь между трансплацентарными и поствакцинальными антителами, циркулирующими в сыворотке крови, у детей разного пола показало следующее. Для девочек обнаружена отрицательная корреляция между трансплацентарными антителами и динамикой поствакцинальной сероконверсии в группе без иммунных нарушений (СКЛ+БАС+) в системе мать-плод ($r_s = -0,78$; $p = 0,000$). Это доказывает значимость иммунных взаимодействий в системе мать-плод на трансплацентарное ограничение иммунного ответа к ЖКВ.

Для мальчиков выявлено существование положительной корреляции между обратным титром трансплацентарных антител и обратным титром собственных антител в 14 месяцев жизни, но не динамикой. Причем, достоверность была достигнута в группах СКЛ+БАС+ ($r_s = 0,45$; $p = 0,028$) и СКЛ-БАС- ($r_s = 0,72$; $p = 0,008$). Эти данные указывают на принципиально другой механизм влияния иммунных взаимодействий в системе мать-плод на формирование противокорревого поствакцинального иммунитета. Так как высокий титр АТ был и трансплацентарный и поствакцинальный, то, возможно, это связано с определенными аллелями

HLA DR, которые были у матерей и селективно переданы плоду.

Исследование характера иммунного ответа на ЖКВ у детей разных иммунорепродуктивных групп и распределения HLA DR показало, что только у мальчиков изучаемых групп имели место определенные закономерности в частоте встречаемости HLA DR. Оказалось, что иммунный ответ на ЖКВ у мальчиков контрольной группы достоверно выше, чем у мальчиков группы СКЛ-БАС-, также как частота встречаемости HLA DR5+ (45,8 % против 8,3 %; $p = 0,031$). У девочек подобные ассоциации HLA DR отсутствовали.

Таким образом, имеются три возможные механизма влияния иммунных взаимодействий в системе мать-плод на формирование противокорревого иммунитета. Первый механизм, по-видимому, связан с низкой иммунокомпетентностью плода, которая в постнатальном периоде проявляется в виде низкой сероконверсии на ЖКВ. Вторым механизмом, влияющим на сероконверсию к ЖКВ, может быть селективная передача материнских противокорревых антител к плоду, на которую оказывает влияние супрессорный потенциал матери во время беременности. Третий механизм обусловлен влиянием определенных аллелей HLA DR на иммунные взаимодействия в системе мать-плод, на образование трансплацентарных антител и на формирование собственного инфекционного иммунитета у ребенка.

