

Г. Т. СУХИХ, Л. В. ВАНЬКО, В. И. КУЛАКОВ

**ИММУНИТЕТ
И
ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС**



d.d. "ZORKA Pharma", Šabac

Лицензия ПП № 91 от 18.05.94

Сильнодействующий антисептик и дезинфектант

ПОВИДОН ЙОД

Лекарственные формы:

- ◆ пена
- ◆ раствор
- ◆ вагинальные суппозитории
- ◆ раствор для полоскания полости рта и горла
- ◆ мазь

ПОВИДОН ЙОД (поливинилпирролидон-йод)

В контакте с кожей и слизистой оболочкой из комплекса поливинилпирролидон-йода постепенно высвобождается активный йод, имеющий бактерицидное действие на бактерии (грамположительные и грамотрицательные, за исключением *Mycobacterium tuberculosis*) грибки, вирусы, простозои и споры.

ПОВИДОН ЙОД ПЕНА (0,75% активного йода)

- для хирургического и гигиенического мытья рук
- для предоперационной подготовки кожи и слизистой оболочки больного
- приводит к понижению послеоперационных инфекций

Упаковка: 500 и 5000 мл.

ПОВИДОН ЙОД РАСТВОР (1% активного йода)

- для подготовки кожи и слизистой оболочки к операциям, инъекциям
- для дезинфекции ран и ожогов
- для местного лечения монолиаза, трихомониаза и неспецифического вагинита
- в качестве профилактики послеоперационных инфекций

Упаковка: 100, 500 и 5000 мл.

ПОВИДОН ЙОД МАЗЬ (1% активного йода)

- для местной антимикробной терапии
- при инфекциях кожи
- предотвращает инфекции при ожогах, переломах, порезах, открытых ранах, пролежнях, инфицированных язвах на коже недиабетиков и при пиодермии

Упаковка: тюбик в 40 г мази.

ПОВИДОН ЙОД ВАГИНАЛЬНЫЕ СУППОЗИТОРИИ

(1 вагинальный суппозиторий: 20 мг активного йода)

- для местного лечения монолиаза, трихомониаза и неспецифического вагинита

Упаковка: коробка в 14 вагинальных суппозиториях.

ПОВИДОН ЙОД РАСТВОР ДЛЯ ПОЛОСКАНИЯ ПОЛОСТИ РТА И ГОРЛА

(0,85% активного йода)

- при инфекциях полости рта и горла
- в стоматологии: после хирургических вмешательств, при лечении зубов и челюсти (после применения местных анестетиков, удаления зубов, удаления зубного налета, после гингивэктомии)
- для подавления неприятного запаха из полости рта

Упаковка: флакон в 50 мл раствора

Телефон: (095) 244-74-33, 249-13-44

Факс: (095) 241-78-20

НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ РАМН

**Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько,
В.И. Кулаков**

ИММУНИТЕТ И ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС

ИЗДАТЕЛЬСТВО ИГМА
НИЖНИЙ НОВГОРОД — МОСКВА
1997

УДК 612.017.1:616.523 — 861.1

Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И.

Иммунитет и генитальный герпес. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1997. — 224 с.

В монографии рассматриваются вопросы о роли иммунитета в репродукции, пренатальном онтогенезе иммунной системы, особенностях состояния ее у беременной женщины и новорожденного ребенка при физиологическом течении беременности и при генитальном герпесе у матери. Освещены проблемы диагностики, профилактики и лечения генитального герпеса, акушерской тактики при наличии его у беременных.

Книга рассчитана на врачей — акушеров-гинекологов, педиатров, неонатологов, иммунологов.

Рецензент:

академик РАЕН, доктор мед. наук. А.Н.ЧЕРЕДЕЕВ

Геннадий Тихонович Сухих — руководитель лаборатории клинической иммунологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, автор более 300 научных публикаций.

Область научных интересов: иммунология репродукции, клиническая иммунология, молекулярная и клеточная биология, клеточная трансплантация.

Людмила Викторовна Ванько — ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, доктор медицинских наук, профессор. Автор более 150 научных публикаций.

Область научных интересов: клеточная и молекулярная иммунология, иммунология репродукции, онтогенез иммунной системы, иммунологические компоненты патогенеза вирусных заболеваний человека.

Владимир Иванович Кулаков — директор научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН. Автор более 300 научных публикаций.

Область научных интересов: оперативная гинекология, бесплодие, невынашивание беременности, перинатология.

**По вопросам приобретения книги
обращайтесь в Издательство НГМА по адресу:**

603002, Нижний Новгород, а/я 22

Тел.: (831-2) 46-12-84

**ВОЗМОЖНО ПОЛУЧЕНИЕ КНИГИ
СО СКЛАДА В МОСКВЕ**

ISBN 5—86093—001—1

© Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько, В.И. Кулаков, 1997

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	5
Предисловие.....	6
Глава 1. Основы иммунных реакций организма <i>Г. Т. Сулих</i>	8
1.1. В-лимфоциты.....	12
1.2. Т-лимфоциты.....	17
1.3. Естественные цитотоксические клетки.....	25
1.4. Клетки мононуклеарной фагоцитарной системы.....	27
1.5. Другие клетки естественной резистентности.....	33
1.6. Методы оценки иммунного статуса человека.....	34
1.6.1. Фенотипическая характеристика клеток.....	35
1.6.2. Функциональная характеристика клеток.....	37
1.6.3. Оценка гуморальных факторов.....	40
Глава 2. Иммунный статус беременной женщины, плода и новорожденного <i>Л. В. Ванько</i>	42
2.1. Особенности иммунитета материнского организма при беременности.....	42
2.2. Становление иммунной системы плода человека.....	65
2.3. Иммунитет новорожденных.....	83
Глава 3. Герпетическая инфекция и иммунитет <i>Л. В. Ванько, Г. Т. Сулих</i>	106
3.1. Краткие сведения о вирусе простого герпеса.....	106
3.2. Эпидемиология герпетической инфекции.....	110
3.3. Клинические проявления герпетической инфекции.....	113
3.4. Состояние иммунной системы при герпесвирусной инфекции.....	119
3.5. Герпетическая инфекция у новорожденных.....	142
3.6. Диагностика, лечение и профилактика генитального герпеса у женщин репродуктивного возраста.....	151
3.6.1. Диагностика герпетической инфекции.....	151
3.6.2. Профилактика и лечение генитального герпеса.....	156
Глава 4. Течение и исход беременности у женщин с генитальным герпесом <i>В. И. Кулаков, Г. Т. Сулих, Л. В. Ванько</i>	164
4.1. Особенности иммунного статуса беременных женщин с генитальным герпесом.....	165
4.2. Влияние герпетической инфекции на течение и исход беременности.....	171

4.2.1. Общая клиническая и иммунологическая характеристика обследованных беременных	176
4.2.2. Особенности течения родов у женщин с генитальным герпесом.....	185
4.2.3. Состояние здоровья новорожденных, родившихся у женщин с генитальным герпесом	188
4.2.4. Влияние специфического лечения генитального герпеса у женщин вне беременности на течение и исход последующей беременности	191
4.3. Принципы ведения беременных с генитальным герпесом, некоторые подходы к профилактике и лечению	196
Список литературы.....	203

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЗКЦ - антителозависимая клеточная цитотоксичность
БАЛТ - бронхоассоциированная лимфоидная ткань
БГЛ - большие гранулярные лимфоциты
ВПГ - вирус простого герпеса
ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр
ГЗТ - гиперчувствительность замедленного типа
ГКГС - главный комплекс гистосовместимости
ЕК, НК - естественная цитотоксическая клетка (natural killer)
ИЛ - интерлейкин
ИФН - интерферон
КонаА - конканавалин А
КСФ - колониестимулирующий фактор
ЛПС - липополисахарид
МЛ - митоген лаконоса
ЛТ - лимфотоксин
МНК - моноклеарные клетки
МФС - моноклеарная фагоцитарная система
ПГ - простагландины
ПЯЛ - полиморфно-ядерные лейкоциты
СЭА - энтеротоксин золотистого стафилококка
ФГА - фитогемагглютинин
ФНО - фактор некроза опухоли
ЦТЛ - цитотоксический Т-лимфоцит
КОЕ - колониеобразующая единица
РБТЛ - реакция бласттрансформации лимфоцитов
СКЛ - смешанная культура лимфоцитов
ИФА - иммуноферментный анализ
ТРФ - трансформирующий ростовый фактор
ХГЧ - хореонический гонадотропин человека
ТБГ - трофобластический β_1 -гликопротеин
ПАМГ-1 - плацентоспецифический α_1 -микроглобулин
АМГФ - α_2 -микроглобулин фертильности
РОК - розетко-образующая клетка
ВИЧ - вирус иммунодефицита человека
СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита

ПРЕДИСЛОВИЕ

В последние годы все большее распространение получает точка зрения, согласно которой патогенез инфекционных и многих неинфекционных заболеваний определяется в значительной степени нарушениями функционирования иммунной системы организма. Постоянное расширение арсенала используемых лекарственных веществ, многие из которых оказывают иммуностропное действие и способны модулировать течение иммунных реакций, ухудшающаяся экологическая обстановка, социально-психологическая напряженность и многие другие факторы могут оказывать супрессивное влияние на состояние иммунной системы, вызывая вторичные иммунодефицитные состояния. Угнетение иммунных реакций часто создает условия для активации латентной инфекции, приводит к более тяжелому течению, обострению или хронизации острого инфекционного процесса.

Снижение клеточного иммунитета ведет к повышению чувствительности организма к оппортунистическим инфекциям, которые вызываются условно-патогенными микробами. Одним из представителей таких микроорганизмов является вирус простого герпеса, являющийся чрезвычайно опасным агентом при первичном инфицировании беременной женщины, так как следствием может быть уродство плода, выкидыш или тяжелое неонатальное заболевание, приводящее к смерти либо инвалидизации ребенка. Хотя при рецидивирующей форме генитального герпеса у матери инфицирование плода происходит существенно реже, в условиях широкого распространения этой инфекции среди населения диагностика, лечение и акушерская тактика при ведении беременных с генитальным герпесом представляют серьезную проблему.

Данная монография посвящена иммунологическим аспектам репродуктивной функции у женщин с генитальным герпесом, влиянию герпетической инфекции на состояние здоровья матери и новорожденного и врачебной тактике при указанном заболевании.

В работе рассмотрены основы иммунных реакций организма, особенности функционирования иммунной системы у беременной и новорожденного, становление иммунной системы плода. Освещаются вопросы, касающиеся эпидемиологии, патогенеза и клиники генитального герпеса у женщин и герпетической инфекции у новорожденных, состояния иммунной системы взрослого и новорожденного при герпесвирусной инфекции, диагностики и лечения генитального герпеса. Особое внимание уделено данным литературы и результатам собственных исследований, посвященным изучению иммунного

статуса, анализу течения и исхода беременности у женщин с генитальным герпесом. Приведены рекомендации по ведению беременных с генитальным герпесом, освещены некоторые подходы к профилактике и лечению герпетической инфекции.

Книга рассчитана на врачей — акушеров-гинекологов, педиатров-неонатологов, иммунологов.

Глава 1

ОСНОВЫ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА

Иммунная система — это специализированная система клеток и молекул, осуществляющая контроль за генетическим постоянством внутренней среды организма. Главная функция иммунной системы — распознавание “своего” и “чужого”. Под **иммунной реакцией** подразумевают распознавание и удаление из организма генетически чужеродных агентов. Способ защиты организма от генетически чужеродного материала называется **иммунитетом**. Исторически этот термин подразумевал защиту от инфекционных заболеваний. В настоящее время известно, что многие механизмы защиты от инфекций включаются и в ответ организма на чужеродные неинфекционные вещества. Более того, механизмы, защищающие индивидуум от инфекции и элиминирующие чужеродные вещества, в некоторых ситуациях сами способны вызывать повреждения тканей и болезни. Иммунные механизмы могут не только отторгать, но в определенных условиях и охранять чужеродные клетки (физиологическая беременность). В связи с этим более правомерно определять иммунитет как реакцию организма на генетически чуждый материал (микробы, чужеродные клетки, изменившиеся собственные клетки, белки, полисахариды), включающую генетические, молекулярные и клеточные механизмы.

Механизмы защиты здорового организма от инфекционных микроорганизмов или других чужеродных макромолекул различны. Одни — неспецифические — существуют до встречи с чужеродным веществом, не усиливаются после встречи с антигеном, являются компонентами естественного иммунитета. Другие — индуцируются встречей с чужеродным веществом, усиливаются после экспозиции с ним — это приобретенный, или специфический иммунитет (рис. 1). Нарушения иммунитета приводят к развитию **иммунодефицитных состояний**: первичных (генетически детерминированных) или вторичных (возникающих после рождения в результате воздействия повреждающих факторов). Вторичные иммунодефициты проявляются в развитии острых или хронических инфекционных процессов.

Специфический иммунный ответ является компонентом интегральной системы защиты организма хозяина, в которой кооперативно функционирует сообщество клеток и молекул. Специфическая иммунная система в дополнение к ряду механизмов естественного иммунитета включает два важных свойства: 1) “запоминает” каждую встречу с чужеродным антигеном таким образом, что последующие экспозиции стимулируют эффективность защитных механизмов (эта иммунологическая память является основой защит-

Естественная резистентность
(врожденный иммунитет)

Специфический
приобретенный иммунитет



Рис. 1. Механизмы защиты организма от инфекционных микроорганизмов и других чужеродных веществ.

ной вакцинации против инфекционных заболеваний); 2) дополняет и усиливает защитные механизмы естественного иммунитета.

Форма иммунитета, которая индуцируется экспозицией с чужеродным антигеном, называется **активным иммунитетом**, так как иммунная система играет активную роль в развитии иммунного ответа. Специфический иммунитет может быть адоптивно перенесен другому индивидууму, не встречавшемуся ранее с данным антигеном (использование сыворотки или лимфоидных клеток). Такой иммунитет называется **пассивным** и используется, когда необходимо быстро обеспечить резистентность организма (к яду змеи, столбнячному или дифтерийному токсину и т.п.), в некоторых случаях при разных формах иммунодефицита.

Специфический иммунный ответ подразделяется на два типа на основе компонентов иммунной системы, от которых зависит ответ:

1) **гуморальный иммунитет**, опосредуемый иммуноглобулиновыми молекулами, называемыми **антителами**, специфически распознающими и элиминирующими антигены, он может быть перенесен с помощью сыворотки крови;

2) **клеточный иммунитет**, опосредуемый лимфоцитами, который может быть перенесен неиммунизированному индивидууму только клетками, а не сывороткой.

Особенности физико-химической структуры, которыми антигены отличаются друг от друга, определяют их специфичность. Имунные реакции являются специфическими для различных структурных компонентов сложных антигенов. Небольшие участки таких антигенных структур, которые распознаются отдельными лимфоцитами, называются **детерминантами**, или **эпитопами**. Такая специфичность обусловлена тем, что лимфоциты отвечают на чужеродные антигены благодаря экспрессии мембранных рецепторов, распознающих разные антигены. Антигенспецифические лимфоциты в неиммунном организме развиваются без антигенной стимуляции, поэтому клоны клеток с различными антигенными рецепторами уже готовы распознавать и отвечать при встрече с чужеродным антигеном.

Клоны лимфоцитов различаются структурой своих рецепторов (специфичностью для антигенов). Общее количество антигенных специфичностей лимфоцитов у индивидуума — **лимфоцитарный репертуар** — чрезвычайно велико: в организме животного иммунная система способна различать по меньшей мере 10^9 антигенных детерминант.

Экспозиция иммунной системы с чужеродным антигеном усиливает ее способность повторно отвечать на этот антиген. Вторичный ответ обычно развивается быстрее и количественно более выражен, чем первичный, что обусловлено иммунной памятью. Клетки памяти переживают длительное время в отсутствие антигена, а при повторной встрече с ним отвечают быстро и с более выраженной **специфичностью** (сродством к антигену).

После антигенной стимуляции нормальный иммунный ответ со временем затухает, что обусловлено способностью иммунной системы к самоограничению. Это может быть связано с элиминацией стимула для клеточной активации (удаление антигена), функционированием лимфоцитов в течение короткого времени после стимуляции или превращением их в клетки памяти, а также с индукцией механизмов обратной связи, регулирующих сам иммунный ответ.

Особенностью иммунной системы является способность отвечать на чужеродные антигены, но нормально не реагировать на собственные. Иммунная неотвечаемость называется **толерантностью**. Толерантность к собственным антигенам приобретает в процессе об-

учения лимфоцитов в тимусе. В процессе своего развития лимфоциты проходят такие стадии, когда встреча с антигеном ведет к гибели или инактивации клеток (процесс селекции, или отбора). Потенциально самораспознающие клетки контактируют с собственными антигенами на стадии функциональной незрелости, что предотвращает их развитие и переход в стадию, на которой они способны ответить на собственные антигены. Отклонения в индукции или в поддержании толерантности могут быть причиной аутоиммунных заболеваний.

