

Сопоставляя 2 группы больных и оценивая эффективность терапии по протоколу роцефин-пентоглобин/цитотект мы установили, что при комбинированном лечении санация ликвора наступила у 72% детей .нормализация белка спинномозговой жидкости-у 60%,в 2.5 раза сократились сроки санации ликвора. В группе сравнения при традиционной антибактериальной комбинации без иммунотерапии санация ликвора наступала у 2%, сроки лечения удлинялись.

Таким образом, полученные данные позволяют рекомендовать предложенную схему лечения больных нейроинфекциями, инфицированных цитомегаловирусом, а терапия иммуноглобулинами направленного действия ведет к восстановлению CD4 лимфоцитов и иммунного гомеостаза, тем самым способствуя ускорению элиминации возбудителя из организма и выздоровлению.

Характеристика HLA-аллелей в семьях больных с первичными иммунодефицитными состояниями

И.А.Тузанкина, О.А.Синявская

Кафедра детских болезней, УГМА,

Областная детская клиническая больница № 1

Одной из ключевых проблем клинической медицины является поиск маркеров заболеваний, т.е. признаков, наиболее часто встречающихся у больных. Такими маркерами могут быть различные фенотипические проявления генетической детерминированности, которая обуславливает и особенности иммунореактивности. Выявление ассоциаций лейкоцитарных антигенов с различными заболеваниями интересует многих исследователей. [Алексеев Л.П.,1996; Alper Ch.,1982; Gyidi E.,1982; Mann D.L.,1982]. Однако поиск подобных ассоциаций у больных с первичными ИДС не проводился. С этой точки зрения привлекает внимание система HLA. Известна значительная полиморфность главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) и его многофункциональность, в том числе инициация процессов распознавания чужеродного, определение эффекторного звена клеточных взаимодействий, при этом молекулы HLA служат мишенями для клеточных взаимодействий.

Исходя из вышесказанного, нами впервые предпринята попытка анализа распределения лейкоцитарных антигенов системы HLA у группы больных (37 человек) с различными синдромами

первичных ИДС и у членов их семей - всего обследовано 133 человека из 34 семей.

Типирование антигенов гистосовместимости на мембране лимфоцитов проводилось с помощью микролимфоцитотоксического теста. Использовались реагенты фирмы "SIGMA", США, и гистотипирующая панель производства ТОО "ГИСАНС. Она включала антисыворотки к 43 антигенам локусов А, В и С, а также к семи антигенам локуса DR. Исследования проводились в зональной лаборатории иммунологического типирования тканей (г.Первоуральск Свердловской области, зав. лабораторией - Минина В.М.).

Сравнение результатов исследования проводилось с данными Б.Л. Расовского (популяционные исследования населения Свердловской области, 1991 г.) и сотрудников зональной лаборатории иммунологического типирования тканей. По ряду показателей сравнение полученных нами данных проводилось с данными обследования популяции Московской области.

Наиболее частотной в группе больных оказалась аллель А2 (64,5 %), встретившаяся чаще, чем в местной популяции, и достоверно чаще, чем в популяции европеоидов. Показатель относительного риска развития иммунопатологии у носителей этого антигена свидетельствовал о повышенном риске ($R=1,7$), Л.П. Алексеев, 1996; Н.В. Медунин, 1987 обнаружили ассоциацию антигена А2 с высоким типом иммунного реагирования и связанными с этим аллергическими и аутоиммунными заболеваниями. Это актуально и для А1-антигена, встретившегося в группе больных с ПИДС чаще, чем в местной популяции и в популяции европеоидов, повышен риск развития патологии у носителей антигена ($R=1,3$).

Наиболее частотным в локусе В оказался антиген В8 (25,8 %), встретившийся чаще, чем в местной популяции и достоверно чаще, чем в группе европеоидов. С этим антигеном ассоциируют высокий иммунный ответ со значительным снижением функциональной активности Т-супрессоров, аллергией и аутоиммунными процессами. В наших данных значительным оказался риск развития первичных ИДС у носителей данного антигена ($R=2,1$).

Обнаружена тенденция к повышению содержания антигена В5 (19,4%), также ассоциированного с высоким типом реагирования и связанными с этим процессами аллергического и аутоиммунного характера.

Антиген В7 оказался высокочастотным в группе больных с ПИДС (22,6 %), но не отличался по частоте от популяционных данных, однако встретился в 53,3% у больных с выраженными нарушениями

антибактериальной защиты, причем у одной больной с непрерывно рецидивирующей тотальной гнойной инфекцией кожи в гомозиготном состоянии, что подтвердило ассоциированность антигена В7 с низким типом иммунного ответа, при этом возбудителями инфекционных процессов становятся представители банальной микробной флоры.