В целом, вопрос о возможной *серонегативности* к антигенам вакцин рекомендуется поднимать в группе детей, рожденных от родителей с выраженными нарушениями иммунных взаимодействий в системе мать-плод (СКЛ-БАС-).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Абрамов, В.Ю. Система генов HLA /В.Ю. Абрамов //Гематология и трансфузиология. – 1993. – № 4. – С. 25-27.
2. Альбицкий, В.Ю. Часто-болеющие дети. Клиника. Социальные аспекты. Пути оздоровления /В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов. – Саратов, 1986. – 183 с.
3. Ассоциации HLA-антигенов с аллергиями у работников микробиологического синтеза белка /И.В. Егорова, А.В. Литовская, И.М. Казакова и др. //Иммунология. – 1996. – № 6. – С. 47-50.
4. Болезни плода и новорожденного, врожденные нарушения обмена веществ: Руководство по педиатрии /Под ред. Р.Е. Бермана, В.К. Вогана; Пер. с англ. – М., 1978.
5. Борисова, А.М. HLA и агаммаглобулинемия /А.М. Борисова, Л.Д. Серова, Л.Г. Сибирякова //I съезд иммунологов России: Тез. докл. – Новосибирск, 1992. – С. 57.
6. Врожденная дисфункция коры надпочечников – обнаружение новой мутации гена 21-гидроксилазы /И.Г. Дзенис, О.В. Евграфов, Е.К. Брыкова и др. //Вестн. РАМН. – 1994. – № 12. – С. 29-33.
7. Говалло, В.И. Иммунология репродукции /В.И. Говалло. – М.: Медицина, 1987. – 304 с.
8. Джумагазиев, А.А. Ассоциации антигенов системы HLA с патологией раннего детского возраста /А.А. Джумагазиев //Педиатрия. – 1995. – № 3. – С. 43-46.
9. ДНК-типирование гена HLA B27 среди лиц с поражением суставов /В.И. Коненков, М.Л. Сартакова, М.П. Концепсион и др. //Терапевтический архив. – 1994. – № 5. – С. 7-13.
10. Зарецкая, Ю.М. Клиническая иммуногенетика /Зарецкая Ю.М. – М.: Медицина, 1983. – 208 с.
11. Иегер, Л. Клиническая иммунология и аллергология /Л. Иегер. – М., 1990. – Т. 1. – С. 527.
12. Иммуногенетика человека /Под ред. С.М. Литвина. – М.: Мир, 1994. – Т. 2.
13. Иммуногенетические аспекты хронической рецидивирующей герпетической инфекции /Л.Г. Сибирякова, А.Б. Алексеева, Л.Д. Серова и др. //Иммунология. – 1992. – № 4. – С. 61-62.
14. Исахов, А.Т. HLA-профили при невынашивании беременности /А.Т. Исахов, М.М. Асатова, М.И. Расулова //Иммунология. – 1996. – № 1. – С. 27-28.
15. Камынина, Т.С. HLA-гаплотипы и предрасположенность к диффузно-токсическому зобу /Т.С. Камынина, В.П. Манишкин, Е.Б. Степанова //Терапевтический архив. – 1994. – № 12. – С. 80-83.
16. Киндт, Т.Дж. Антигены главного комплекса гистосовместимости /Т.Дж. Киндт, М.Э. Робинсон; Под ред. У. Пола //Иммунология. – М.: Мир, 1988. – Т. 2. – С. 73-116.
17. Коненков, В.И. Аллельный полиморфизм генов HLA-DRB1*04 и HLA-DQB1*03 в популяции здоровых и больных ревматоидным артритом европеоидов Западной Сибири /В.И. Коненков, М.Л. Сартакова, А. Кимура //Иммунология. – 1994. – № 4. – С. 43-46.
18. Корнеева, В.А. Ассоциативная связь АГ и фенотипов HLA и иммунной реактивности у детей, страдающих гломерулонефритом /В.А. Корнеева //Вопросы охраны материнства и детства. – 1991. – № 7. – С. 53-55.
19. Медуницын, Н.В. Система Ia-антигенов /Н.В. Медуницын, Л.П. Алексеев. – М.: Медицина, 1987. – 174 с.
20. Моджил, Р.Д. Иммуногенетика взаимодействий «мать-плод» /Р.Д. Моджил, Т.Г. Виманн //Иммуногенетика человека. – М.: Мир, 1994. – Т. 1. – С. 81-103.
21. Наумов, Ю.Н. Структура генов и антигенов главного комплекса гистосовместимости человека I и II класса /Ю.Н. Наумов, В.И. Коненков, Л.П. Алексеев //Иммунология. – 1994. – № 2. – С. 4-8.
22. Неонатология /Под ред. Н.П. Шабалова. – М., 1988. – С. 235-252.
23. Опп, Г.Т. Молекулярная генетика комплекса лейкоцитарных антигенов человека /Г.Т. Опп //Иммуногенетика человека. – М.: Мир, 1994. – Т. 1. – С. 333-352.
24. Особенности гаплотипических сочетаний локусов HLA B-DR /Р.М. Кутькина, А.И. Удовиченко, С.М. Сидельникова и др.; Ленинградский НИИ гематологии и переливания крови //Антигены гистосовместимости и заболевания: Сб. науч. тр. – СПб., 1991. – С. 23-25.
25. Пол, У.Е. Гены иммунного ответа //Иммунология. – М.: Мир, 1988. – Т. 2. – С. 213-237.
26. Положительное влияние донорского антигена HLA DRw6 на выживаемость аллотрансплантата почек /В.Ю. Абрамов, Ю.М. Зарецкая, Н.Н. Калужная и др. //Иммунология. – 1996. – № 6. – С. 15-16.
27. Прилуцкий, А.С. Уровень IgE в сыворотке крови детей и их ассоциации с некоторыми АГ главного комплекса гистосовместимости /А.С. Прилуцкий //Иммунология. – 1992. – № 1. – С. 28-30.
28. Резник, И.Б. Современное состояние вопроса о первичных иммунодефицитах /И.Б. Резник //Педиатрия. – 1996. – № 2. – С. 4-14.
29. Ройт, А. Основы иммунологии /А. Ройт. – М.: Мир, 1991. – 395 с.
30. Роль генетических и средовых факторов в развитии повторных острых респираторных инфекций у детей раннего возраста /А.Б. Каунайтен, М.А. Черникова, Н.П. Тимофеева и др.; Ленинградский НИИ гематологии и переливания крови //Антигены гистосовместимости и заболевания: Сб. науч. тр. – СПб., 1991. – С. 15-19.
31. Самбург, М.Б. Способ оценки взаимодействия лимфоцитов in vitro, основанный на определении их розеткообразующей способности /М.Б. Самбург //Иммунология. – 1991. – № 2. – С. 30-32.
32. Сартакова, М.Л. Исследования аллельного полиморфизма гена HLA DRB104 антигена DR4 с помощью синтетических олигонуклеотидных зондов /М.Л. Сартакова, В.И. Коненков //Иммунология. – 1990. – № 6. – С. 71-74.
33. Связь интенсивности выработки антител к возбудителям дифтерии и столбняка с некоторыми генетическими маркерами у детей, вакцинированных АКДС /А.С. Прилуцкий, А.А. Сохин, Э.А. Майлян и др. //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1994. – № 2. – С. 89-92.
34. Снелл, Дж. Совместимость тканей /Дж. Снелл, Ж. Доссе, С. Нэтенсон. – М.: Мир, 1979. – 502 с.