Иммунный ответ инициируется распознаванием чужеродного антигена, что ведет к активации лимфоцитов, распознающих антиген, и завершается развитием механизмов, опосредующих физиологический ответ организма — в основном путем элиминации антигена. В фазе **распознавания** происходит связывание специфических рецепторов, предсуществующих на зрелых лимфоцитах. За ней следует фаза **активации** иммунного ответа как следствие специфического распознавания антигена. Она заключается в пролиферации лимфоцитов, которая ведет к увеличению клона антигенспецифических клеток, и их дифференцировке. Обе эти фазы зависят от нелимфоидных клеток — аксессуарных (вспомогательных). И наконец, в **эффекторной** фазе иммунного ответа функционирование специфически активированных лимфоцитов приводит к элиминации антигена. Многие эффекторные функции требуют участия других, нелимфоидных, клеток и защитных механизмов, оперирующих в естественном иммунитете. Антитела, связываясь с чужеродным антигеном, усиливают фагоцитоз, активируют систему комплемента. Активированные лимфоциты секретируют цитокины, увеличивающие фагоцитоз и стимулирующие воспалительный ответ.

Лимфоидная система организма представляет собой морфологический синоним иммунной системы (Петров Р.В., 1987). Клетки, участвующие в иммунных реакциях, называются **иммунокомпетентными**. Клетки иммунной системы в норме циркулируют в крови и лимфе, как анатомически определенные скопления присутствуют в лимфоидных органах, а также одиночно распределяются во всех органах. Исключение составляют так называемые забарьерные органы, к каковым в первую очередь относится центральная нервная система. Главная фигура иммунной системы — **лимфоцит**. Малый лимфоцит (8–10 мкм в диаметре) имеет большое ядро с плотным гетерохроматином. Тонкий ободок цитоплазмы содержит небольшое количество митохондрий, рибосом и лизосом. Специализированные органеллы отсутствуют. На ранних стадиях развития лимфоциты не имеют поверхностных рецепторов для антигена. Созревая, они начинают экспрессировать такие рецепторы и уже готовы реагировать на антигенную стимуляцию и развиваться

в различные функциональные классы. Морфологически лимфоциты сходны, хотя выполняют различные функции и продуцируют разные белки.

Важнейшими иммунокомпетентными клетками являются Т-лимфоциты (тимусзависимые) и В-лимфоциты (бурсазависимые). Тимусзависимая клеточная система реализует иммунный ответ клеточного типа и контролирует работу В-системы. Система В-клеток является основой реализации гуморального (антительного) иммунного ответа. В обеспечении специфических иммунных реакций, кроме лимфоцитов, участвуют макрофаги, обрабатывающие антигены, представляющие его лимфоцитам и секретирующие целый ряд растворимых факторов, которые стимулируют или угнетают иммунные реакции. Естественные цитотоксические клетки (natural killer — NK), обладающие спонтанной цитотоксической активностью (не требующей предварительной встречи с антигеном) в отношении различных опухолевых, некоторых нормальных клеток и клеток, инфицированных вирусами, играют важную роль в поддержании нормального гомеостаза. Эти клетки представляют первую линию защиты от чужеродных и измененных собственных клеток, действуя на уровне единичных клеточных элементов.

С помощью специализированного рецепторного аппарата иммунокомпетентные клетки осуществляют связь между собой и с другими клетками организма. Однако общение клеток может происходить не только путем прямого контакта, но и с помощью специальных внеклеточных молекул — цитокинов, выделяемых клетками, и медиаторов — посредников, содержащихся в сыворотке крови и тканевых жидкостях.

1.1. В-лимфоциты

Эффе́кторами гуморального иммунитета являются антитела — белки (иммуноглобулины), обладающие способностью специфически взаимодействовать с определенным антигеном. Существует 5 разновидностей молекул иммуноглобулинов, различающихся антигенными свойствами тяжелых цепей: IgM, IgG, IgA, IgE, IgD. Антитела продуцируются потомками В-лимфоцитов — плазматическими клетками. В-клетки — единственный тип клеток, способных продуцировать антитела при дифференцировке в плазматические клетки. У млекопитающих до сих пор не определен орган, от которого зависит развитие и функционирование В-системы (бурсазависимой системы у птиц, названной так в связи с развитием В-лимфоцитов в сумке Фабрициуса). Этим органом у млекопитающих могут быть печень в период внутриутробного развития и

костный мозг (в меньшей степени пейеровы бляшки кишечника) у взрослых.

Дифференцирующиеся из клеток-предшественников в костном мозге В-лимфоциты, несущие на своей поверхности Ig M-рецепторы, служат источником зрелых В-лимфоцитов для периферических лимфоидных органов. Зрелые В-лимфоциты имеют поверхностные рецепторы Ig D и один из 4-х остальных классов иммуноглобулинов (M, G, A или E). Согласно клонально-селекционной теории (Burnet M., 1957), у индивидуума имеется большое количество клонов лимфоцитов. Каждый клон происходит из одного предшественника и способен распознавать определенную антигенную детерминанту и отвечать на нее. Антигенспецифические клоны лимфоцитов развиваются независимо от контакта с антигеном. Репертуар распознаваемых лимфоцитами животных антигенных детерминант достаточно широк (около 10^9). Связывание антигена с мембранными иммуноглобулиновыми рецепторами клеток предсуществующего специфического клона активирует их и ведет к пролиферации и дифференцировке в клетки-эффекторы или клетки памяти.

В связи с тем что лимфоциты, реагирующие на данный антиген, составляют лишь малую часть тотальной популяции лимфоцитов, исследователи часто используют поликлональные активаторы (антитела к антигенным рецепторам, митогены и др.), которые вызывают изменения во многих лимфоцитах, напомиающие таковые в антигенспецифических клонах при индукции антигеном. Находящиеся перед антигенной или поликлональной стимуляцией в состоянии "отдыха" (стадия G_0 клеточного цикла) В-лимфоциты в ответ на антигенный или поликлональный стимул входят в стадию G_1 клеточного цикла, превращаясь в лимфобласты. Это клетки диаметром 10–12 мкм, с более широким ободком цитоплазмы, в них больше органелл и цитоплазматической РНК, чем в нестимулированных малых лимфоцитах. Затем следует стадия синтеза ДНК (S-фаза). Такая последовательность событий в активированной клетке называется бласттрансформацией. Последующее митотическое деление увеличивает клоны антигенотвечающих клеток.

В процессе пролиферации и после нее В-лимфоциты обычно превращаются в специализированные формы — плазматические клетки, однако некоторые потомки антигенстимулированных В-клеток не дифференцируются в эффекторные клетки, а становятся клетками памяти, способными переживать длительное время (до 20 лет и более) без антигенной стимуляции. Плазматические клетки обычно не циркулируют в крови или лимфе, а находятся в лимфоидных органах и в месте иммунного ответа. Они имеют характерную морфологию с эксцентрично расположенным плотным

ядром и большой цитоплазмой. Цитоплазма содержит грубый эндоплазматический ретикулум, в котором синтезируются антитела, и большой комплекс Гольджи с готовыми для секреции антителами.

Плазматические клетки продуцируют специфические антитела — иммуноглобулины классов М, G, A, D или E. Антитела циркулируют в кровеносном русле, их действие направлено против чужеродных агентов, несущих специфические антигены.

Молекула антитела содержит две тяжелые и две легкие цепи, образующие два активных центра, способных строго специфически связывать чужеродный антигенный материал. Разным классам иммуноглобулинов присущи свои структурные особенности. У членов каждого класса один и тот же изотип.

Тяжелые цепи одного и того же изотипа (класса) иммуноглобулиновых молекул имеют обширную идентичную область аминокислотных последовательностей, отличную от таковой у антител другого изотипа. Идентичные области аминокислотных последовательностей тяжелых цепей ответственны за общие физико-химические и антигенные свойства антител одного и того же изотипа. От этих областей тяжелых цепей зависят общие способности каждого изотипа связываться с определенными рецепторами клеточной поверхности или с другими макромолекулами, подобными комплементу, и активировать иммунные эффекторные функции.

Ig A- и Ig G-изотипы могут подразделяться на близкие субклассы (субтипы): Ig A₁ и Ig A₂, Ig G₁, Ig G₂, Ig G₃ и Ig G₄. С помощью СН₂- и СН₃-доменов Ig G₁ и Ig G₃ взаимодействуют с рецепторами для Fc-фрагмента Ig G на макрофагах, моноцитах, нейтрофилах, клетках плаценты. Эти же подклассы Ig G обладают способностью связывать комплемент. Ig A в секретах слизистых оболочек находится в димерной форме. Он имеет два вида H-цепи (α_1 и α_2). Секреторный Ig A в значительной степени защищен от протеолиза секреторным компонентом, который синтезируется эпителиальными клетками. Ig M является пентамером, пять субъединиц объединяются J-цепью. Образующийся на ранних этапах специфического иммунного ответа Ig M совместно с комплементом лизирует бактерии и чужеродные клетки. Ig A нейтрализует вирусы, бактериальные токсины, активирует систему комплемента. Ig G активен в отношении грамотрицательных бактерий, вирусов и токсинов. Минорный компонент сывороточных иммуноглобулинов Ig E присоединяется к тучным клеткам и базофилам с помощью Fc-фрагмента. Взаимодействие Ig E с антигеном приводит к освобождению из клеток vasoактивных аминов. Ig E — основной иммуноглобулин, который участвует в аллергических реакциях и борьбе с паразитарными инфекциями.

Таким образом, различные эффекторные функции антител опосредуются изотипами разных тяжелых цепей. Изотипы легких цепей (κ и λ), напротив, не опосредуют эффекторных функций антител и не влияют на них.

У каждого индивидуума имеется от 10^7 до 10^9 структурно различающихся молекул антител, каждая из которых несет уникальные аминокислотные последовательности в антигенсвязывающей области. Такое разнообразие аминокислотных последовательностей ограничено тремя короткими участками внутри аминоконцевых доменов тяжелых и легких цепей молекулы антитела. Домены (клубки) — это β -структуры полипептидной цепи. Их по 4 в тяжелых и по 2 в легких цепях IgG-молекулы. Аминокислотные последовательности аминоконцевых доменов называются переменными областями (V), в отличие от более консервативной константной части (C) каждой цепи. Наиболее отличающиеся участки внутри V-области называют гипервариабельными областями. Молекула антитела может быть разделена путем протеолитической обработки на два антигенсвязывающих фрагмента (Fab), содержащие переменные части тяжелых и легких цепей, и один фрагмент (Fc), содержащий только константные части тяжелых цепей, которые сходны у всех антител одного субтипа.

Сигналом к пролиферации и синтезу антител покоящимися В-клетками служит связывание антигена мембранными формами антител, экспрессированными на В-клеточной поверхности (антигенными рецепторами). Гипервариабельные области иммуноглобулиновых молекул, продуцируемых разными В-клетками, различаются. Уникальные детерминанты гипервариабельных областей иммуноглобулина являются идиотопами. Совокупность идиотопов на молекуле антитела составляет ее идиотип. Во время иммунного ответа на антиген продуцируются антиидиотипические антитела, специфичные для отвечающих лимфоцитов. Антиидиотипические антитела, связывающиеся с поверхностными иммуноглобулинами отвечающих лимфоцитов, могут регулировать величину иммунного ответа. Связывание антигена запускает эффекторные функции антитела.

Ряд агентов (токсины, лекарства, вирусы, бактерии и др.) способны инициировать клеточное повреждение, связываясь со специфическими для них клеточными рецепторами. Секретируемые антитела могут стерически препятствовать этому взаимодействию путем связывания антигенных детерминант на агенте (реже на клеточном рецепторе), тем самым нейтрализуя токсический или инфекционный процесс. Это действие может быть обусловлено антителами любого изотипа.

Комплексы антигена с антителом (классы IgM или IgG) активируют систему комплемента, которая опосредует многие цитолитические и воспалительные эффекты гуморального иммунитета. Если молекулы IgG связываются с антигенными частицами и покрывают их (опсонизация), такие частицы более эффективно фагоцитируются, так как связанные с частицами IgG распознаются Fc-рецептором для IgG, расположенным на поверхностной мембране фагоцитирующей клетки. Кроме того, антитела, связываясь с клетками-мишенями, могут участвовать в **антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ)**. АЗКЦ возможна только в том случае, когда клетка-мишень предварительно обработана антителами (см. ниже).

Антитела класса IgA играют ключевую роль в иммунитете слизистых оболочек, поскольку могут избирательно транспортироваться через их барьеры в полости органов, ограниченных слизистыми. У здорового индивидуума IgA синтезируются в большем количестве, чем иммуноглобулины других изотипов, но поскольку они эффективно транспортируются в полости, ограниченные слизистыми, в сыворотке крови их уровень составляет менее 25%. Антитела этого изотипа связываются с рецепторами для Fc-фрагмента IgA (секреторный компонент) на эпителиальных клетках, транспортируются через клетки и попадают в полость, ограниченную слизистой оболочкой.

Антитела изотипа IgE опосредуют гиперчувствительность немедленного типа.

Плоды и новорожденные млекопитающих часто способны поддерживать эффективный иммунный ответ против микробов и вирусов благодаря тому, что материнские антитела класса IgG транспортируются через плаценту и попадают в циркуляторное русло плода. Материнские антитела этого класса могут также специфически захватываться из кишечника новорожденного после попадания туда с молоком. Секретированные в молоко материнские IgA нейтрализуют патогенные микроорганизмы в кишечнике новорожденного.

Помимо эффекторных функций, заключающихся в биосинтезе антител, В-клетки выполняют и другие важные иммунные функции. Они способны представлять антиген, распознавать аллоантигены, продуцировать интерлейкин-1 (ИЛ-1), усиливать гуморальный иммунный ответ и пролиферацию Т-клеток, а также супрессировать антителообразование (Петров Р.В., Хаитов Р.М., 1976; Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 1988; Abbas K. и соавт., 1994).

На поверхностной мембране В-лимфоцитов, помимо общих с Т-лимфоцитами антигенов, имеются антигены, специфические только для В-клеток. Так, использование моноклональных антител к

CD19 или CD20 (CD — кластеры дифференцировки — антигенные маркеры в соответствии с международной классификацией) позволяет выявлять этот тип клеток. Кроме того, на поверхности В-клеток экспрессированы антигены 2-го класса главного комплекса гистосовместимости (ГКГС, или HLA-DR у человека).

В-лимфоциты рециркулируют в крови и лимфе, но большая часть (до 80%) скапливается в лимфоидных органах и межтканевых пространствах. В периферической крови взрослого человека содержится около 10% этих клеток. Количественное содержание В-лимфоцитов в периферической крови человека — достаточно стабильный показатель, который мало меняется при различных воздействиях, поэтому его изменение может служить одним из важных критериев нарушения в системе В-лимфоцитов. Недостаточность В-клеточного звена может вести к иммунодефицитным заболеваниям, а избыточная активность — к развитию аутоиммунных болезней.

1.2. Т-лимфоциты

Т-лимфоциты осуществляют клеточные реакции иммунитета (гиперчувствительности замедленного типа, трансплантационного, противоопухолевого, противовирусного иммунитета и др.). Функция Т-клеток важна в регуляции гуморального иммунитета.

Развитие Т-лимфоцитов из клеток-предшественников, мигрировавших из костного мозга, происходит в тимусе — центральном органе иммунной системы — под влиянием эпителиальных клеток и гуморальных медиаторов. Тимические гуморальные медиаторы, поступая в кровь, обеспечивают созревание Т-лимфоцитов вне тимуса. Однако уже внутри тимуса происходит формирование специализированных Т-клеток, несущих поверхностный антигенраспознающий рецептор, значительно отличающийся по структуре от антигенраспознающего В-клеточного рецептора. В тимусе происходит также разделение Т-лимфоцитов на субпопуляции — группы клеток, обладающие сходными функциями и имеющие характерные поверхностные маркеры. В основном все зрелые Т-лимфоциты экспрессируют CD2 (рецептор, способный взаимодействовать с мембранной структурой эритроцитов барана) и CD3 (антиген, присутствующий в Т-клеточном рецепторном комплексе).

Популяция Т-лимфоцитов содержит интактные и активированные клетки. Активация Т-лимфоцитов является одним из ранних этапов развития иммунного ответа, она необходима для последующих пролиферации, дифференцировки и накопления соответствующих клонов эффекторных иммунокомпетентных клеток. Распознавание антигена служит стимулом для активации Т-клеток.

Однако для специфического распознавания антигена рецепторами Т-лимфоцитов требуется восприятие чужеродного антигена в комплексе с молекулами собственного ГКГС на поверхности антигенпредставляющих клеток или клетках-мишенях.

Рецептор для комплекса белка и продуктов ГКГС, экспрессирующийся на большинстве Т-клеток (TCR), включая рестриктированные по ГКГС Т-хелперные и Т-цитолитические клетки, является гетеродимером, состоящим из двух полипептидных цепей — α и β .

Имеется структурное сходство между этими цепями TCR и иммуноглобулиновыми полипептидами. И те и другие имеют переменные (V) и константные (C) области. Экспрессия TCR на клеточной поверхности и их функция в активации Т-клеток зависят еще от 4–5 белков, нековалентно ассоциированных с α, β -гетеродимером, вместе составляющих TCR-комплекс. Из последних три — CD3-белки — состоят из γ -, δ - и ϵ -цепей. Эти цепи CD3, по-видимому, существуют как мономеры в TCR-комплексе. Каждая из цепей внеклеточно содержит один Ig-подобный домен, но поскольку никакой изменчивости или полиморфизма во внеклеточных доменах CD3-белков или их генах не найдено, предполагается, что они не вносят вклад в специфичность антигенного распознавания, а участвуют в передаче сигнала, который ведет к функциональной активации клетки. Синтез компонентов TCR-комплекса, их сборка и экспрессия на клеточной поверхности имеют место во время созревания Т-клеток в тимусе. На малой субпопуляции α, β -негативных периферических Т-клеток и незрелых тимоцитов экспрессируется γ, δ -TCR, ассоциированный с CD3. Этот тип Т-лимфоцитов в большом количестве определяется в разных эпителиальных тканях определенных видов животных. Более 50% лимфоцитов экспрессируют γ, δ -TCR в слизистых кишечника мышей и кур. Они названы **интраэпителиальными лимфоцитами**.

