

В. М. НЕРСИСЯН, О. Б. САЯДЯН, Н. О. МУСАЕЛЯН,
И. Г. МАРТИРОСЯН, Л. П. АКОПЯН

HLA-СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКОМ И НОРМАЛЬНОМ ТЕЧЕНИИ РОДОВ

Изучены характер и степень выраженности HLA-сенсibilизации при нормальном и патологическом течении беременности. У женщин с нормально протекающей беременностью и родами процент HLA-сенсibilизации нарастает соответственно увеличению количества беременностей; при патологическом течении беременности выявляется высокая частота HLA-сенсibilизации у первобеременных. Установлена зависимость HLA-сенсibilизации от реус-иммунизации.

Вопрос о влиянии HLA-сенсibilизации на течение и исход беременности многими авторами трактуется по-разному. Одни исследователи [1, 5, 6, 10, 11] отмечают взаимосвязь HLA-сенсibilизации и патологического течения беременности, другие [2, 3, 7, 9, 13] подобную связь исключают, считая, что HLA-сенсibilизация может наблюдаться как при патологическом, так и нормальном течении беременности.

Задачей настоящего исследования явилось выяснение причин возникновения HLA-сенсibilизации у женщин при нормальном и патологическом течении беременности, а также изучение влияния HLA-антител на исход беременности.

Проводены иммунологические исследования крови у 1495 беременных (в анамнезе от 1 до 21 беременности, возраст—от 18 до 41 года). Из них у 216 женщин беременность протекала нормально (контрольная группа). Основную группу составили 1279 женщин, имевших отягощенный акушерский анамнез (невынашивание беременности, преждевременные роды, внутриутробная гибель плода, рождение детей с гемолитической болезнью). Иммунологические обследования беременных проводились в динамике в сроки от 12 до 40 недель. Антигены и антитела системы HLA были исследованы микролимфоцитотоксическим тестом. При определении HLA-антител в большинстве случаев использовали взвесь лимфоцитов мужа. Исследовали HLA-антитела к антигенам локусов HLA-A и HLA-B. HLA-типирование проводили панелью моноспецифических анти-HLA сывороток фирмы «Biotest-System», направленных к 22 антигенам локусов A и B (HLA-A1, A2, A3, A9 (23+24), A10 (25+26), A11, A28, HLA-B5 (51+52), B7, B8, B12 (44+45), B13, B14, B15, B16 (38+39), B17, B18, B21, B22, B27, B35, B40). В состав панели были включены также сыворотки, полученные нашей и другими лабораториями страны. Каждый антиген был исследован 4—5 сыворотками.

Среди 1279 женщин с отягощенным акушерским анамнезом с патологическим течением беременности HLA-антитела выявлены у 411 (32,1%), то есть в 3 раза чаще, чем у женщин с физиологическим течением беременности (у 24 из 216, 11,1%). Таким образом, аллосенсибилизация к антигенам локусов HLA-A и HLA-B обнаружена у 435 (29,0%) из 1495 обследованных лиц.

Результаты исследований HLA-антител в динамике показали, что при увеличении срока беременности повышается частота встречаемости HLA-сенсibilизации. При физиологически протекающей беременности каждая последующая беременность ведет к усилению иммунного ответа матери на антигены гистосовместимости плода, тогда как у женщин с патологическим течением беременности уже при первой беременности наблюдается высокий процент HLA-сенсibilизации, по сравнению с контрольной группой (20,0 и 4,2% соответственно), а при 4—6 и 7—21-й беременностях HLA-антитела обнаруживаются значительно чаще (43,0 и 45,3% соответственно).

Обращает на себя внимание тот факт, что у женщин с нормальным исходом беременности лейкоцитарные антитела выявлялись самостоятельно и с низкой активностью (индекс 20—40), в то время как в группе женщин с патологическим исходом беременности (154 из 411 сенсibilизированных) лейкоцитарные антитела обнаружены в сочетании с эритроцитарными (37,4%), и активность лимфоцитотоксического индекса была значительно выше (50—100). Типирование лимфоцитов супружеских пар и использование в реакции типированных лимфоцитов мужа способствует не только более точному установлению специфичности HLA-антител в сыворотке крови жены, но и частоте выявления HLA-сенсibilизации (50,2%). Между тем, при исследовании сыворотки тех же женщин с лимфоцитами доноров HLA-сенсibilизация выявляется реже (31,5%).