35. Сулова, Т.А. Распределение антигенов HLA I класса у детей с тимомегалией /Т.А. Сулова, А.Ю. Пиндомышков, С.Н. Теплова //I съезд иммунологов России: Тез. докл. – Новосибирск, 1992. – С. 466-467.
36. HLA DQ гаплотип и предрасположенность к инсулинзависимому сахарному диабету /И.М. Ундрицов, Л.М. Якушева, И.И. Дедов и др. //Иммунология. – 1995. – № 2. – С. 18-22.
37. Ющук, Н.Д. Ассоциации антигенов HLA классов I и II с заболеваемостью корью /Ющук Н.Д., Фролов В.М., Ершова И.Б. //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1998. – № 3. – С. 55-57.
38. Яздовский, В.В. Система HLA /В.В. Яздовский //Гематология и трансфузиология. – 1993. – № 4. – С. 27-32.
39. Crowe, J.E. Jr. Influence of maternal antibodies on neonatal immunization against respiratory viruses /J.E. Jr. Crowe //Clin. Infect. Dis. – 2001. – V. 15, 33(10). – P. 1720-1727.
40. Green, M.S. Sex differences in the humoral antibody response to live measles vaccine in young adults /M.S. Green, T. Shohat, Y. Lerman //Int. J. Epidemiol. – 1994. – V. 23(5). – P. 1078-1081.
41. Jacobson, S. HLA class II-restricted presentation of cytoplasmic measles virus antigens to cytotoxic T cells /S. Jacobson, R.P. Sekaly, C.L. Jacobson //J. Virol. – 1989. – V. 63(4). – P. 1756-1762.
42. Kurpisz, M. MHC and reproduction /M. Kurpisz, N. Fernandes //Polish J. of Immunol. – 1993. – V. 13(1). – P. 81-93.
43. Poland, G.A. Identification of an association between HLA class II alleles and low antibody levels after measles immunization /G.A. Poland, I.G. Ovsyannikova, R.M. Jacobson //Vaccine. – 2001. – V. 12, 20(3-4). – P. 430-438.
44. Ronne, T. Immune response to diphtheria booster vaccine in the Baltic states /T. Ronne, R. Valentelis, S. Tarum //J. Infect. Dis. – 2000. – V. 181, Suppl 1. – P. 213-219.
45. Shohat, T. Gender differences in the reactogenicity of measles-mumps-rubella vaccine /T. Shohat, M.S. Green, O. Nakar //Isr. Med. Assoc. J. – 2000. – V. 2(3). – P. 192-195.
46. Van der Horst-Bruinsma, I.E. Influence of non-inherited maternal HLA – DR antigens on susceptibility to rheumatoid arthritis /Van der I.E. Horst-Bruinsma, J.M.W. Hazes //Ann. Rheum. Dis. – 1998. – V. 57. – P. 672-675.