Кроме ключевых молекул в специфическом антигенном распознавании, каковыми являются белки TCR-комплекса, Т-клетки экспрессируют некоторые другие интегральные мембранные белки, играющие значительную роль в процессах представления антигена, — так называемые аксессуарные молекулы. Последние специфически связывают другие молекулы (лиганды) на поверхности антигенпредставляющих клеток, клеток-мишеней, клеток сосудистого эндотелия или молекулы в экстраклеточном матриксе (белки и протеогликаны). Аксессуарные молекулы практически идентичны на всех Т-клетках у всех индивидуумов, они не обладают способностью распознавать различные, переменные лиганды, такие как антигены.

Связывая специфичные к ним лиганды на поверхности других клеток, многие аксессуарные молекулы увеличивают силу адгезии

(прилипания) между Т-клеткой и антигенпредставляющей клеткой или клеткой-мишенью, вносят вклад в Т-клеточную рециркуляцию и задержку в тканях, а также могут передавать внутрь Т-клетки биохимические сигналы, обеспечивая положительную или отрицательную регуляцию их функций. Помимо этого, аксессуарные молекулы являются клеточными маркерами, облегчающими идентификацию Т-клеток.

Зрелые Т-клетки экспрессируют поверхностные гликопротеины CD4 или CD8, которые являются аксессуарными молекулами, облегчающими взаимодействие Т-клеток с антигенпредставляющими клетками или клетками-мишенями. Приблизительно 65% периферических α , β -позитивных Т-клеток экспрессируют CD4 и 35% — CD8-маркеры.

CD4 — трансмембранный гликопротеин — экспрессируется как мономер на поверхности периферических Т-лимфоцитов и тимоцитов. Он присутствует на моноцитах и макрофагах, но в меньшем количестве. Предполагаются две важные функции молекулы CD4 в активации Т-клеток: 1) является молекулой клеточной адгезии благодаря специфической **аффинности** (сродству) для молекул 2-го класса ГКГС; 2) может передавать сигналы или облегчать передачу опосредованного TCR-комплексом сигнала путем связывания молекул 2-го класса ГКГС, способствуя тем самым последующим функциям Т-клеток, ограниченных по 2-му классу ГКГС. Помимо важной физиологической роли, CD4 имеет значение для патологии, так как является рецептором для вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Субпопуляция CD4-позитивных Т-лимфоцитов включает Т-хелперы (помогающие развитию иммунных реакций) и Т-индукторы (активирующие другие типы лимфоцитов). Клетки, экспрессирующие CD4, способны осуществлять разнообразные регуляторные функции.

Эти клетки запускают активационные процессы в клетках моноцитомакрофагального ряда, В-клетках и др., инициируя иммунную реакцию. В-лимфоциты на многие антигены, обозначаемые как тимусзависимые, могут развивать адекватный иммунный ответ только с помощью Т-хелперов. Т-индукторы сходны по многим характеристикам с Т-хелперами, но активируют другие типы клеток (Т-супрессоры).

Т-хелперы продуцируют большое число растворимых факторов, называемых цитокинами или — применительно к лимфоцитам — лимфокинами (ИЛ-2, γ -ИФН и др.), которые оказывают воздействие на другие клетки (В-клетки, макрофаги, Т-киллеры, Т-супрессоры, естественные киллеры и др.). Т-хелперы подразделяют на две субпопуляции (Th1 и Th2), синтезирующие разные наборы цитокинов,

определяющие характер иммунного ответа. Цитокины, продуцируемые Th1-клетками (ИЛ-2, γ -ИФН, β -ФНО, ИЛ-3 и др.), регулируют развитие клеточного иммунитета, продуцируемые Th2-клетками (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13) — гуморального.

В общем числе лимфоцитов периферической крови человека клетки с фенотипом Т-хелперов/индукторов составляют $45 \pm 10\%$. Процент CD4⁺-клеток с возрастом увеличивается с 40 у новорожденных до 48 у взрослых, тогда как их абсолютное содержание снижается в связи с уменьшением количества лимфоцитов на единицу объема крови. Клетки CD4⁺ могут экспрессировать одновременно CD45Ra — маркер “девственных” (не встречавшихся с антигеном) клеток. Наиболее высок процент подобных клеток у новорожденных (около 90), у взрослых он меньше (40), но увеличивается процент клеток, потерявших CD45Ra-маркер и ставших CD45Ro⁺ (клетками памяти) — клетками, способными стимулировать продукцию иммуноглобулинов в В-клетках. Клетки памяти могут экспрессировать рецептор для ИЛ-2 (CD25).

Другая аксессуарная молекула — CD8 — состоит из дисульфид-связанного гетеродимера двух гликопротеинов — CD8 α - и β -цепей или гомодимера CD8 α -цепей. На Т-клетках в тимусе CD8 α может ассоциироваться с неполимерной CD1-молекулой, подобной молекулам 1-го класса ГКГС. Предполагается, что CD8, как и CD4, выполняет две основные роли: 1) является молекулой клеточной адгезии, связываясь с неполимерным иммуноглобулиноподобным α_3 -доменом молекул 1-го класса ГКГС, стабилизируя взаимодействие ограниченных по 1-му классу ГКГС Т-клеток с клетками-мишенями, которые несут антиген, ассоциированный с белками 1-го класса ГКГС; 2) может передавать сигналы или способствовать переносу TCR: CD3-опосредованного сигнала на связанные молекулы 1-го класса ГКГС с последующим развитием функциональных ответов Т-лимфоцитов, ограниченных по 1-му классу ГКГС. CD8 играет также существенную роль во внутритимусном развитии зрелых Т-клеток, ограниченных по 1-му классу ГКГС.

CD8-позитивная субпопуляция Т-лимфоцитов состоит из **Т-супрессоров** (угнетающих иммунный ответ) и **Т-цитотоксических клеток** (выполняющих эффекторную, киллерную функцию). Негативную регуляцию иммунного ответа осуществляют Т-супрессоры (клетки CD8⁺), угнетающие продукцию антител, цитотоксические и другие реакции. Они способны останавливать развитие клона антителопродуцентов, блокировать выработку антител к собственным антигенным структурам **аутоантител**, обеспечивать развитие толерантности. Т-лимфоциты-супрессоры составляют в периферической крови $28 \pm 8\%$ от общего числа лимфоцитов.

Т-цитотоксические клетки ($CD8^+$) являются эффекторной субпопуляцией. Они обладают способностью специфически разрушать чужеродные клетки, опухолевые клетки или клетки, пораженные вирусами. Необходимым условием возникновения этой способности является предварительный контакт с антигеном (сенсibilизация) с последующим развитием в сенсibilизированные Т-киллеры, которые при взаимодействии с клеткой-мишенью (имеющей на поверхности антиген, вызвавший сенсibilизацию) лизируют ее, выделяя цитолитические факторы, нарушающие цельность клеточной мембраны.

В периферической крови человека цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) присутствуют в небольшом количестве. Они локализуются в основном в периферических органах и тканях иммунной системы, в местах развития реакций клеточного иммунитета. Поэтому при выявлении в периферической крови Т-лимфоцитов с маркером $CD8$ их относят к субпопуляции Т-супрессоров. Однако обнаруженные в периферической крови $CD8^+$ -лимфоциты, одновременно экспрессирующие $CD57$, могут быть отнесены к ЦТЛ.

На Т-клеточную активацию и/или взаимодействие Т-клеток с другими клетками могут влиять и некоторые другие Т-клеточные интегральные мембранные белки. Роль этих аксессуарных молекул в вызванной антигеном активации Т-клеток не до конца понятна, в некоторых случаях неизвестны лиганды, с которыми они связываются. Тем не менее естественные лиганды или антитела, связывающиеся с этими белками, оказывают выраженное влияние на Т-клетки, что подтверждает возможность этих Т-клеточных поверхностных молекул выполнять важные физиологические функции.

Т-клеточные интегринны — семейство гетеродимерных белков на лейкоцитах — известны как молекулы адгезии, но могут выполнять и сигнальные функции. $LFA-1$ — антигены, ассоциированные с лимфоцитарной функцией ($CD11a$ и $CD18$ — β_2 -интегринны), экспрессируются на 90% тимоцитов, зрелых Т-клетках, В-клетках, гранулоцитах и моноцитах. Одним из специфических лигандов для $LFA-1$ является молекула межклеточной адгезии-1 ($ICAM-1$) — интегральный мембранный гликопротеин, который содержит 5 экстраклеточных иммуноглобулиноподобных доменов. $ICAM-1$ экспрессируется на многих гематопозитических и негематопозитических клетках, включая В- и Т-клетки, фибробласты, эндотелиальные клетки, кератиноциты. Уровень экспрессии $ICAM-1$ регулируется различными цитокинами.

Идентифицированы и другие связывающие $LFA-1$ молекулы ($ICAM-2$, $ICAM-3$). Поздняя активационная молекула (VLA), или β_1 -интегрин, экспрессируется на покоящихся Т-клетках. При активации Т-лимфоцитов количество $VLA-4$, $VLA-5$, $VLA-6$ и их аффин-

ность для специфических лигандов увеличиваются. VLA-4 опосредует связывание Т-лимфоцитов с эндотелием в местах воспаления, взаимодействуя с белком, названным молекулой адгезии к сосудистым клеткам (VCAM-1), которая экспрессируется на активированном эндотелии. VLA-4 может регулировать движение лимфоцитов из кровеносных сосудов к очагам воспаления. Помимо этого, Т-клеточные VLA-молекулы связываются с лигандами экстраклеточного матрикса (VLA-4 и VLA-5 с фибронектином, VLA-6 с ламинином), что может быть важным для удержания Т-клеток в тканях.

Молекула CD28 играет важную роль в Т-клеточных активационных ответах, гомологичная молекула CTLA-4 экспрессируется на активированных Т-клетках. Общим лигандом для обеих молекул является молекула B7, экспрессирующаяся конститутивно на дендритных клетках, а при индукции — на В-клетках и моноцитах/макрофагах.

Белок CD2 (LFA-2, рецептор для эритроцитов барана) — гликопротеин, экспрессирующийся более чем на 90% Т-клеток и 50–70% тимоцитов. CD2 присутствует также на НК. Он функционирует как молекула межклеточной адгезии. Лигандом для CD2 является структурно сходная молекула (LFA-3, CD58). LFA-3 экспрессируется на многих гематопоэтических и негематопоэтических клетках. Его гомолог присутствует на эритроцитах барана. Помимо выполнения адгезивной функции, CD2 участвует в передаче сигналов.

CD45 представляет собой группу интегральных мембранных гликопротеинов, экспрессирующихся на лейкоцитах (Т- и В-лимфоцитах, мононуклеарных фагоцитах, полиморфно-ядерных лейкоцитах). Изоформы белков CD45, экспрессирующиеся на ограниченных группах клеток, обозначаются как CD45R. Экспрессия CD45R регулируется в процессе созревания и активации Т-клеток. Так, на “девственных” Т-клетках определяются белки CD45Ra, а на Т-клетках памяти — CD45Ro. Большой цитоплазматический домен CD45 обладает тирозинфосфатазной активностью, что важно в регуляции различных активационных путей, включающих тирозинкиназную активность.

Белок CD5 экспрессируется на всех зрелых Т-клетках, тимоцитах и субпопуляции В-клеток. В-клеточная специфичная молекула CD72 является естественным лигандом для CD5. Антитела к CD5 могут увеличивать TCR-опосредованную активацию Т-клеток.

Вышеперечисленные мембранные белки участвуют в антигенном распознавании Т-клетками, следствием чего является генерация их биологических ответов: 1) пролиферация Т-клеток, распознавших антиген, первично опосредуемая путем аутокринного роста, в

котором отвечающие Т-клетки секретируют собственные способствующие росту цитокины (ИЛ-2, ИЛ-4) и экспрессируют поверхностные рецепторы для них; 2) эффекторные функции Т-клеток, инициированные распознаванием антигена, — развитие активностей, способствующих поддержанию полезного иммунного ответа на чужеродный антиген (секреция $CD4^+$ Т-лимфоцитами цитокинов, действующих на Т-лимфоциты и другие клетки, генерация $CD8^+$ -цитолитических Т-клеток).

Т-клеточная активация — серия клеточных событий, составляющая ответ Т-клеток на белковый антиген плюс белки ГКГС. Наиболее ранними событиями в этом каскаде являются активация тирозинкиназы, разрушение мембранных фосфолипидов, повышение активности протеинкиназы С и увеличение количества кальция в цитоплазме. Связывание комплекса антиген — белки ГКГС с TCR-комплексом генерирует внутриклеточные сигналы, которые увеличивают транскрипцию некоторых генов, репрессированных в нестимулированных Т-клетках, что в свою очередь ведет к продукции белков, существенных для митоза и функционирования Т-клеток (новые молекулы клеточной поверхности, секреция цитокинов, цитотоксические эффекты).

В клинических исследованиях чаще всего используются такие активационные маркеры, экспрессирующиеся на Т-лимфоцитах, как $CD38$; антигены 2-го класса ГКГС (HLA-DR), рецепторы для ИЛ-2 ($CD25$) и трансферрина ($CD71$). У новорожденных детей большинство $CD8^+$ -лимфоцитов экспрессируют маркер $CD38$, у взрослых людей только 46% $CD8^+$ -лимфоцитов имеют его. HLA-DR экспрессируется на меньшем количестве клеток и у новорожденных детей (14%), и у взрослых (22%).

Активационная фаза специфического иммунного ответа опосредуется рядом цитокинов. Цитокины, синтезируемые лейкоцитами и действующие на другие лейкоциты, называются интерлейкинами (ИЛ). Большинство цитокинов в специфическом иммунном ответе продуцируются активированными Т-лимфоцитами, они имеют общее название “лимфокины”. Некоторые из них регулируют рост и дифференцировку лимфоцитов и опосредуют активационную фазу иммунного ответа (ИЛ-2, ИЛ-4, трансформирующий ростовой фактор).

Цитокином, ответственным за переход Т-лимфоцитов из G_1 - в S-фазу клеточного цикла, является ИЛ-2, первоначально названный Т-клеточным ростовым фактором. ИЛ-2 продуцируется в основном $CD4^+$ -Т-клетками, в гораздо меньшей степени $CD8^+$ -Т-клетками. ИЛ-2 может действовать на клетку, которая его произвела, т. е. функционировать как аутокринный фактор, а также на

другие Т-клетки ($CD4^+$, $CD8^+$) и функционировать как паракринный ростовой фактор. На протяжении физиологического иммунного ответа ИЛ-2 не циркулирует в крови, т. е. не является эндокринным ростовым фактором. Синтез ИЛ-2 временный, с ранним пиком секреции (около 4 часов после активации Т-клеток). ИЛ-2 стимулирует рост НК и увеличивает их цитотоксическую активность, продуцируя лимфокинактивированные киллерные клетки (ЛАК). ИЛ-2 действует на В-лимфоциты в качестве ростового фактора и стимулирует синтез антител.

ИЛ-4 первоначально был идентифицирован как цитокин, продуцируемый Т-хелперными клетками, который стимулировал пролиферацию мышинных В-клеток и увеличивал экспрессию молекул 2-го класса ГКГС. В настоящее время считается, что главной функцией ИЛ-4 является регуляция аллергических реакций. ИЛ-4 продуцируется $CD4^+$ -Т-клетками, его продукция является маркером субпопуляции Th1-клеток. ИЛ-4 необходим для продукции Ig E, он стимулирует переключение В-клеток на синтез этого изотипа тяжелой цепи, угнетает активацию макрофагов, способствует росту и дифференцировке Т-клеток, в частности Th2, стимулирует экспрессию определенных молекул адгезии (VCAM-1) на эндотелиальных клетках, является ростовым фактором для тучных клеток.

Потенциально важный цитокин — негативный регулятор иммунного ответа **трансформирующий ростовой фактор** ($TGF-\beta$), являющийся антагонистом многих ответов лимфоцитов. $TGF-\beta$ угнетает Т-клеточную пролиферацию в ответ на поликлональные митогены или в смешанной лейкоцитарной реакции, активацию макрофагов, а также подавляет созревание ЦТЛ.

Ряд цитокинов, продуцируемых антигенактивированными Т-клетками, играют ключевую роль в эффекторной фазе иммунного ответа, активируя функции неспецифических эффекторных клеток.

Интерферон- γ (ИФН- γ), или ИФН 2-го типа, продуцируется $CD4^+$ - и $CD8^+$ -Т-клетками, а также НК. Транскрипция инициируется антигенной активацией и увеличивается под влиянием ИЛ-2 и ИЛ-12. ИФН- γ активирует микробицидное и тумороцидное действие макрофагов, увеличивает экспрессию белков 1-го и 2-го классов ГКГС, способствует дифференцировке Т- и В-лимфоцитов, активирует нейтрофилы, стимулирует цитолитическую активность НК, активирует эндотелиальные клетки сосудов, способствуя адгезии $CD4^+$ -Т-лимфоцитов.