HLA-сенсibilизацию к антигенам локуса HLA-B наблюдали в 55,7%, одновременно к антигенам HLA-A и B—в 30,7% и к антигенам HLA-A—в 15,4% случаев. Полученные данные свидетельствуют о высокой степени иммуногенности антигенных детерминант локуса HLA-B. В локусе HLA-A высокой степени иммуногенными по антигенообразованию оказались антигены A2 и A9, а в локусе HLA-B—B5, B7, B35. Указанные антигенные детерминанты у армян, кроме B35, имеют достаточную фенотипическую частоту. По-видимому, высокая иммуногенность антигенов не всегда коррелирует с частотой их встречаемости.

Распределение антигенов локусов HLA-A и HLA-B среди женщин с нормально (98) и патологически протекающей беременностью (203) почти не отличается от характера распределения этих антигенов в популяции. Однако среди HLA-сенсibilизированных женщин с невынашиванием беременности (102) антиген B7 обнаруживается достоверно чаще (45,1%), чем при нормальном течении беременности (30,0%). Можно предположить, что у женщин, обладающих антигеном B7, иммунорегуляторные факторы более подвержены нарушению [1].

Изучение частоты встречаемости антигенов системы ABO среди 435 HLA-сенсibilизированных лиц показало следующее: 0 (I) группа крови встречается в 30,1%, A (II)—в 49,6%, B (III)—в 13,3%, AB (IV)—в 6,6% случаев. Полученные данные соответствуют частоте распределения групп крови системы ABO в популяции армян. По нашим данным, HLA-сенсibilизация не зависит от ABO-принадлежности обследованных лиц.

Из 1495 обследованных женщин 596 имели резус-отрицательную* принадлежность крови (39,8%), из коих у 294 были обнаружены антирезус антитела. Из 899 женщин с резус-положительной кровью у 105 были выявлены иммунные антитела системы ABO, у 3—анти-с (hr') антитела.

При сравнительном анализе частоты встречаемости HLA-антител у резус-положительных и резус-отрицательных женщин установлена связь HLA с резус-сенсibilизацией. Так, среди женщин с резус-отрицательной (302) и резус-положительной (794) кровью без эритроцитарной сенсibilизации HLA-антитела были выявлены почти с одинаковой частотой (25,8 и 25,5% соответственно), тогда как у 294 женщин с резус-иммунизацией HLA-антитела выявлялись почти вдвое чаще (46,2%). Однако у женщин с резус-положительной кровью, сенсibilизированных антигенами системы ABO, HLA-сенсibilизация наблюдается сравнительно реже (17,2%), чем у несенсibilизированных женщин с резус-положительной кровью (25,5%). Это можно объяснить тем, что в подавляющем большинстве случаев обследуемую группу составляли первобеременные с ABO-иммунизацией.

Полученные данные позволяют предположить, что иммунизация к антигенам резус (D) способствует развитию сенсibilизации к HLA-антигенам. Синергизм сенсibilизирующего действия антигенов резус (D) и HLA, по-видимому, связан с особенностями антигенного состава HLA и генов иммунного ответа I г у резус-отрицательных женщин [4, 8, 12].

Из 66 новорожденных, родившихся от иммуноконфликтной беременности, вызванной антителами эритроцитарных систем (37—от резус и 29—от ABO-конфликта), у 5 в пуповинной крови были выявлены HLA-антитела. Все пятеро перенесли тяжелую форму гемолитической болезни и погибли на 2—3-й день жизни. Поскольку на эритроцитах человека имеются HLA-антигены, то HLA-антитела могут усиливать гемолиз эритроцитов плода, подавлять их активность, усугубляя течение гемолитической болезни плода и новорожденного.