В локусе DR со значительной степенью достоверности наиболее частотными стали антигены URI (50% больных), DR5 (43,75 %), DR3 (31,25%) и DR6 (18,75 %). Также достаточно часто встретился DR2 (25%). Это позволяет предположить их ассоциированность с синдромами первичного иммунодефицита, что подтверждалось высоко значимыми показателями относительного риска развития патологии у носителей указанных антигенов: для DR1 – $R=13,3$, для DR5 - $R=7,03$, для DR3 – $R=3,7$, для DR6 - $R=1,3$, для DR2 - $R=2,2$.

Высокая частота антигена DR5 в нашей группе больных с ПИДС, другими авторами ассоциировалась у южных европеоидов с приобретенными иммунодефицитными состояниями, так же как у северных европеоидов с антигеном DR2. Он связывался с наличием низкого типа иммунного реагирования, при котором снижена активность натуральных (естественных) и антитело-зависимых киллерных клеток. Это подтверждается нашими исследованиями - DR2-аНТТгеН определялся у больных с выраженными хроническими бактериальными процессами, а у больного, страдающего упорной гнойной инфекцией кожи и подкожной клетчатки с частым абсцедированием, антиген DR2 встретился в гомозиготном варианте, что способствовало большей выраженности патологического процесса, детерминированного генетически.

Редко встречающимися, а значит не имеющими связи с первичными иммунодефицитными состояниями, стали антигены AI1, B35 и DR4 ($p<0,001$). При этом один больной, являвшийся носителем AI1, был гомозиготен по ассоциированному с указанной патологией антигену B8, двое носителей B35 имели в фенотипе ассоциированные с заболеванием AI, DR1 и DR5, носитель DR4 оказался гомозиготен сразу по двум локусам A3 и B7.

Нами была проанализирована частота встречаемости антигенов у родителей среди передаваемых ими наборов антигенов по ряду локусов, а также частота передачи аллелей каждым из родителей, что может быть полезным при определении типа наследования и риска развития заболеваний у детей.

Антигены HLA, имеющие ассоциативную связь с синдромами первичных ИДС и выступающие в роли маркеров патологии, встретились с одинаковой частотой в спектре передаваемых матерью и

отцом аллелей. Незначительно чаще они передавались отцами, т.е. оба родителя почти с равной долей участия передавали по наследству больным детям ассоциированные с указанными заболеваниями аллели HLA.

Редко встречаемые в фенотипе больных антигены HLA, т.е. ассоциированные с устойчивостью к иммунопатологии, передавались в ряде случаев только матерью - аллели A11 и DR4 в 100 % случаев, аллель B35 - в большинстве случаев матерью (в 66,7%), т.е. можно предположить, что с материнской наследственностью может быть связана устойчивость человека к болезням.

Анализируя распределение фенотипов HLA, мы выявили варианты, встретившиеся в группе больных чаще, чем в популяции. По локусу A им стал фенотип A2A10, определявшийся у 16,3 % больных (в сравнении с популяционной частотой - 5,75 %). Чаще, чем в популяции, встретились гомозиготы A2A2 (9,68 % против 5,91 %).

В локусе DR наиболее высокочастотным стал фенотип DR1DR5, выявленный у 18,75% больных. Чаще остальных встретились фенотипические комбинации DR1DR2 и DR1DR3, при этом каждая аллель этих комбинаций ассоциировалась с иммунопатологией.

Таким образом, анализ распределения генетических маркеров HLA в группе больных с различными синдромами первичного иммунодефицита позволил выявить в их фенотипах достоверное повышение уровня антигенов A2, A1, B8, B5, DRI, DR3, DR5 и DR6, достаточно часто встретился антиген DR3, фенотипы A2A10 и R1DR5 и гаплотипы A1B8 и B8DR3, что позволяет считать их ассоциированными с иммунопатологией, подтверждением чему служат значимые показатели относительного риска развития патологии в наших исследованиях. Носители указанных антигенов имеют повышенный риск развития данной патологии.

Анализ родительских аллелей, переданных больным детям, показал равное участие обоих родителей в наследовании патологии и передаче больным детям ассоциированных с указанными заболеваниями аллелей HLA. Это подтверждает преобладание в обследуемой группе больных аутосомно-рецессивного типа наследования первичных ИДС.