Активированные Т-лимфоциты продуцируют **лимфотоксин**, не обнаруживаемый в циркуляции и действующий как локальный паракринный фактор. Лимфотоксин является активатором нейтрофилов, регулирует острые воспалительные реакции, его действие

усиливается под влиянием ИФН- γ . Кроме того, лимфотоксин активирует эндотелиальные клетки сосудов, увеличивает адгезию лейкоцитов, продукцию цитокинов и морфологические изменения, облегчающие выход лейкоцитов из сосудов.

Цитокин ИЛ-10 продуцируется Th2-субпопуляцией CD4⁺-Т-клеток, некоторыми активированными В-клетками, активированными макрофагами и кератиноцитами. Он угнетает продукцию цитокинов макрофагами и аксессуарную функцию макрофагов в Т-клеточной активации. Последнее обусловлено сниженной экспрессией молекул 2-го класса ГКГС и некоторых костимуляторов (например, В7). Однако ИЛ-10 оказывает стимулирующее действие на В-клетки, так как может быть фактором переключения их на продукцию IgG₄.

Продуцируемый Th2-субпопуляцией CD4⁺-Т-клеток и активированными тучными клетками ИЛ-5 стимулирует рост и дифференцировку эозинофилов и повышает способность зрелых эозинофилов убивать гельминтов. ИЛ-5 действует также на зрелые В-клетки, увеличивая синтез иммуноглобулинов, особенно IgA.

ИЛ-12 — важный регулятор клеточного иммунитета — продуцируется клетками многих типов, включая Т- и В-лимфоциты, НК и моноциты. Этот цитокин относится к наиболее важным стимуляторам НК, так как, с одной стороны, является ростовым фактором для них, с другой — увеличивает их цитолитическую активность. ИЛ-12 индуцирует транскрипцию ИФН- γ у НК, стимулирует дифференцировку “девственных” CD4⁺-Т-клеток в Th1-субпопуляцию, а CD8⁺-Т-клеток — в зрелые функционально активные ЦТЛ.

1.3. Естественные цитотоксические клетки

Отдельную популяцию лимфоидных клеток представляют естественные клетки-киллеры (НК), обладающие спонтанной цитотоксической активностью в отношении широкого спектра клеток-мишеней опухолевого происхождения, некоторых нормальных клеток и клеток, инфицированных вирусами. Помимо высокой цитотоксической активности, эти клетки обладают способностью продуцировать целый ряд цитокинов. Многочисленные исследования, проводившиеся с середины 70-х годов, показали, что НК выполняют в организме важную роль, обеспечивая первый уровень защиты от опухолевых клеток и внутриклеточных инфекций, до формирования иммунных механизмов.

НК относят к клеткам, осуществляющим иммунный надзор за цитодифференцировкой. Аргументом в пользу этого послужила их способность распознавать антигены собственного организма и проявлять цитотоксическую активность в отношении пролиферирую-

щих взрослых и эмбриональных клеток (Фель В.Я., 1977; Малыгин А.М., 1985; Ванько Л.В., 1986; Claesson M., Olsson L., 1980).

НК у человека имеют морфологические характеристики больших лимфоцитов с азурофильными гранулами в цитоплазме; они выделяются центрифугированием на градиенте перколла в отдельную фракцию клеток, обладающую более высокой цитотоксической активностью, чем исходная популяция (Timonen T. и соавт., 1979). Ранее нами совместно с В. П. Черниковым и В. А. Шахламовым (1982) проводилось электронно-микроскопическое изучение морфологии клеток крови человека, обладающих естественной цитотоксической активностью, и процесса их взаимодействия с клетками-мишенями, чувствительными к НК. Типичные клетки-эффекторы представляли собой лимфоциты с относительно большой цитоплазмой, в которой часто можно было видеть достаточно развитый пластинчатый комплекс, довольно большое число крупных митохондрий, разной величины везикулы и электронно-плотные структуры и изредка изолированные профили зернистой цитоплазматической сети (Шахламов В.А. и соавт., 1982). Сразу после образования контактов с клетками-мишенями строгой ориентации пластинчатого комплекса относительно зоны контакта не отмечалось, но после инкубации клеток при 37°C в течение 30 мин комплекс, Гольджи чаще можно было видеть вблизи зоны контакта. В клетках-мишенях к этому времени наблюдались усиленная везикуляция цитоплазмы, пузыреобразование и кольцевидные дефекты плазматической мембраны как в месте контакта с клеткой-эффектором, так и вне его. После 1,5-часовой инкубации в ряде клеток-мишеней, находившихся в контакте с эффекторами, происходили значительные изменения структуры цитоплазмы, отек клетки и ее органелл, разрушение плазмолеммы, ДНК-фрагментация.

Возможно, НК являются филогенетически примитивными ЦТЛ, лишенными специфического Т-клеточного рецептора для распознавания антигена (TCR). Убивание ими клеток, инфицированных вирусами, неспецифично для вирусных антигенных детерминант и не ограничено молекулами, кодируемыми генами ГКГС. По фенотипу поверхностных структур НК не относятся ни к Т-, ни к В-клеткам. Однако на их поверхности может обнаруживаться CD8-маркер, но в значительно меньших количествах, чем на Т-лимфоцитах. НК не проходят фазы тимусного созревания и количество их может быть увеличено у бестимусных животных. Они не экспрессируют CD3, но экспрессируют CD2-молекулы и низкоаффинный рецептор для Fc-части IgG (CD16) и могут быть индуцированы к пролиферации и секреции цитокинов связыванием антител с этими молекулами. НК-клетки экспрессируют передающие сигнал β - и γ -субъединицы рецептора для ИЛ-2.

НК могут быть активированы обработкой α -, β -, γ -ИФН, ИЛ-12, ФНО и ИЛ-2, усиливающей их способность лизировать клетки-мишени. Они могут приобретать дополнительную специфичность с помощью опосредованного CD16-молекулами распознавания клеток-мишеней, покрытых IgG-антителами. В этом случае НК являются эффекторами антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ). НК синтезируют фактор некроза опухоли (ФНО), секретируют γ -ИФН, особенно в ответ на ИЛ-2 и ИЛ-12.

В периферической крови у здоровых людей содержание НК составляет приблизительно 15%. Однако только количественный показатель недостаточен для оценки этих клеток — необходимо также определение их функциональной активности в тесте цитотоксичности против используемых для этой цели чувствительных к ним клеток-мишеней.

Снижение активности НК выявлено у больных со злокачественными новообразованиями (рак молочной железы, кишечника, легкого, лейкоз и др.), причем степень угнетения естественной цитотоксической активности зависит от распространенности процесса. Обнаружено снижение активности НК при многих аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, рассеянный склероз, неспецифический язвенный колит и др.), вирусных инфекциях, вызванных вирусами иммунодефицита человека, цитомегалии, простого герпеса, Эпштейна-Барр и др. При некоторых аутоиммунных заболеваниях (например, бронхиальной астме) активность НК повышается. Угнетение ее активности имеет место при иммуносупрессивной и радиотерапии.

1.4. Клетки мононуклеарной фагоцитарной системы

Циркулирующие в крови моноциты и локализованные в тканях макрофаги, составляющие мононуклеарную фагоцитарную систему (МФС), играют критическую роль как в естественном, так и в специфическом, приобретенном иммунитете.

В естественном иммунитете мононуклеарные фагоциты выполняют следующие функции: фагоцитоз чужеродных частиц (микроорганизмы, макромолекулы) и собственных тканей (поврежденные или мертвые клетки, стареющие эритроциты и т.п.); разрушение фагоцитированных частиц лизосомальными ферментами; секреция ферментов, реакционноспособных метаболитов кислорода, медиаторов липидного происхождения, таких как простагландины, которые могут убивать микробы и контролировать распространение инфекции; синтез ИФН; продукция цитокинов и хемотаксических

факторов (хемокинов), рекрутирующих другие клетки и ответственных за многие системные эффекты воспаления; продукция ростовых факторов для миелоидных предшественников, фибробластов и сосудистого эндотелия, которые способствуют восстановлению поврежденных тканей.

В специфическом иммунном ответе мононуклеарные фагоциты выполняют роль как аксессуарных, так и эффекторных клеток. Они участвуют в формировании гуморального и клеточного иммунитета, осуществляя следующие функции: 1) фагоцитоз (поглощение и переваривание чужеродного корпускулярного материала); 2) представление на поверхностной мембране обработанного антигена Т-лимфоцитам и экспрессия белков, способствующих Т-клеточной активации; 3) синтез и секреция биологически активных продуктов (компоненты комплемента, монокины, факторы, стимулирующие пролиферацию лимфоцитов, и др.). Наиболее высокой бактерицидной, противоопухолевой и секреторной активностью обладают активированные макрофаги.

Важную роль играют мононуклеарные фагоциты в регуляции иммунных реакций, особенно деятельности Т- и В-лимфоцитов (Сидорович И.Г., Новиков В.И., 1988). Установлено, что популяция этих клеток неоднородна. В нее входят различные субпопуляции клеток с определенным распределением в тканях, которые и несут разные функциональные нагрузки.

Клетки МФС имеют костномозговое происхождение. Первый клеточный тип, появляющийся в периферической крови, — моноцит, имеющий диаметр 10–15 мкм, бобовидное ядро, тонкую гранулярную цитоплазму, фагоцитарные вакуоли и цитоскелетные нити. Оседая в тканях, моноциты созревают и превращаются в макрофаги. Макрофаги могут быть активированы различными стимулами и способны приобретать разные формы. Макрофаги с обильной цитоплазмой, напоминающие эпителиальные клетки кожи, называются эпителиоидными клетками, слившиеся в поликарионы — многоядерными гигантскими клетками.

МФС представлена клетками, локализующимися в костном мозге (стволовые клетки, предшественники моноцитов, моноциты, макрофаги), циркулирующими в крови моноцитами и находящимися в тканях и серозных полостях зрелыми макрофагами. Зрелые макрофаги могут быть резидентными (способные размножаться в тканях, долгоживущие, выполняющие функции антигенраспознающих и антигенпредставляющих клеток) и циркулирующими (дифференцирующиеся на месте из циркулирующих моноцитов, короткоживущие клетки). Макрофаги обнаруживаются во всех органах и в соединительной ткани. Их название определяется местом специфической локализации: макрофаги в центральной нервной системе —

“микроглия”, в сосудистых синусоидах печени — “купферовские клетки”, в легочных воздушных путях — “альвеолярные макрофаги”, многоядерные фагоциты в костях — “остеокласты”.

Макрофаги можно разделить на субпопуляции по плотности, активности ферментных систем, фенотипу и функции. МФС выполняет многообразные функции: стимуляция, супрессия, цитотоксическое действие, представление антигена, фагоцитоз.

Супрессорные макрофаги оказывают ингибирующее влияние на клеточные реакции иммунитета, подавляя выработку медиаторов или эффекторных функций Т-лимфоцитов (пролиферацию клеток, вызванную аллоантигенной стимуляцией, реакции трансплантат против хозяина и гиперчувствительность замедленного типа, цитотоксическую реакцию Т-лимфоцитов и естественную цитотоксическую активность). Супрессорное воздействие макрофагов опосредовано простагландинами или супрессорными факторами. Макрофаги-супрессоры реакций гуморального иммунитета угнетают синтез антител и образование антителопродуцирующих клеток.

Хелперные клетки МФС участвуют в регуляции реакций клеточного и гуморального иммунитета. Они стимулируют пролиферативный ответ Т-лимфоцитов на митогены и антигены, цитотоксические Т-клеточные реакции, естественную цитотоксическую активность НК и выработку медиаторов Т-клетками. Хелперные макрофаги усиливают реакции трансплантат против хозяина и гиперчувствительность замедленного типа. Макрофаги проявляют хелперную активность за счет прямого клеточного контакта или посредством вырабатываемых растворимых медиаторов.

Существуют субпопуляции клеток МФС, в активированном состоянии способные проявлять естественную цитотоксическую или цитолитическую активность. Цитолитические макрофаги проявляют цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеток-мишеней и ряда клеток другой природы (например, ксеногенных эритроцитов), продуцируя растворимый цитотоксический фактор.

Функция фагоцитоза реализуется клетками разных субпопуляций МФС, которые могут играть противоположную роль в иммунном ответе. Антигенпредставляющие клетки принимают активное участие в реакциях и клеточного, и гуморального иммунитета. Эти клетки несут на своей поверхности антигены 2-го класса ГКГС, которые важны для распознавания аутологичными лимфоцитами клеток, представляющих антигены. Предполагается, что субпопуляция антигенпредставляющих клеток относится к резидентным макрофагам.

Система мононуклеарных фагоцитов находится под контролем нейроэндокринной регуляции, на нее влияют также Т- и В-лимфоциты. При изменении физиологических условий клетки МФС

вырабатывают медиаторы, способные стимулировать пролиферацию различных ростков кроветворения, оказывать регулирующее влияние на функции Т- и В-лимфоцитов.

Одним из ключевых факторов иммунных реакций организма является продуцируемый макрофагами ИЛ-1, способный индуцировать широкий спектр биологических изменений в разных клеточных популяциях (активация лимфоцитов, модуляция экспрессии белков острой фазы, изменение метаболических параметров, индукция лихорадки). ИЛ-1 активирует Т-клетки, стимулируя их к продукции ИЛ-2, и индуцирует экспрессию рецепторов для ИЛ-2. Индуцируя предшественников В-клеток, он стимулирует дифференцировку В-клеток и усиливает пролиферацию и секрецию иммуноглобулинов В-клетками (Oppenheim J. и соавт., 1989).

Однако в настоящее время основная роль ИЛ-1 отводится как медиатору воспалительного ответа хозяина в естественном иммунитете. ИЛ-1 продуцируется активированными мононуклеарными фагоцитами в ответ на бактериальные продукты типа липополисахаридов, цитокины (ФНО или сам ИЛ-1) макрофагального происхождения и на контакт с CD4⁺-Т-клетками. Известны две формы ИЛ-1: ИЛ1- α и ИЛ1- β . В крови выявляется в основном вторая форма.

ИЛ-1 играет определенную роль в гемостазе, воздействуя на эндотелиальные клетки, индуцируя прокоагулянтную и снижая антикоагулянтную активность, регулируя сосудистую проницаемость и миграцию лейкоцитов в ткани (Nawroth P. и соавт., 1986). Он стимулирует гипоталамус к продукции кортикотропного релизинг-фактора, усиливающего секрецию адренокортикотропного гормона гипофизом, который в свою очередь побуждает надпочечники продуцировать кортикостероиды. Глюкокортикоиды способны регулировать экспрессию рецепторов для ИЛ-1 на различных типах клеток.

Обладея чрезвычайно широким спектром биологической активности, ИЛ-1 является одним из наиболее универсальных регуляторов иммунитета и может играть определенную роль в патогенезе различных заболеваний.

Фактор некроза опухоли (ФНО) — другой цитокин, обладающий широким спектром биологической активности (клеточная регуляция, иммунные и воспалительные свойства), которая частично совпадает со свойствами ИЛ-1 и γ -ИФН. Различают две формы — ФНО- α и ФНО- β — с почти идентичными свойствами. Продукция их может индуцироваться эндотоксином, вирусами, митогенами, другими цитокинами. ФНО оказывает цитотоксическое и регуляторное влияние, взаимодействуя со специфическими рецепторами на клеточной поверхности различных нормальных и опухолевых клеток, влияет на клетки, участвующие в иммунных реакциях и

воспалении (Ванько Л.В., Сухих Г.Т., 1993). Аффинность ФНО для его рецепторов чрезвычайно низка, но поскольку ФНО синтезируется в очень больших количествах, то может легко насыщать свои рецепторы. Рецепторы для ФНО имеются на клетках почти всех типов. Активированные клетки сбрасывают рецепторы со своей поверхности; такие растворимые рецепторы могут служить конкурентными ингибиторами для рецепторов, экспрессированных на поверхностной мембране клеток.

В низких концентрациях (около 10^{-9}) ФНО действует локально как паракринный и аутокринный регулятор лейкоцитов и эндотелиальных клеток: 1) индуцирует (побуждает) эндотелиальные клетки сосудов к экспрессии новых поверхностных рецепторов (молекулы адгезии), которые способствуют прилипанию лейкоцитов к эндотелию, что вызывает аккумуляцию лейкоцитов в очаге воспаления; 2) активирует способность лейкоцитов убивать микробы; 3) стимулирует мононуклеарные фагоциты и другие типы клеток продуцировать цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, сам ФНО и хемокины); 4) оказывает интерфероподобное защитное действие в отношении вирусов и увеличивает экспрессию молекул 1-го класса ГКГС, способствуя опосредованному ЦТЛ лизису инфицированных вирусами клеток.