Во всех случаях, когда у женщин была обнаружена сочетанная сенсibilизация к эритроцитарным, в частности к антигену D системы резус, и лейкоцитарным антигенам, беременность, как правило, заканчивалась патологически для плода. Следовательно, целесообразно у всех беременных с отягощенным акушерским анамнезом, особенно с резус-сенсibilизацией, определить наличие HLA-антител к антигенам мужа и при выявлении сочетанной сенсibilизации взять на диспансерный учет, пересмотреть тактику ведения беременности и родов.

У женщин с отягощенным акушерским анамнезом чаще вырабатываются активные антитела к нескольким антигенам форменных элементов плода. Возможно, полиспецифическая сенсibilизация, наряду с генитальными или экстрагенитальными причинами, сама по себе способствует развитию функциональной недостаточности маточ-

* Большой процент резус-отрицательных лиц среди обследованных женщин объясняется тем, что в наш отдел при необходимости направляются резус-отрицательные женщины для уточнения сенсibilизации к аллоантигенам клеток крови.

но-плацентарного барьера. В этом случае HLA-антитела (имеющие неодинаковое биологическое значение) проникают в плод и при высокой активности проявляют патогенное действие на плод, способствующее возникновению иммуноконфликтной ситуации.

У 24 женщин с HLA-сенсibilизацией беременность протекала нормально и завершилась рождением здорового ребенка; период новорожденности у всех детей протекал нормально.

При нормальном течении беременности, когда не нарушен плацентарный барьер, HLA-антитела присутствуют в крови беременных, в подавляющем большинстве случаев абсорбируются на HLA-антигенах отца, находящихся на плаценте, редко проходят через неповрежденную плаценту и не создают иммуноконфликтной ситуации.

Если при нормально протекающей беременности HLA-сенсibilизация считается биологически защитной реакцией и обычно не сопровождается патологией беременности, то у этих же женщин переливание ABO- и Rh(D) совместимой крови или ее компонентов без учета антигенов системы HLA в большинстве случаев может быть причиной развития посттрансфузионной реакции негемолитического типа. Эти женщины составляют «группу риска» при гемотрансфузии.

При необходимости гемотрансфузии HLA-сенсibilизированным женщинам следует производить после индивидуального подбора по системе HLA или переливать отмытые либо размороженные эритроциты. Учитывая полиморфизм HLA-антигенов, рекомендуется подбирать HLA-совместимые пары донор—реципиент среди их кровных родственников.

Таким образом, обобщая полученные данные, можно предположить, что лейкоцитарная сенсibilизация при беременности является физиологической реакцией организма. По-видимому, патологическая реализация HLA-антител наблюдается при сочетанной сенсibilизации к форменным элементам крови, которая наряду с другими факторами способствует развитию функциональной недостаточности в звене системы мать—плацента—плод.

Данная проблема нуждается в дальнейшем комплексном изучении с учетом степени иммуногенности отдельных антигенов и взаимодействия между антигенами различных изосерологических систем.

НИИ гематологии и
переливания крови
им. Р. О. Еоляна

Поступила 2/VIII 1988 г.

Վ. Մ. ԵՐԵՄՅԱՆ, Օ. Բ. ՍԱՅԱԴՅԱՆ, Ե. Հ. ՄՈՒՍԱՅԵԼՅԱՆ,
Ի. Հ. ՄԱՐՏԻՐՈՍՅԱՆ, Լ. Պ. ՀԱՎՈՐՅԱՆ

HLA-ՍԵՆՍԻԲԻԼԻԶԱՑԻԱՆ ԱՆՏԱՐԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ՆՈՐՄԱԼ ՀԳԻՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԴԵՊՔՈՒՄ

Ուսումնասիրությունները պարզել են, որ HLA իմունիզացիայի հաճախականությունը կախված է ոչ միայն հղիության հաճախականությունից, այլև ռեզուս իմունիզացիայից: Ռեզուս բացասական իմուն կանանց մոտ HLA իմունիզացիան հանդիպում է ավելի հաճախ (46,2 %), քան ռեզուս բացասական (25—8 %) և ռեզուս դրական (25,5 %) ոչ իմուն կանանց մոտ:

նպատակահարմար է համարվում ուղղակի անտիգենի նկատմամբ իմունի-
զացված բոլոր կանանց մոտ ստուգել HLA իմունիզացիան ամուսնու ան-
տիգենի նկատմամբ, և եթե հայտնաբերվում է համատեղ իմունիզացիա էրի-
թրոցիտար և լեյկոցիտար անտիգենների հանդեպ, ապալիսի հղիներին վերց-
նել դիսպանսեր հակոդոլթյան, որովհետև պոլիսպեցիֆիկ իմունիզացիայի
դեպքում հղիությունը հաճախ ունենում է ախտաբանական ընթացք:

V. M. NERSISIAN, O. B. SAYADIAN, N. O. MUSSAELIAN, I. G. MARTIROSIAN,
L. P. HAKOPIAN

HLA-SENSIBILIZATION AT PATHOLOGIC AND NORMAL COURSES OF PREGNANCY

The character and degree of expressiveness of HLA-sensibilization are investigated in case of normal and pathologic courses of pregnancy. At women with normal course of pregnancy and labor the percentage of HLA-sensibilization increases corresponding to the increase of the number of pregnancies. At pathologic course of the pregnancy the high frequency of HLA-sensibilization at the initial pregnant is observed. The dependence of HLA-sensibilization on the resus-immunization is established.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Васильева З. Ф., Шабалин В. Н. Иммунологические основы акушерской патологии. М., 1984.
2. Волкова Л. С., Чен Р. И., Любимова А. И. В кн.: Иммунология репродукции. София, 1979, с. 668.
3. Говалло В. И. Иммуниет к трансплантатам и опухолям. Киев, 1977.
4. Зайцева Г. А., Драверт Е. Д., Садкова И. А. В кн.: Клиническое значение лейкоцитарных антигенов. Л., 1984, с. 110.
5. Серова Л. Д. Автореферат докт. дис. Л., 1980.
6. Шабалин В. Н., Серова Л. Д., Бараникова Т. А. Акуш. и гинекол., 1983, 1, с. 51.
7. Чен Р. И., Сидельникова В. М. Акуш. и гинекол., 1980, 4, с. 23.
8. Brain P., Hammond M. G. Eur. J. Immunol., 1974, 4, 3, 223.
9. Blissson J. G., Ling N. R., Mackintosh P. Clin. Exp. Immunol., 1980, 39, 1, 195.
10. Jenzins P. M. В кн.: Иммунология размножения. София, 1973, с. 429.
11. Hartmann J. M., Tongio M. M., Keller B. Rev. Franc. gynecol. et obstet., 1974, 69, 129.
12. Murray S., Dewar P. G., Lee E. et al. Vox. Song (Basel), 1976, 30, 2, 90.
13. Lauritsen J. G., Jorgensen J., Kissmeyer-Nielsen F. Clin. Genetics, 1976, 9, 6, 575.

УДК 612.42:616—003.2

Н. Л. АСЛАНЯН, Д. З. ГРИГОРЯН, Э. М. КРИЩАН, Ж. С. АРУТЮНЯН ЦИРКАДИАНЫЕ РИТМЫ ВЫДЕЛЕНИЯ С МОЧОЙ ЭЛЕКТРОЛИТОВ У ЖЕНЩИН ЗИМОЙ И ЛЕТОМ (СООБЩЕНИЕ I)

Проведены хронобиологические исследования электролитвыделительной функции почек у практически здоровых женщин, обследованных зимой и летом (с соблюдением унифицированных условий подбора лиц и сбора мочи). Установлено, что для обследованных женщин характерна циркадианная ритмичность моче- и электролитвыделительной функций почек. Выявлена временная синхронизация, а также относительная стационарность параметров ритмов изучаемых показателей.

Ритмические изменения функций организма являются одним из проявлений его приспособления к колебаниям условий внешней и внут-