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антиген	ОАГСА – осложненный акушерско-гинекологический и соматический анамнез
АКДС – ацеллюлярная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина	ПИДС – первичное иммунодефицитное состояние
АТ – антитело	ПН – привычное невынашивание беременности
БАС – блокирующая активность женской сыворотки	ПЦР – полимеразно-цепная реакция
ВИ – внутриутробное инфицирование	СКВ – системная красная волчанка
ВИДС – вторичное иммунодефицитное состояние	СКЛ – смешанная культура лимфоцитов
ВПР – врожденный порок развития плода	ФНО – фактор некроза опухоли
ГБН – гемолитическая болезнь новорожденных	ЭКД – экссудативно-катаральный диатез
ЖКВ – живая коревая вакцина	aR-IL – антагонист рецептора интерлейкина
ИН – иммунная недостаточность	GM-CSF – грануломоноцитарный стимулирующий фактор
ИФА – иммуноферментный анализ	HLA DR – антигены (гены) главного комплекса гистосовместимости человека II-го класса
МИФ – миграцию ингибирующий фактор	IL – интерлейкины
ННМ DR – ненаследуемые материнские HLA DR	
ННО DR – ненаследуемые отцовские HLA DR	

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1
Ассоциации HLA DR с репродуктивными нарушениями, иммунопатологическими состояниями и эффективностью вакцинации

Репродуктивные нарушения	HLA						
	DR1	DR2	DR3	DR4	DR5	DR6	DR7
ПНБ	0	+	0	0	0	+ ж	0
ВГР	0	0	0	-	+	- м	0
Имунопатологические синдромы:							
- иммунодефицит	0	0	+	-	-	0	+
- аутоиммунный	0	0	+	+	+	0	0
- аллергический	+	+	+	0	0	0	+
- инфекционный	0	+	+	0	0	0	+
Эффективность вакцинации:							
- дифтерия	0	- м	+ д	+ д	- д	+ м; - д	- м
- корь	0	+ д	0	0	+ м	0	-

Примечание: здесь и далее знаки: "+" - положительная ассоциация; "-" - отрицательная ассоциация; "0" - ассоциация отсутствует

Таблица 2
Ассоциации различных типов иммунных взаимодействий в системе мать-плод с репродуктивными нарушениями, иммунопатологическими состояниями и эффективностью вакцинации

Репродуктивные нарушения	Иммунные взаимодействия в системе мать-плод			
	СКЛ+, БАС+	СКЛ-, БАС-	СКЛ+, БАС-	СКЛ-, БАС+
ПНБ	-	+	+	+
ВГР	-	+	0	0
Имунопатологические синдромы:				
- иммунодефицит	-	+	0	0
- аутоиммунный	-	0	0	0
- аллергический	-	0	0	0
- инфекционный	-	+	+	0
Эффективность вакцинации:				
- дифтерия	+	-	-	0
- корь	+	-м	0	0