При активации Т-клеток на их поверхности индуцируются рецепторы к ФНО, что увеличивает зависимую от ИЛ-2 пролиферацию Т-лимфоцитов и продукцию ими γ -ИФН. В качестве костимулятора ФНО может контролировать В-клеточную пролиферацию и секрецию иммуноглобулинов. ФНО участвует в патогенезе многих инфекционных заболеваний. Избыточная продукция его играет центральную роль в развитии эндотоксического шока (Cerami A., Beutler B., 1988). Подобно ИЛ-1, ФНО стимулирует эндотелиальные клетки к продукции простагландинов (ПГ), ИЛ-6 и прокоагулянтного фактора (тканевой фактор III), обладающего способностью вызывать каскадный процесс свертывания крови. В высоких концентрациях ФНО хемотаксичен для нейтрофилов, активирует кислородный взрыв и дегрануляцию этих клеток, может увеличивать продукцию моноцитами других медиаторов воспаления (ПГ, ИЛ-6).

При синтезе и секреции больших количеств ФНО и при поступлении цитокина в кровяное русло он начинает действовать как эндокринный гормон. Физиологическим ответом ФНО на инфекцию являются: 1) пирогенное действие (увеличение синтеза ПГ цитокинстимулированными клетками гипоталамуса); 2) запуск секреции ИЛ-1 и ИЛ-6; 3) увеличение синтеза сывороточных белков острой фазы гепатоцитами; 4) активация коагулянтной системы; 5) угнетение деления костномозговых стволовых клеток; 6) метаболические изменения, приводящие к кахексии.

У лиц с грамотрицательным бактериальным сепсисом продуцируется большое количество ФНО. Сывороточная концентрация его временами превышает 10^{-7} М, что может вызывать сосудистый коллапс и внутрисосудистую коагуляцию клеток крови. Летальный эффект чрезвычайно высоких концентраций ФНО может быть опосредован: 1) редукцией тканевой перфузии при угнетении сокращения миокарда; 2) снижением кровяного давления и тканевой перфузии в результате снижения тонуса гладких мышц сосудов; 3) внутрисосудистым тромбозом, ведущим к снижению тканевой перфузии; 4) метаболическими нарушениями, такими как снижение концентрации глюкозы до уровней, не совместимых с жизнью. Многие биологические эффекты ФНО усиливаются γ -ИФН, что, возможно, связано со способностью последнего стимулировать увеличение количества рецепторов для ФНО.

Моноциты и макрофаги обладают способностью продуцировать значительные количества ПГЕ₂, особенно после стимуляции эндотоксином, комплексами антиген-антитело, зимозаном и др. Наиболее биологически активный из простагландинов ПГЕ₂ индуцирует дифференцировку незрелых тимоцитов, В-лимфоцитов и клеток-предшественников гемопоэза, ингибируя многие функции зрелых лейкоцитов (подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, высвобождение медиаторов воспаления, монокинов и лимфокинов из тучных клеток, нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов). ПГЕ₂ ингибирует продукцию ИЛ-2 и пролиферацию чувствительных к нему клеток, не блокируя экспрессию рецепторов для ИЛ-2 (Clark D., 1985).

Простагландины способны вызывать воспаление и подавлять его. ПГЕ₂ является активным вазодилататором, подавляет агрегацию тромбоцитов, расширяет гладкие мышцы бронхов, сокращает гладкие мышцы матки. Имеются сведения об участии ПГЕ₂ в угнетении иммунитета при стрессе, травме, ожоге, в послеродовом периоде, у больных с хроническими инфекциями и злокачественными новообразованиями.

Мононуклеарные фагоциты, а также эндотелиальные клетки сосудов, фибробласты, активированные Т-клетки могут синтезировать ИЛ-6 в ответ на ИЛ-2 и в меньшей степени на ФНО. Наиболее изученные аспекты действия ИЛ-6 — индукция в гепатоцитах синтеза некоторых белков острой фазы (фибриноген) и способность служить ростовым фактором для активированных В-клеток в поздней стадии В-клеточной дифференцировки.

Активация моноцитов митогенами, гликопротеинами бактериальной природы, интерлейкинами, γ -ИФН и др. приводит к значительному увеличению потребления клеткой кислорода и к образованию его свободнорадикальных форм, осуществляющих бактерицидную и

киллерную функции (Roux-Lombard P. и соавт., 1986; Kharazmi A. и соавт., 1988).

На поверхности клеток моноцитарно-макрофагального ряда имеются рецепторы, посредством которых они связывают антитела (Fc-рецепторы) и комплемент, интерферон, ростовые факторы, факторы, регулирующие подвижность, и др. Эти клетки экспрессируют антигены 2-го класса ГКГС (HLA-DR), что играет важную роль в представлении антигена Т-клеткам. У 80–95% циркулирующих моноцитов на поверхностной мембране экспрессированы CD11 β - и CD15-антигены, у 70–93% — CD14 (на зрелых моноцитах). CD11c присутствует на поверхности моноцитов и тканевых макрофагов.

Содержание моноцитов в периферической крови здорового человека составляет 5–10% от общего количества лейкоцитов. Данных о содержании макрофагов, широко распространенных в органах и тканях, пока нет.

1.5. Другие клетки естественной резистентности

Вспомогательные и эффекторные функции могут выполнять клетки, прямо не относящиеся к иммунной системе. Такими клетками являются в первую очередь **полиморфно-ядерные лейкоциты (ПЯЛ)**. Их называют также гранулоцитами, так как они содержат в цитоплазме большое количество гранул. ПЯЛ могут быть стимулированы цитокинами Т-клеточного происхождения и способны фагоцитировать опсонизированные частицы, участвуя таким образом в эффекторной фазе специфических иммунных ответов. ПЯЛ часто относят к клеткам воспаления, поскольку они играют важную роль в воспалении и естественном иммунитете, элиминируя микробы и мертвые ткани.

ПЯЛ участвуют в естественных защитных механизмах неадаптивного иммунитета против бактерий и паразитов, фагоцитируя и/или убивая их с опсонизацией сывороточными компонентами или без нее. Эти механизмы зависят от способности ПЯЛ распознавать чужеродные частицы через специфические мембранные рецепторы для опсонизированных агентов (низкоаффинные Fc-рецепторы для агрегированных IgG) и рецепторы для комплемента. ПЯЛ мигрируют к местам активации комплемента, где и происходит их аккумуляция.

Нейтрофилы принимают активное участие в реализации острого воспаления. Они быстро отвечают на хемотаксические стимулы, фагоцитируют и разрушают чужеродные частицы, могут быть активированы цитокинами, продуцируемыми макрофагами или эндотелиальными клетками к секреции биологически активных веществ.

Секреция происходит не за счет активного белкового синтеза, а благодаря дегрануляции накопленных в цитоплазме гранул, содержащих разнообразные ферменты, в том числе гидролитические, уничтожающие микроорганизмы. Они высвобождают метаболиты арахидоновой кислоты, лизоцим, лактоферрин, генерируют активные формы кислорода.

Эозинофилы имеют значение главным образом в защите от определенных типов инфекционных агентов. Они экспрессируют рецепторы для антител Ig E и способны связывать частицы, покрытые Ig E. В частности, эти клетки эффективны в разрушении инфекционных агентов, стимулирующих продукцию Ig E (например, гельминтов). Эозинофилы скапливаются также в местах реакции гиперчувствительности немедленного типа (аллергические реакции). Они принимают участие в воспалительных реакциях, но вызываемых преимущественно паразитами. Основная функция — цитотоксическая. Активация эозинофилов, сопровождающаяся высвобождением гранул, продукцией метаболитов арахидоновой кислоты и повышением цитотоксичности, происходит через рецепторы для Ig G, Ig E, компонентов комплемента. Рост и дифференцировка эозинофилов стимулируются Т-клеточным цитокином — ИЛ-5.

Базофилы (циркулирующие) и тучные клетки (тканевые) играют главную роль при гиперчувствительности немедленного типа. Связывание Ig E с экспрессированными на поверхности этих клеток рецепторами для Ig E сопровождается высвобождением из гранул гистамина и других вазоактивных медиаторов, что приводит к расширению кровеносных сосудов, увеличению их проницаемости, отеку, сокращению гладкой мускулатуры. Базофилы способны участвовать и в аллергических реакциях гиперчувствительности замедленного типа.

Многие другие клеточные элементы (эндотелиальные клетки, фибробласты, тромбоциты, эритроциты, эпителиальные клетки) способны оказывать через продуцируемые цитокины и медиаторы регуляторное воздействие на иммунокомпетентные клетки.

1.6. Методы оценки иммунного статуса человека

Перечислим и, опуская технические детали, опишем основные принципы методов, используемых для оценки состояния иммунной системы в акушерской клинике, с тем чтобы читатель смог представить, каким образом получены обсуждаемые в настоящей работе данные. Желаящие более подробно познакомиться с этими методами и методиками могут обратиться к методическим руководствам Х. Фримеля (ред.) (1979), У. Коллинза (ред.) (1991), В. Н. Федосевой и соавт. (1993), Р. М. Хайтова и соавт. (1995) и др.

1.6.1. Фенотипическая характеристика клеток

Чтобы оценить не только относительное, но и абсолютное содержание лимфоцитов разных фенотипов, необходимо прежде всего определить два параметра: количество лейкоцитов и лимфоцитов в 1 мкл периферической крови. Для определения количества лейкоцитов обычно используют камеру для подсчета форменных элементов крови с сеткой Горяева (или сеткой другой модификации). Процент лимфоцитов и других форменных элементов белой крови вычисляют, просчитывая не менее 200 клеток в мазке крови, фиксированном метиловым спиртом и окрашенном по методу Гимзы.

Для выявления поверхностных антигенов, характерных для определенных популяций или субпопуляций лимфоцитов, используют метод розеткообразования или флюоресцентно меченные моноклональные антитела. С этой целью из образца периферической крови выделяют мононуклеарную фракцию клеток (лимфоциты и моноциты) центрифугированием на градиенте плотности фиколл-верографин ($d = 1,077 \text{ г/см}^3$). Мононуклеарные клетки, обладающие меньшей плотностью, задерживаются на границе двух сред, а остальные клеточные элементы проходят градиент и оседают на дно пробирки. Далее продолжают работать с выделенными мононуклеарными клетками.

Более двух десятилетий для количественной оценки Т-лимфоцитов человека используется метод розеткообразования с эритроцитами барана (Е), рецепторы к которым имеются на поверхности Т-лимфоцитов, поэтому последние способны связывать эритроциты барана и образовывать розетки (Е-РОК). По числу Е-РОК можно судить о количественном содержании Т-лимфоцитов в данном образце крови.

Метод розеткообразования используется также для определения количества В-лимфоцитов, но основан при этом на другом принципе — способности В-лимфоцитов присоединять иммунные комплексы к расположенным на клеточной мембране рецепторам для С3-компонента комплемента. Для этой реакции используют эритроциты быка (не образующие розеток с Т-лимфоцитами) и специфические к ним антитела IgM. В-лимфоциты присоединяют к своей поверхности эритроциты быка, покрытые специфическими антителами, образуя розетки (ЕАС-РОК). О содержании В-лимфоцитов судят по количеству ЕАС-РОК в исследуемом образце крови.

Количество В-лимфоцитов можно оценить по обнаружению иммуноглобулиновых рецепторов на их поверхности с помощью меченных флюорохромом антииммуноглобулиновых сывороток. Подсчет клеток производится с помощью флюоресцентного микроскопа.

В настоящее время для оценки гетерогенности популяций лимфоидных клеток и других клеточных элементов по экспрессируемым маркерам клеточной поверхности используют в основном моноклональные антитела, определяющие антигенные детерминанты. Обнаружение маркеров, связанных с определенными функциональными способностями клеток, дает возможность охарактеризовать фенотип клетки, свидетельствующий о ее потенциальной способности при наличии соответствующих условий выполнять определенную функцию (секретировать антитела, оказывать цитотоксическое действие, угнетать иммунный ответ и т.п.).

Клетки, связавшие меченные флюорохромами антитела, выявляют и подсчитывают с помощью флюоресцентного микроскопа или проточной цитофлюорометрии (использование лазерного анализатора и компьютерных программ). Проточная цитофлюорометрия дает возможность идентифицировать субпопуляции клеток, определить их встречаемость и получить количественные характеристики субпопуляций. В основе метода проточной цитометрии лежит измерение ряда свойств клеток в проточной системе, состоящей из специальным образом создаваемого потока жидкости, в который вводятся клетки. В этой системе можно измерить такие параметры, как флюоресценция, светорассеяние, размер клеток и др. Существуют и другие методы мечения антител (конъюгирование с ферментами, с коллоидным золотом, адсорбция на пластиковых микробусинках), которые позволяют выявлять клетки, несущие определенные антигенные маркеры, с помощью светового микроскопа.

Наличие в настоящее время широкого спектра моноклональных антител зарубежного и отечественного производства дает возможность проводить широкие исследования по изучению характера изменений субпопуляционного состава клеток при разных видах патологии.

Наиболее часто в клинике применяется, помимо определения содержания Т-, В-клеток и НК, оценка количественного содержания и соотношения регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, обладающих хелперной ($CD4^+$) и супрессорной ($CD8^+$) активностью. В последние годы начинают определять активационные маркеры Т-лимфоцитов, такие как рецептор для ИЛ-2 ($CD25$) и антигены 2-го класса ГКГС (HLA-DR). Идентификация моноцитов проводится с помощью моноклональных антител к дифференцировочному кластеру $CD14$, представленному на поверхностной мембране мононуклеарных фагоцитов человека.

1.6.2. Функциональная характеристика клеток

Большое значение для понимания характера изменений иммунной системы имеет оценка функциональной активности клеток разных типов. Главными компонентами функционирования иммунной системы являются распознавание, активация, пролиферация, дифференцировка и регуляция.

О функциональной активности иммунокомпетентных клеток обычно судят по способности лимфоцитов отвечать пролиферацией на поликлональные митогенные стимуляторы или специфический антиген.

Лимфоциты при контакте с митогеном или антигеном, к которому они сенсibilизированы, отвечают так называемой реакцией бласттрансформации (РБТЛ). Клетки увеличиваются в размерах, в них усиливается синтез РНК, ДНК и белка, появляются митозы. При морфологической идентификации таких бластов и подсчете их числа получают показатель, характеризующий иммунную реактивность лимфоцитов. Однако в наше время чаще используется метод оценки пролиферативной способности клеток по включению в ДНК радиоактивного предшественника. Суспензию выделенных из периферической крови мононуклеарных клеток культивируют *in vitro* с определенной концентрацией митогена или антигена. В момент ожидаемой наивысшей пролиферации отвечающих клеток вносят радиоактивно меченный тимидин. Включенную в ДНК пролиферирующих лимфоцитов радиоактивную метку измеряют с помощью сцинтилляционного счетчика. Показателем пролиферативной активности лимфоцитов является индекс стимуляции — отношение величины включения изотопа в стимулированную культуру к таковой контрольного образца.

В более сложном варианте культивирования лимфоцитов можно оценить функциональную активность иммунорегуляторных клеток пациента. С помощью митогенов индуцируют супрессорную или хелперную активность Т-лимфоцитов, культивируя в течение 72 ч с ФГА или 48 ч с КонА. Затем иммунорегуляторные клетки обрабатывают митомицином С, блокирующим в них синтез ДНК, и добавляют к свежeweделенным лимфоцитам здоровых доноров, пролиферативную активность которых в ответ на стимуляцию митогенами оценивают обычным способом. Супрессия или активация лимфоцитов донора в присутствии внесенных обработанных клеток свидетельствует об активности иммунорегуляторных клеток пациента.

В клинической диагностике РБТЛ используется для характеристики состояния иммунных клеток и их общей способности к реакциям (стимуляция митогенами), выявления повышенной чувстви-

тельности к чужеродным антигенам при инфекции и аллергии (стимуляция антигенами), изучения влияния различных факторов на реактивность лимфоцитов в культуре (добавление факторов в культуральную среду).

По способности лимфоцитов отвечать пролиферацией в РБТЛ на стимуляцию В-лимфоцитов бактериальным липополисахаридом оценивают функциональную активность В-клеток. Ответ на стимуляцию клеток митогеном лаконоса позволяет судить о кооперативных процессах между Т- и В-лимфоцитами. О выраженности специфической сенсибилизации организма свидетельствует пролиферативный ответ лимфоцитов на антигены.

Представление о том, что нарушение функционирования иммунокомпетентных клеток обуславливается дефектами в системе интерлейкинов, все более доминирует. Оценка продукции и рецепции различных интерлейкинов помогает установить уровни дефектов иммунной системы и по-новому подойти к иммунотерапии.

Ответ Т-лимфоцитов на митогенный или антигенный стимулы сопровождается продукцией растворимых факторов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, γ -ИФН, ФНО, гранулоцит/моноцитарный КСФ и др.). Оценка уровня растворимых факторов в супернатанте из культур лимфоцитов проводится в биотестах (влияние на чувствительные к фактору клетки в культуре) или с помощью иммуноферментного анализа.

Одним из наиболее значимых показателей функциональной активности Т-лимфоцитов является продукция ими ИЛ-2. Мононуклеарные клетки периферической крови культивируют *in vitro* с митогенной дозой фитогемагглютинаина. Через 24 ч собирают культуральную среду. Присутствие ИЛ-2 в среде выявляют по способности последней поддерживать пролиферацию клеток ИЛ-2-зависимой клеточной линии СТLL-2.

Об уровне продукции γ -ИФН судят, измеряя противовирусный эффект супернатантов из культур лимфоцитов, стимулированных митогенами или разного рода природными либо синтетическими индукторами ИФН, в культуре клеток, зараженных вирусом везикулярного стоматита.

Одной из форм иммунного ответа на аллоантигены *in vitro* является смешанная культура лимфоцитов (СКЛ) — совместное культивирование лимфоидных клеток, принадлежащих двум разным индивидуумам. Смешанные лимфоциты стимулируют друг друга благодаря различиям по антигенам гистосовместимости. Как и при РБТЛ, в смешанной культуре появляются пролиферирующие лимфобласты. С целью количественной оценки этой пролиферации лимфобласты подсчитывают на цитологических препаратах или измеряют скорость синтеза ДНК в клетках по включению

³H-тимидина. Для оценки реакции реципиента на клетки донора применяют "однонаправленную" СКЛ, в которой используют лимфоциты донора с заблокированной митомицином С репликацией ДНК. Такие лимфоциты, утратив способность к пролиферации, функционируют в качестве носителей антигенов гистосовместимости, активирующих клетки реципиента. В клинике СКЛ чаще всего используют при подборе совместимого донора для трансплантации и оценке уровня блокирующих факторов в организме беременной женщины. СКЛ может применяться для оценки распознавательной функции иммунной системы.

Появление в организме клеток с измененными структурами клеточной мембраны, что часто бывает связано с экспрессией на поверхности клетки антигенов инфекционных агентов, служит причиной цитотоксических реакций.

Естественную цитотоксическую активность моноклеарных клеток периферической крови измеряют по высвобождению ⁵¹Cr или ³H-уридина из чувствительных к НК клеток-мишеней линии К-562 в процессе совместного инкубирования в течение 4 ч при 37°C. Радиоактивность надосадочной жидкости определяют с помощью сцинтилляционного счетчика. Цитотоксическую активность выражают в процентах (индекс цитотоксичности) или литических единицах. За одну литическую единицу принимают количество лимфоцитов, необходимое для того, чтобы вызвать 50% лизис данного количества клеток-мишеней за определенный период инкубации.

Подобная методика может быть использована и для оценки антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ). Она отличается от предыдущей тем, что в качестве клеток-мишеней используют клетки, сенсibilизированные антителами к собственным поверхностным детерминантам.

Цитотоксическая активность иммунных Т-лимфоцитов (ЦТЛ) определяется в основном в экспериментальных исследованиях. Генерированные в СКЛ эффекторы инкубируют в разных соотношениях с мечеными ⁵¹Cr клетками-мишенями (ФГА-бласты донорского происхождения). Затем измеряют радиоактивность надосадочной жидкости.

Для определения функциональной активности моноцитов оценивают реакцию фагоцитоза или образование активных форм кислорода. Мишенями для фагоцитов при оценке фагоцитоза часто служат опсонизированные специфическими Ig G-антителами эритроциты барана или бактерии. Продукцию активных форм кислорода — спонтанную или индуцированную (ответ на действие зимозана или эритроцитов барана, опсонизированных комплементом) — регистрируют по уровню люминолзависимой хемилюминесценции с помощью люминометра. Генерацию кислородных радикалов изуча-

ют также с помощью светового микроскопа по красочной реакции (восстановление нитросинего тетразолия).

Функциональную активность нейтрофилов исследуют с помощью ряда относительно простых методов. Оценка этого показателя основана на способности данных клеток поглощать корпускулярные антигены (ЕА-комплекс — эритроциты быка + специфические для них антитела, бактерии). Определяют фагоцитарное число (процент нейтрофилов с фагоцитированным материалом) и фагоцитарный индекс (количество поглощенных частиц на один нейтрофил).

Активация моноцитов митогенами, гликопротеинами бактериальной природы, интерлейкинами, γ -ИФН и др. сопровождается значительным увеличением потребления клеткой кислорода и образованием свободнорадикальных форм кислорода. О функциональной активности моноцитов судят по их бактерицидной и цитотоксической активности или по секретируемым ими продуктам. Измерение продукции цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, КСФ и др.) проводят с помощью биотестов (стимуляция пролиферации тимоцитов мышей линии СЗН для ИЛ-1, цитотоксическое действие на клетки линии L-929 для ФНО) или иммуноферментного метода, выявляющего цитокин по специфическим антигенным структурам.

Представляется перспективным определение уровня ИЛ-6, рассматриваемого в качестве ключевого системного цитокина, вызывающего широкий спектр ответа организма на тканевое поражение. Он индуцирует синтез белков острой фазы, воздействует на пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток и регулирует гемопоэз. Повышенный уровень ИЛ-6 в периферической крови наблюдается при острой бактериальной и вирусной локальной инфекции, неопластических и аутоиммунных заболеваниях. Не вызывает сомнения диагностическая и прогностическая ценность для клинической практики определения ИЛ-6 в биологических жидкостях. Выявление ИЛ-6 проводится с помощью иммуноферментного метода.

1.6.3. Оценка гуморальных факторов

Определение сывороточных иммуноглобулинов, являющееся одним из первых количественных тестов при изучении состояния гуморального звена иммунитета, широко практикуется в лабораторно-диагностических подразделениях. Обычно измеряют концентрацию иммуноглобулинов трех основных классов: М, G и А.

Чаще всего для количественного определения иммуноглобулинов используют метод радиальной иммунодиффузии по Манчини, достаточно простой и не требующий дорогого оборудования. Он заключается в том, что иммуноглобулины, диффундирующие из

лунок в агар, содержащий антитела к одному из классов иммуноглобулинов, при взаимодействии с последними образуют кольца преципитации, по размеру которых судят о концентрации иммуноглобулинов данного класса. В последнее время используется также иммуоферментный метод определения концентрации иммуноглобулинов.

Существуют и другие методы оценки количественного содержания иммуноглобулинов, основанные на иммуоэлектрофорезе или иммуопреципитации (ракетный иммуоэлектрофорез, автоматическая иммуопреципитация), но в клинических лабораториях они применяются значительно реже.

С целью определения уровня специфических антител применяются реакция агглютинации антигенсенсibilизированных клеток или частиц и реакция связывания комплемента. В настоящее время чаще всего для этого используется твердофазный иммуоферментный анализ (ИФА). Это наиболее популярный метод диагностики различных вирусных, бактериальных, грибковых и паразитарных болезней человека. Принцип ИФА заключается в том, что связанный с пластиковой поверхностью антиген присоединяет находящиеся в сывороточном образце специфические антитела, которые затем выявляются антииммуноглобулиновой сывороткой или моноклональными антителами, конъюгированными с ферментом (обычно с пероксидазой или щелочной фосфатазой). Фермент дает при добавлении субстрата красочную реакцию, по интенсивности которой можно судить о количестве специфических антител при спектрофотометрическом определении. ИФА используется и для выявления антигена с помощью фиксированных специфических антител.

Часто используется непрямой вариант ИФА, при котором фиксированный в твердой фазе антиген сначала обрабатывают мечеными антителами, а затем мечеными ферментом антителами, специфическими к немеченым антителам. С помощью ИФА можно определять антитела и антигены с двумя эпитопами, он менее трудоемкий и продолжительный по сравнению с другими методами, удобен для выполнения большого числа однотипных анализов, поэтому применяется во многих клинических лабораториях.

В акушерских клиниках начинает находить применение оценка в биологических жидкостях организма (сыворотке крови, амниотической жидкости, секретах репродуктивного тракта) растворимых факторов, продуцируемых иммуокомпетентными или другими клетками. В частности, определяются интерфероны, ИЛ-1, ФНО, обладающие иммуосупрессивным эффектом белки фертильности, блокирующие факторы сыворотки. Для этой цели используются биотесты (перевиваемые клеточные культуры, СКЛ и др.), радиоиммунный анализ и прямой или непрямой варианты ИФА.

Глава 2

ИММУННЫЙ СТАТУС БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ, ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

2.1. Особенности иммунитета материнского организма при беременности

Уже более четырех десятилетий иммунологи пытаются ответить на вопрос: каким образом организму беременной женщины удается сохранять антигенно чужеродный плод? Эту способность связывают в основном с изменениями в иммунной системе матери при беременности, направленными на обеспечение иммунологически бесконфликтного развития плода, который является по сути аллотрансплантатом. Ключевым моментом в развитии нормальной беременности считается распознавание чужеродных антигенов зародыша, кодируемых генами главного (большого) комплекса (локуса) гистосовместимости (ГКГС), и им подобных (Говалло В.И., 1987; Govallo V., 1993).

ГКГС — комплекс генов на коротком плече 6-й хромосомы человека, он кодирует поверхностные клеточные антигены (лейкоцитарные антигены человека — HLA), важные для регулирования активности лимфоцитов и антигенспецифических взаимодействий клеток.

Специфическая перестройка материнского организма, обеспечивающая нормальное развитие и выживание плода, сопровождается морфологическими и функциональными изменениями иммунной системы беременной. Изменения, происходящие в течение беременности сроком до 16 нед, направлены на создание благоприятного иммунного фона для имплантации зародыша, роста и созревания плаценты, а также органогенеза плода. Имунокомпетентные клетки репродуктивного тракта и региональных лимфатических узлов, реагируя на зародыш, обеспечивают местный иммунитет беременной матки. Одновременно происходит развитие общих, системных иммунных реакций.

При распознавании антигенов плода антигенраспознающие материнские клетки (Т- и В-лимфоциты) сенсибилизируются по отношению к представленным у плода отцовским антигенам. Об этом свидетельствует выявление в крови беременной антител к отцовским антигенам 1-го класса ГКГС (Igaraha M. и соавт., 1983; Konoeda Y. и соавт., 1986). Эксперименты на инбредных мышах показали, что возникающий при беременности специфический иммунный ответ может быть обусловлен не только антигенами ГКГС, но и антигенами, не кодируемыми генами этого комплекса (Bell S.,

Billington W., 1983; 1986), которые могут быть связаны с мужским половым H-Y-антигеном. В крови беременных женщин можно обнаружить антитела к различным отцовским антигенам плода — к антигенам эритроцитов (ABO- или Rh-систем), лейкоцитов, тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов, Fc-рецепторов, плаценты.

Выявляется также цитотоксическая активность материнских Т-лимфоцитов к лимфоцитам отца, плода и плаценты *in vitro* (Chardonens X., Jeannet M., 1980; Smith G., Chappell F., 1984; Gurin du Masgenet B., 1987). При физиологическом течении беременности в материнском организме этой реакции не происходит, так как параллельно развиваются иммунные механизмы, ограничивающие активность сенсibilизированных клеток, т. е. направленные на подавление эффекторного звена иммунитета к отцовским аллоантигенам плода. (Аллоантигены — генетически определенные, но антигенно различающиеся формы одного белка, которые неодинаковы у разных животных одного вида.) Клеточным реакциям, направленным на отторжение плода, препятствуют повышение активности супрессорных лимфоцитов и появление “блокирующих антител” (Говалло В.И., 1979; Савельева Г.В. и соавт., 1986; Bonagura V. и соавт., 1987; Neppert J. и соавт., 1989). Вскоре после установления факта усиленного распознавания лимфоцитов отца лимфоцитами беременной в реакции смешанных лимфоцитов было описано специфическое подавление этой реакции при добавлении аутологичной сыворотки. Цитотоксическое действие материнских лимфоцитов на культивируемые клетки трофобласта полностью подавлялось материнской сывороткой.

Растворимые факторы, определяющие феномен сывороточной супрессии иммунного ответа аутологичных лимфоцитов, названы **блокирующими**. О наличии блокирующих факторов можно судить по способности сыворотки беременной женщины угнетать пролиферативный ответ клеток в реакции смешанных лимфоцитов. Блокирующие факторы появляются в сыворотке на самых ранних стадиях беременности и обнаруживаются на всем ее протяжении, исчезая лишь перед родами. Эти факторы, по-видимому, множественны. Поступая в кровь, они вызывают разные иммуносупрессивные эффекты на ранних и поздних стадиях беременности.

Основную роль в блокировании клеточных реакций играют специфические факторы, в частности антитела к антигенам отца, связанным с комплексом HLA, ассоциированным с беременностью. Эти существенные для нормальной беременности нецитотоксические антитела характеризуются как блокирующие (Power D. и соавт., 1983; Gurka G., Rocklin R., 1987), облегчающие или усиливающие (Voisin G., 1979; Chaouat G., 1986), аутоантитела (Cocker J. и соавт., 1987).

Связанный с HLA-локусом антиген, общий для трофобласта и лимфоцитов — TLX — вызывает защитный иммунный ответ матери (Faulk W. и соавт., 1978; Faulk W., McIntyre J., 1981, 1983; Rocklin R. и соавт., 1982). Комплексы антигенов TLX-системы со специфическими к ним антителами могут модулировать клеточный иммунный ответ матери на антигены плода, стимулируя продукцию растворимых иммуносупрессорных факторов (Davies M., 1986). Данные о том, что блокирующие антитела угнетают индуцированную аллоантигенами активность Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, продукцию ИЛ-2 и транскрипцию генов для ИЛ-2-рецепторов (Taylor D., Black P., 1986; Nissen M., Claesson M., 1987), позволяют предполагать, что они являются одним из механизмов защиты плода иммунной системой матери.

Цитотоксические антитела к HLA-антигенам при беременности могут быть блокирующими и антиидиотипическими, способными при воздействии на Т-лимфоциты матери подавлять распознавание антигенов отца (Jakobisak M. и соавт., 1984). Блокирующие антитела не вызывают патологических изменений в плаценте или у плода, так как не пенетрируют плод и не циркулируют в его крови. Напротив, показано (Chaouat G. и соавт., 1985), что при аллогенной беременности масса плаценты больше, чем при сингенной (генетически идентичные родители).

В случае снижения в крови беременных содержания блокирующих факторов беременность может быть потеряна. Для усиления продукции блокирующих факторов сейчас успешно применяется метод иммуноцитотерапии — введение беременной аллогенных лимфоцитов (мужа или донора). В развитие этого метода большой вклад внесли В. И. Говалло, В. М. Сидельникова и Е. И. Быкова (Говалло В.И., Сидельникова В.М. 1983; Govallo V., Vykova E., 1985).

Считается, что перестройка лимфоидных органов при беременности сопровождается мобилизацией супрессорных клеток. В крови беременных женщин циркулируют гуморальные блокирующие факторы и супрессорные лимфоциты, неспецифически угнетающие распознавание аллогенных клеток в смешанной культуре лимфоцитов (СКЛ). Супрессорные лимфоциты обнаруживаются в крови женщин начиная с 5–8 нед беременности (Говалло В.И., 1987). В ранние сроки беременности отмечено уменьшение доли малых и увеличение — больших лимфоцитов.

Многочисленные исследования клеточного звена иммунитета (Gibson J. и соавт., 1985; Beer A. и соавт., 1986; Deggenne D. и соавт., 1988; Castilla J. и соавт., 1989, и др.) показали, что при беременности прежде всего изменяется соотношение регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов в сторону супрессии: увеличивается

процент Т-клеток с фенотипом супрессоров (CD8⁺) и уменьшается количество Т-клеток с фенотипом хелперов (CD4⁺). Уменьшение относительного содержания CD4⁺-лимфоцитов наблюдалось в первой половине беременности (Castilla J. и соавт., 1989; Govallo V., 1993).

Y. Iwatani и соавт. (1988) отмечали уменьшение процентного содержания CD4⁺-лимфоцитов только в I триместре и сделали заключение о существенной иммунной супрессии матери в раннем периоде беременности. Однако эти же авторы отмечали снижение абсолютного содержания В- и Т-клеток, а также регуляторных субпопуляций последних в течение всего периода беременности. Обнаружено также уменьшение содержания клеток с фенотипом, присущим цитотоксическим клеткам (CD57⁺), во II и III триместрах беременности после некоторого увеличения в I триместре.

У беременных отмечается угнетение функциональной активности лимфоцитов: снижение пролиферативного ответа на митогены и повышение активности КонА-индуцированных супрессоров (Старцева Н.М., 1990; Чернышов В.П., Теличкун С.В., 1995). Показано снижение при беременности литической активности NK (Abo T. и соавт., 1984; Toder V. и соавт., 1984; Gregory C. и соавт., 1985). Супрессорная активность лимфоцитов женщин с физиологическим течением беременности наиболее выражена в I и II триместрах и ниже в III триместре, тогда как у женщин с риском спонтанного выкидыша она может полностью отсутствовать (Govallo V., 1993).

Несмотря на то что сыворотка беременных способна оказывать неспецифическое супрессорное влияние на функции Т-лимфоцитов, иммунокомпетентность материнского организма во время беременности в значительной степени сохраняется.

Угнетение специфических иммунных реакций у беременной, по-видимому, частично компенсируется усилением факторов неспецифической защиты организма. Имеются данные об активации системы фагоцитов. Происходит усиление хемилюминесцентного ответа нейтрофилов и моноцитов, индуцированного опсонизированным зимозаном. Увеличение продукции активных форм кислорода у беременных способствует противомикробной защите (Хамоева Ю.А., 1992).

В экспериментах на мышах показано, что еще в преимплантационном периоде в региональных лимфатических узлах накапливаются неспецифические супрессорные лимфоциты и гуморальные супрессорные факторы. У беременных мышей вскоре после спаривания в лимфатических узлах, дренирующих матку, тимус и селезенку, был найден **Т-клеточный супрессорный фактор ТСФ** (Ribbing S. и соавт., 1988). Введение моноклональных антител

к ТСФ перед имплантацией blastocysts прерывало беременность (Ribbing S. и соавт., 1988; Beaman K., Hoversland R., 1988).

В ранние сроки беременности имеются локальные признаки иммунного распознавания аллогенной беременности. Отмечается большой приток материнских Т-лимфоцитов в децидуальную область матки мыши вскоре после появления на поверхности трофобласта фетальных антигенов 1-го класса ГКГС (Lala P. и соавт., 1986). Лейкоцитарная инфильтрация децидуальной оболочки, которая имеет место у женщин при ранней беременности, представлена в основном макрофагами и Т-клетками (Azad I. и соавт., 1972; Bulmer J., Johnson P., 1985), среди которых имелись DR⁺-Т-лимфоциты, что указывает на их активацию. I. Athanassakis и соавт. (1987) показали, что в ответ на ростовые факторы или лимфокины Т-лимфоциты стимулируют рост клеток трофобласта и увеличивают пролиферацию клеток плаценты.

Подобно сенсibilизированным Т-лимфоцитам матери, децидуальные NK также способны продуцировать лимфокины и стимулировать рост клеток плаценты. Децидуальные NK имеют морфологию больших гранулярных лимфоцитов — БГЛ (Bulmer J. и соавт., 1985, 1987, 1988). Большинство этих клеток экспрессировали антигены NKН1 и CD2, CD7, CD38 (Starkey P. и соавт., 1988; Ritson A., Bulmer J., 1989) и не экспрессировали CD3, CD4, CD5 и CD25. Децидуальные БГЛ отличались от циркулирующих в крови NK. В отличие от классических NK предварительная инкубация с ИФН не повышала их цитотоксическую активность, а обработка ИЛ-2 не индуцировала превращение в лимфокинактивированные киллеры (LAK), как это происходит с NK крови (Itoh K. и соавт., 1985).

Недостаточно ясна биологическая роль децидуальных NK. В. А. Сроу и соавт. (1985) предположили, что эти клетки могут ограничивать инвазию трофобласта в маточный миометрий. Децидуальные NK мыши *in vitro* оказывают цитотоксическое действие на клетки трофобласта (Chaouat G., Kolb J., 1985; Drake B., Head J., 1989; King A. и соавт., 1994). Вместе с тем показано, что супрессорные плацентарные факторы *in vitro* могут предотвращать лизис клеток трофобласта NK (Kolb J. и соавт., 1984; Zuckerman F., Head J., 1987; King A. и соавт., 1994). Кроме того, децидуальные NK способны продуцировать лимфокины, стимулирующие рост плаценты. Таким образом, функция этих клеток *in vitro* неоднозначна и, по-видимому, в значительной степени зависит от конкретных локальных условий.

Локальная супрессия и частичная мимикрия отцовских антигенов ГКГС на поверхности ранней blastocysts могут объяснить успешную имплантацию зародыша (King A. и соавт., 1987, 1991, 1994; Clark D. и соавт., 1989; King A., Loke Y., 1991).

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о центральной роли развивающейся плаценты в обеспечении иммунологической толерантности матери к плоду. Помимо роли пассивного анатомического фильтра между матерью и плодом, позволяющего кислороду и питательным веществам проникать к плоду, плацента у человека играет важную роль иммунорегуляторного барьера. На 8–9-е сутки после оплодотворения яйцеклетки трофобласт дифференцируется на внутренний слой, обращенный к полости бластоцисты и называемый цитотрофобластом, и наружный, прилегающий к эндометрию — синцитиотрофобласт. В процессе плацентации клетки цитотрофобласта, контактируя со спиралевидными артериями и сегментами миометрия, вместе с синцитиотрофобластом и децидуальной оболочкой формируют зону иммунного взаимодействия матери и плода.

Наряду с продукцией большого количества иммунологически активных веществ, способных модулировать иммунные реакции, плацента выполняет эволюционно сложившуюся роль представления антигенов отцовского происхождения иммунокомпетентным клеткам матери, на что мать отвечает иммунными реакциями, защищающими плод. Клетки плаценты продуцируют различные активные вещества (гормоны, лимфокины и др.), которые угнетают антигенраспознающую функцию Т-лимфоцитов и генерацию цитолитических Т-лимфоцитов (ЦТЛ). Кроме того, в плаценте концентрируются супрессорные клетки и фиксируются аллоиммунные комплексы.

Децидуальная оболочка матки, в которую имплантируется бластоциста, служит источником питания, иммунорегуляторной зоной и основой развития плаценты. Она выполняет важную регуляторную роль в первой половине беременности. Супрессорные лимфоциты, макрофаги и ЦТЛ локализуются в ее капсулярном слое и взаимодействуют с элементами трофобласта. Для зародыша человека характерно раннее и мощное развитие трофобласта, на мембранах клеток которого экспрессированы материнские и отцовские антигены. Функционирование плаценты в качестве иммунологического барьера обусловлено локальными иммунорегуляторными реакциями на границе мать–плод благодаря наличию антигенов гистосовместимости на тканях плаценты.

Материнские анти-HLA-антитела, связавшись с антигенами, фиксируются на плаценте, что не позволяет им попадать в кровоток плода (Werneburg В. и соавт., 1984). Как считает В. И. Говалло (1987), именно наличие отцовских антигенов в плаценте превращает ее в своеобразный иммуносорбент, защищающий плод от гуморальных факторов материнской иммунной системы. Плацента сорбирует

антитела к отцовским HLA-антигенам 1-го класса и фиксирует антитела к антигенам 2-го класса. Рецепторы для Fc-фрагмента молекул IgG (Fc-рецепторы), локализованные в основном на мембранах синцитиотрофобласта, регулируют перенос материнских IgG к плоду и связывают антитела к отцовским антигенам. Эти Fc-рецепторы связывают более активно материнские IgG₁ и IgG₃, способствуя их транспорту к плоду и созданию у него пассивного иммунитета. Расположенные в строме плаценты Fc-рецепторы при связывании комплексов антиген-антитело защищают плод от опасных иммунных комплексов, а агрегация IgG, в свою очередь, стимулирует рост плаценты. Фиксация антител на плаценте ингибирует активность цитотоксических лимфоцитов.

Экспрессия антигенов отцовского HLA-гаплотипа на трофобласте не только не представляет опасности отторжения эмбриона или плода, но даже, наоборот, необходима для нормального взаимодействия матери и плода. Экспрессии HLA-антигенов 1-го класса не было выявлено на синцитиотрофобласте (Faulk W. и соавт., 1977; Sunderland C. и соавт., 1981), тогда как на клетках цитотрофобласта ряд авторов обнаружили эти антигены (Sunderland C. и соавт., 1981; Montgomery B., Lala P., 1983; Wegmann T. и соавт., 1983; Hunt J., Fishback J., 1988; Lala P. и соавт., 1986). B. Montgomery и P. Lala (1983) отметили, что плотность экспрессированных HLA-антигенов 1-го класса на клетках цитотрофобласта составляет лишь 50-75% от таковой на лимфоцитах периферической крови.

В последние годы установлена особенность экспрессии антигенов 1-го класса ГКГС на человеческом трофобласте (Hunt J., Fishback J., 1988; Ellis S. и соавт., 1990; Hunt J., Hsi B., 1990; Kovats S. и соавт., 1990; Yelavarthi K. и соавт., 1991). Она заключается в присутствии продуктов неклассических мономорфных генов (HLA-G, HLA-E, HLA-F) и отсутствии продуктов классических высокополиморфных генов (HLA-A, HLA-B, HLA-C). Неклассические антигены, преимущественно HLA-G, экспрессируются только на цитотрофобластических клетках плаценты (Hunt J. и соавт., 1988; Kovats S. и соавт., 1990; Wei X., Ong Y., 1990).

Эта уникальная экспрессия генов 1-го класса на трофобласте позволяет предположить тканеспецифическую регуляцию (Chiang M., Main E., 1994). Транскрипционная регуляция экспрессии генов 1-го класса на человеческом трофобласте, возможно, происходит посредством ДНК-белковых взаимодействий. Этот нуклеопротеиновый комплекс присутствовал в клетках цитотрофобласта (экспрессирующих 1-й класс генов ГКГС) и отсутствовал в синцитиотрофобластных клетках (не экспрессирующих эти гены).

Согласно данным J. Lata и соавт. (1992), клетки трофобласта экспрессируют мРНК для классических мономорфных детерминант

1-го и 2-го класса в I триместре беременности. Отсутствие реакций, направленных на отторжение плода, связывают со способностью клеток трофобласта регулировать экспрессию генов 1-го класса ГКГС и угнетать экспрессию генов 2-го класса (Redman C., 1983; Hunt J. и соавт., 1991). Экспрессия антигенов 2-го класса ГКГС представляет опасность для развития беременности. Экспрессия этих детерминант на трофобласте беременной мыши, вызванная лимфокинами Т-клеточного происхождения, приводила к уменьшению массы плаценты и выкидышу (Athanasakakis-Vassiliadis J. и соавт., 1990).

Из микроворсин синцитиотрофобласта W. Faulk и J. McIntyre (1979, 1981, 1983) выделили два поверхностных трофобластических антигена (ТА1 и ТА2, согласно хроматографическим пикам). ТА1 экспрессируется на трофобласте и некоторых культивируемых клеточных линиях. Антисыворотка к антигенам ТА1 избирательно подавляла реакцию в смешанной культуре лимфоцитов, не снижая неспецифического пролиферативного ответа лимфоцитов на митогены. Физиологическая роль этого антигена, появляющегося во II триместре беременности, заключается в подавлении иммунного ответа матери на антигены плода. Наличие ТА1 препятствует развитию реакции трансплантат против хозяина при контакте лимфоцитов плода с клетками матери. Установлено, что ТА1-антигены угнетают афферентное звено иммунного ответа, действуя на антигенстимулирующие и не влияя на антигенотвечающие клетки.

Группа антигенов ТА2 экспрессируется не только на эндотелиальных и стромальных клетках хорионических ворсин. Они обнаружены на эпителии желез эндометрия и поверхности сперматозоидов во время капацитации, а также на мембранах циркулирующих лимфоцитов. Эти антигены были названы "лимфоцит-трофобластперекрестными" (TLX), в связи с тем что обнаруживаются и на трофобласте, и на лимфоцитах.

Противотрофобластический иммунитет при беременности индуцирован главным образом TLX-антигенами. Анти-TLX-сыворотки не выявляют антигенов HLA. Предполагается, что TLX могут служить экстраэмбриональными маркерами тканевой совместимости (Hsi B.L. и соавт., 1982). Они служат дополнительным критерием для распознавания отцовских антигенов женским организмом, что необходимо для формирования нормальной беременности, в частности для образования нормальной плаценты и индукции механизмов, предотвращающих отторжение плода. Со специфическими трофобластными антигенами ассоциируется индукция местного иммунитета. Трофобласт регулирует иммунную реакцию матери на плод путем активации продукции антител, блокирующих антигенные детерминанты плаценты от распознавания цитотоксическими

лимфоцитами. W. Faulk и J. McIntyre (1981) высказали предположение, что антигены TLX стимулируют продукцию блокирующих факторов, появляющихся в крови беременных женщин и защищающих эмбрион от цитотоксических реакций трансплантационного иммунитета матери. Кроме того, распознавание материнскими лимфоцитами антигенов TLX, по мнению авторов, играет важную роль в стимулировании роста трофобласта. Процесс фиксации антител на плаценте сопровождается высвобождением лимфокинов и ростовых факторов, оказывающих иммуотрофическое влияние на ткани трофобласта и стимулирующих тем самым его развитие.

Привычное невынашивание является полиэтиологичным заболеванием. Патогенез спонтанных абортов связывается со слабым распознаванием аллоантигенов плода материнскими лимфоцитами, следствием чего является отсутствие продукции лимфокинов, необходимых для развития трофобласта, и блокирующих факторов, важных для поддержания нормальной беременности (Govaello V., 1993). Спонтанные аборт могут быть вызваны различными факторами: неблагоприятными условиями для имплантации и плацентации, инфекционными заболеваниями, инфекцией эндометрия, травмой, аномалиями репродуктивного тракта, экстрагенитальной патологией матери, нейроэндокринной патологией, хромосомными нарушениями у родителей и хромосомными аномалиями у плода (Сидельникова В.М., 1986; Stray-Pederson B., Stray-Pederson S., 1984; Rock J., Zaccr H., 1983).

Согласно мнению других авторов, в основе спонтанных абортов лежат иммунные механизмы: слабое распознавание TLX-антигенов и низкая продукция аллоантител; продукция цитокинов или растворимых иммунных клеточных факторов, оказывающих токсическое действие на клетки трофобласта; продукция аутоантител к фосфолипидам, служащих молекулами адгезии, которые необходимы для слияния клеток в синцитий при образовании синцитиотрофобласта; продукция антиидиотипических антител, связывающих антитела к отцовским антигенам (Mowbray J., Underwood J., 1985; McIntyre J., Faulk W., 1986; Christiansen O. и соавт., 1989; Behar E. и соавт., 1991; Hill J. и соавт., 1992).

В настоящее время становится все более распространенной точка зрения, согласно которой для нормального развития беременности важно распознавание иммунной системой матери антигенов спермы и бластоцисты на ранних стадиях гестоза. Почти 20-летний опыт применения иммунотерапии с использованием аллогенных лимфоцитов у женщин с привычными выкидышами показал, что дополнительная аллоиммунизация восстанавливает способность лимфоцитов матери распознавать антигены эмбриона и продуцировать

блокирующие факторы, обнаруживаемые в сыворотке крови (Говалло В.И., 1982; Говалло В.И., Сидельникова В.М., 1983; Vykova E. и соавт., 1985; Mowbray J. и соавт., 1985; Beer A. и соавт., 1985, 1986; Unander A. и соавт., 1991). Эти результаты и данные, полученные в экспериментах на мышах (Chaouat G. и соавт., 1985; Wegmann T., 1984, 1988; Chaouat G., 1987; Clark D. и соавт., 1989), позволяют сделать заключение, что иммунизация аллогенными лимфоцитами, реактивируя ослабленный местный иммунный ответ матери, активизирует синтез интерлейкинов и ростовых факторов, которые стимулируют развитие плаценты и обеспечивают нормальное развитие эмбриона. Сейчас этот метод иммуноцитотерапии спонтанных абортс получил достаточно широкое распространение и применяется на основании клинических симптомов и данных иммунологического обследования. У женщин с привычным невынашиванием иммуноцитотерапия проводится при появлении ранних симптомов выкидыша или с профилактическими целями. Опыт показывает, что при всем многообразии этиологических факторов спонтанные абортс имеют один патогенетический механизм, заключающийся в слабом распознавании эмбриоспецифических антигенов и недостаточности иммунорегуляторных функций, которые могут быть скорректированы введением примерно 10^8 лимфоцитов мужа или донора. Предполагается, что механизм терапевтического воздействия иммуноцитотерапии при невынашивании беременности связан с привнесением дополнительного антигенного стимула, образованием антител, реагирующих с антигенами трофобласта, активацией продукции цитокинов и ростовых факторов, ускорением процессов плацентации, нормализацией гормональной и иммунорегуляторной функций трофобласта, блокадой цитотоксических и усилением супрессорных локальных иммунных механизмов.

Трофобласт с момента зачатия вырабатывает множество иммунологически активных веществ и участвует в их формировании. Они оказывают в большей степени локальную, чем системную, иммуносупрессию. Функциональная активность иммунокомпетентных клеток, в частности присутствующих в плаценте, обуславливается секрецией ими цитокинов — медиаторов межклеточного взаимодействия, продуцирующихся в ответ на антигенные или митогенные воздействия, и экспрессией на мембранах клеток рецепторов, отвечающих на продуцируемые белки.

Обнаружено, что уровень секреции ИЛ-1, с которого начинается каскад продукции иммунорегуляторных цитокинов, при физиологическом течении беременности изменяется в критические периоды развития плода. Отмечено снижение продукции ИЛ-1 в сроки 7–8 и 12–16 нед (Старцева Н.М., 1990) и ее увеличение в сроки 6–8, 18–25 и 38–40 нед гестации (Хамоева Ю.А., 1992). Наблюдалась прямая

корреляция продукции ИЛ-1 с показателями пролиферативного ответа клеток на митоген. Авторы высказывают мнение, что ИЛ-1 способствует развитию плода, стимулируя пролиферацию клеток, образующих плацентарный барьер. Эти данные свидетельствуют о важной роли клеток моноцитарно-макрофагального звена в динамической перестройке иммунной системы в течение беременности.

Изменение уровня продукции ИЛ-1 может быть следствием взаимодействия иммунной и эндокринной систем (Breder С., 1988). Действуя на клетки передней доли гипофиза, ИЛ-1 стимулирует секрецию адренокортикотропного, лютеинизирующего гормонов и пролактина, что может далее усиливать секрецию клетками плаценты прогестерона и эстрогена, которые в свою очередь способны побуждать моноциты к продукции ИЛ-1 (Toder V., Shomer B., 1990). Гормональные изменения (усиленная секреция глюкокортикоидов под влиянием адренокортикотропного гормона) приводят к угнетению иммунных реакций в организме беременной. Продукция ПГЕ₂ у беременных женщин повышена по сравнению с небеременными (Хамоева Ю.А., 1992).

В настоящее время становится ясно, что в контроле серии фаз развития процесса имплантации бластоцисты участвует, по меньшей мере отчасти, ряд иммунных медиаторов, таких как цитокины (Lea R., Clark D., 1992; Lea R. и соавт., 1994; Wegmann T., 1991; Chaouat G. и соавт., 1994). Цитокины, продуцируемые широким рангом ядерных клеток, оказывают плейотропное регуляторное действие на гемопозитические и многие другие типы клеток. Эндометрий человека является активным местом продукции и действия цитокинов (Tabibzadeh S., 1991). Предполагают, что эмбрион способен общаться с эндометрием, используя цитокины и цитокин-рецепторный язык (Pollard J., 1991).

Связывание ИЛ-1 с рецепторами на материнском эндометрии является необходимым шагом в имплантации, что было доказано блокадой рецепторов 1-го типа для ИЛ-1 на материнском эндометрии — она предотвращала имплантацию зародыша у мыши (Simon С., 1994). Как предполагает автор, эмбрион, пройдя эпителий и начиная инвазию стромы, секретирует собственный ИЛ-1 и, возможно, другие цитокины, индуцирует рецептор для ИЛ-1 в окружающей строме, что облегчает имплантацию. Дальнейшие исследования принудительного баланса между агонистами ИЛ-1 и антагонистами рецептора для ИЛ-1 во время имплантации помогут понять причины низкой степени имплантации после экстракорпорального оплодотворения и при синдроме привычных выкидышей у человека.

Важная роль в предотвращении отторжения плода придается иммуносупрессивному белку ТЛ6. Этот белок вызывает антипроли-

феративный эндокринный эффект и вызывает апоптоз клеток, экспрессирующих его (Veaman K. и соавт., 1994). Экспрессия T_β регулируется клеточной активацией и стероидными гормонами. Мембранная форма T_β включается в программированную клеточную смерть (апоптоз), растворимая форма — в антипролиферативное действие на клетки, стимулированные анти-CD3-антителами и аллоантигенами. Растворимая форма этого белка поддерживает иммунную супрессию и толерантность с помощью очевидной цитокиноподобной активности. T_β присутствует в высочайших концентрациях при имплантации и остается на высоких уровнях в течение беременности в областях, окружающих матку, включая парааортальные лимфатические узлы. Лейкоциты периферической крови беременных женщин не экспрессировали этот белок в измеряемых количествах, за исключением части субпопуляции В-клеток (CD19⁺). Однако в небольшой группе беременных, страдающих привычным невынашиванием, CD56⁺-клетки экспрессировали T_β-белок, что указывает на возможную регуляторную функцию этих клеток. В течение I триместра беременности в месте имплантации присутствует много NK-подобных клеток, находящихся в близком контакте с инфильтрирующим ворсинчатым трофобластом, морфологически и функционально отличающихся от циркулирующих классических NK. NK-подобные клетки имеют фенотип CD56⁺CD16⁻CD3⁻. Цитокины, продуцируемые децидуальными NK, могут влиять на целостность слизистой оболочки матки и модифицировать пролиферацию, дифференцировку и способность к миграции во время плацентации (King A. и соавт., 1994).

Одним из важнейших медиаторов при беременности является ИЛ-2, который необходим для нормального течения процессов, связанных с плацентацией, так как участвует в созревании и функционировании трофобластических клеток. Достоверное снижение экспрессии рецепторов к ИЛ-2 (без нарушения продукции самого ИЛ-2) зарегистрировано в I триместре беременности (Старцева Н.М., 1990). Автор предполагает, что нарушение экспрессии рецепторов к ИЛ-2 может быть связано как с дефицитом эндогенного ИЛ-2, так и с прямым иммуномодулирующим влиянием гормонов (хорионический гонадотропин человека, трофобластический β₁-гликопротеин). Сохранение нормальной продукции ИЛ-2, очевидно, является важным фактом, так как она необходима для выработки других лимфокинов и факторов неспецифической резистентности организма.

К числу иммуносупрессивных полипептидов, продуцируемых гемопоэтическими, эндотелиальными и другими клетками репродуктивного тракта, относится **фактор некроза опухоли (ФНО)**

(Old L., 1985). Недавно было показано, что продуцируемый активированными макрофагами ФНО, известный как фактор, участвующий в ограничении опухолевого роста и в регуляции тканевой дифференцировки и активности, обнаруживается в относительно больших количествах в период раннего эмбриогенеза. Предполагается, что он играет роль в иммунологическом надзоре и поддерживает воспаление вокруг области развития ооцита ("онтогенетическое воспаление").

Гены ФНО транскрибируются и транслируются клетками трофобласта крысы и человека (Carswell E., Old L., 1975; Ulich T. и соавт., 1987), эпителиальными и стромальными клетками циклически изменяющегося эндометрия человека (Hurme M., Sighvola M., 1989). Продемонстрирована литическая активность ФНО, продуцируемого макрофагами плаценты (Sone S. и соавт., 1986).

Клетки трофобласта оказались нечувствительными к индукции на их поверхности антигенов 1-го класса ГКГС с помощью ФНО (Hunt J. и соавт., 1992). Рефрактерное состояние их объясняется наличием аутокринного синтеза этой молекулы. Субпопуляции трофобласта содержат большие количества мРНК для ФНО и самого белка. D. Eades и соавт. (1988) выявили специфический рецептор для ФНО, который присутствовал на очищенных препаратах плазматических мембран из ткани человеческой плаценты. Обнаружено широкое распространение экспрессии гена ФНО в клетках разных типов. Это позволило авторам предположить, что мультифункциональный полипептид ФНО служит эндогенным регулятором нормальных физиологических процессов (Gelinek D., Lipsky P., 1987).

H. Voigt и L. Steib (1989) при тестировании уровня ФНО- α в сыворотке здоровых женщин с ранней беременностью и небеременных женщин обнаружили, что показатели в группе беременных отличались от контроля (2,5 и 16 нг/мл соответственно). Авторы предполагают, что угнетение макрофагальной активности может создавать благоприятные условия для раннего развития эмбриона.

Образцы человеческой амниотической жидкости, полученные при нормальных беременностях, и супернатанты нормальных доношенных плацентарных и децидуальных тканей исследовали в специфическом радиоиммунном анализе (РИА) и в чувствительном биологическом тесте на ФНО (Jaattela M. и соавт., 1988; Saksela E., Jaattela M., 1989). ФНО определялся в 91% образцов амниотической жидкости и во всех супернатантах, исследованных в РИА. Образцы амниотической жидкости, собранные в течение II триместра, содержали значительно большие концентрации ФНО, чем собранные в III триместре (2,5 и 0,9 нг/мл соответственно). Параллельное тестирование в биотесте показало, что большинство ФНО

амниотических жидкостей были биологически неактивны, тогда как супернатанты имели биологическую активность, коррелирующую с уровнями ФНО, определенными в РИА. Количество ФНО в РИА варьировало от 1,1 до 2,8 нг/мл в плацентарных и от 3,9 до 8,5 нг/мл в децидуальных супернатантах. Присутствие ФНО в нормальных амниотических жидкостях и плацентарных и децидуальных супернатантах позволяет предположить физиологическую роль этого цитокина при беременности у человека.

M. Casey и соавт. (1989) нашли, что ФНО синтезировали и секретируют в культуральную среду децидуальные клетки в ответ на обработку бактериальным липополисахаридом (ЛПС). Обработка ЛПС вызывала также увеличение продукции ПГФ_{2α} децидуальными клетками. В монослойной культуре амниотических клеток ФНО стимулировал образование ПГЕ₂, проявлял цитостатическую (угнетал включение ³H-тимидина в ДНК), но не цитолитическую активность в отношении амниотических клеток. ФНО не обнаруживался в амниотической жидкости при нормальных беременностях во II триместре, перед родами или после их начала, но выявлялся при преждевременных родах. По мнению авторов, образование цитокинов в макрофагоподобных клетках децидуальной ткани может играть определяющую роль в патогенезе преждевременных родов.

Все большее количество данных подтверждает причинную связь между субклинической внутриутробной инфекцией и преждевременными родами. Механизмы, ответственные за начало родовой деятельности, недостаточно ясны. Общепринятой точке зрения, что бактериальные продукты увеличивают биосинтез простагландинов внутриматочными тканями и это в свою очередь обуславливает начало родов, выдвигается альтернативный (или дополнительный механизм): согласно ему, микробные продукты активируют макрофагомоноцитарную систему хозяина, и цитокины, освобождаемые при этом, сигнализируют о начале родовой деятельности стимуляцией биосинтеза простагландинов внутриматочными тканями.

R. Romero и соавт. (1989) определяли у 54 женщин способность продуцировать ФНО в амниотическую жидкость при инфекции и изменять скорость биосинтеза простагландинов. В отсутствие интраамниотической инфекции ФНО не был обнаружен, независимо от того, были ли роды своевременными или преждевременными. Из 15 проб амниотической жидкости, полученных при преждевременных родах у женщин с интраамниотической инфекцией, в 11 присутствовал ФНО в измеримых количествах. ФНО дозозависимо стимулировал биосинтез ПГЕ₂ амниотическими клетками в монослойных культурах. При скрининге других фетальных тканей был обнаружен биологически активный ФНО в гомогенатах фетальных

надпочечников. Культивируемые клетки надпочечников продуцировали ФНО при стимуляции адренкортикотропным гормоном.

Высказано предположение о биологической роли ФНО, основанное на данных об его способности угнетать стимулированный адренкортикотропным гормоном синтез кортизола культурами клеток надпочечника плода и переключать стероидогенез на продукцию дегидроэпиандростерона и его сульфата. Перечисленные продукты являются важными предшественниками плацентарного стероидного синтеза, который во время нормальной гестации в основном снабжается фетальными надпочечниками. Все это позволяет говорить об определенной роли ФНО в регуляции стероидогенеза в человеческой фетоплацентарной единице.

Важно понять природу взаимодействия трофобласта и материнских клеток, так как многие нарушения репродукции могут быть обусловлены иммунными механизмами (Yee K., 1989; Scott T. и соавт., 1986; Witkin S., McGregor J., 1991; Hunt J., 1992).

Предполагая, что выкидыши и преждевременные роды как следствие развития грамотрицательных бактериальных инфекций могут быть вызваны прямым влиянием ЛПС на клетки плаценты или непрямым — посредством активации ЛПС макрофагов в фетоплацентарном комплексе, J. Hunt и соавт. (1992) исследовали у крыс способность ЛПС, ЛПС-активированных плацентарных клеток, кондиционированной среды из культур этих клеток, а также некоторых рекомбинантных молекул, секретируемых активированными макрофагами, модифицировать синтез ДНК трофобластическими клетками.

На трофобластических клетках выявлен белок с молекулярной массой 80 000 дальтон, связывающий ЛПС. Сам по себе ЛПС не влиял на способность трофобластических клеток синтезировать ДНК. Синтез ДНК в трофобластических клетках был слегка увеличен при совместном культивировании с нестимулированными или ЛПС-активированными клетками плаценты. В более высоких концентрациях ЛПС-активированные клетки плаценты вызывали значительное угнетение синтеза ДНК в трофобластических клетках. Супернатанты из активированных плацентарных клеток оказывали сильное ингибирующее влияние на синтез ДНК трофобластическими клетками. ИЛ-1 вызывал средний, но воспроизводимый стимулирующий эффект, ПГЕ₂ не изменял включение ³H-тимидина клетками трофобласта. В то же время синтез ДНК в этих клетках заметно угнетался дозозависимо и ФНО- α , и ФНО- β ₁. Хотя эти данные ограничиваются экспериментальной модельной системой, можно предположить, что в случае инфекции грамотрицательными бактериями ЛПС может оказывать неблагоприятное влияние на беременность, стимулируя резидентные макрофаги к генерации

и высвобождению молекул, ингибирующих синтез ДНК клетками трофобласта.

Большое внимание сейчас уделяется изучению влияния продуктов, синтезируемых активированными иммунокомпетентными клетками и растворимых факторов из тканей плаценты на иммунную реакцию матери в ответ на антигены плода. Имеются сведения, что трофобласт продуцирует **трансформирующий ростовой фактор** β — ТРФ- β (Clark D. и соавт., 1989) и интерфероноподобные факторы, иммуносупрессивная активность которых нейтрализуется моноклональными антителами к α - или β -ИФН (Charlier M. и соавт., 1989; Aboagye-Matiesen G. и соавт., 1993; Weintraub V. и соавт., 1994). Предполагается, что ТРФ- β играет регуляторную роль в росте и дифференцировке трофобласта, а также может оказывать иммуносупрессивное действие, что позволяет существовать плоду как аллотрансплантату в организме матери (Clark D. и соавт., 1990).

Спонтанные аборты связываются с дефицитом локальной децидуальной супрессорной активности, опосредуемой естественными супрессорными клетками, продуцирующими **трансформирующий ростовой фактор** β_2 (ТРФ- β_2). У женщин с привычными выкидышами обнаружено уменьшение количества клеток с большими гранулами (CD56⁺CD16⁻) и отсутствие мРНК для ТРФ- β_2 (Lea R. и соавт., 1994). Авторы предполагают, что ТРФ- β_2 в матке угнетает NK-LAK, которые прямо или косвенно опосредуют аборт, и регулирует инвазию трофобласта в спиральные артерии.

На основании данных, полученных в экспериментах на животных, ФНО и γ -ИФН, индуцирующие выкидыши, относят к Th1-медиаторам, а ИЛ-4, ИЛ-3 и ИЛ-10 — к Th2-медиаторам. Для успешного протекания беременности требуется определенный баланс Th1/Th2 (Chaouat G. и соавт., 1994). Аллоиммунизация предотвращает индуцируемые ФНО аборт/резорбцию у склонных к выкидышам мышей, увеличивает плацентарную продукцию ИЛ-4 и ИЛ-10. Анти- γ -ИФН-антитела и пентоксифиллин, нейтрализующий ФНО, проявляют синергизм в защите эмбриона. Следовательно, Th2-медиаторы важны для устранения негативных эффектов воспалительных цитокинов. Эти данные позволяют лучше понять механизмы положительного воздействия иммунотерапии лимфоцитами мужа у женщин с невынашиванием беременности.

K. Imakawa и соавт. (1994) обнаружили клеточную локализацию в плаценте человека интерферонов, у которых нуклеотидная последовательность РНК была сходна (85% идентичности) с последовательностями РНК для бычьего и овечьего τ -интерферона (τ -ИФН). У жвачных τ -ИФН действуют как антилютеолизины, освобождая желтое тело от циклической регрессии, вызывая продолжительную секрецию прогестерона и поддерживая беременность. Транскрипты

этих трофобластных интерферонов были найдены в лимфоцитах взрослых людей и главным образом в клетках ворсин трофобласта, в частности в мигрирующих клетках цитотрофобласта, которые замещают материнские эндотелиальные клетки в спиральных артериях децидуальной оболочки. Биологическая функция человеческих трофобластных интерферонов пока неизвестна. Очевидно, что интерферон влияет на большинство клеточных функций, включая рост и дифференцировку. На основании присутствия мРНК для человеческого трофобластного интерферона в клетках ворсинок плаценты в течение всей беременности можно допустить, что он дополнительно играет роль в защите плода от вирусного микроокружения.

При физиологической беременности в ответ на аллогенный антигенный стимул образуются антитела с различной специфичностью — к HLA-антигенам I-го класса, лимфоциттрофобластперекрестным (TLX) антигенам, антигенам ретровирусов, онкофетальным антигенам. Анти-TLX-иммунитет опосредуется главным образом IgG, в меньшей степени IgM. Плацента может неспецифически адсорбировать антитела. В базальной мембране содержатся рецепторы к Fc-фрагментам всех четырех субклассов IgG, а также макрофаги, связывающие противотрофобластические антитела и иммунные комплексы. Фиксация антител на плаценте ингибирует активность цитотоксических клеток за счет угнетения продукции ИЛ-2 Т-лимфоцитами-хелперами, активирует супрессорные механизмы на уровне плаценты. Кроме того, при беременности вырабатываются антиидиотипические антитела, связывающие рецепторы на материнских лимфоцитах, ответственных за клеточно-опосредованный иммунитет.

Наличие рецепторов к Fc-фрагменту IgG важно для обеспечения трансплацентарного проникновения в кровь плода материнских IgG, защищающих его от инфекции. Прикрепление иммуноглобулинов к рецепторам на плазматической мембране предотвращает их разрушение лизосомальными ферментами в процессе пиноцитоза и дальнейшего клеточного транспорта. На границе материнского организма с плодом располагаются преимущественно Fc-рецепторы к одиночным молекулам IgG, а в строме плаценты — к комплексам IgG с антигенами. Благодаря этому одни Fc-рецепторы плаценты способствуют переходу материнских антител к плоду, другие — защищают плод от иммунных комплексов. Перенос существенных количеств материнских антител начинается во II триместре и происходит в основном в III триместре беременности. Поэтому у доношенных новорожденных уровень IgG выше, чем у недоношенных.

В экспериментах на мышах установлено, что в ответ на аллогенный антигенный стимул во время беременности из парааортальных

лимфатических узлов мигрируют супрессорные лимфоциты, накапливаясь в децидуальной оболочке матки. Здесь они освобождают фактор, который блокирует эффект ИЛ-2 и образование цитотоксических лимфоцитов, предотвращая тем самым иммунную агрессию со стороны матери. Кроме того, мигрировавшие лимфоциты способны оказывать иммуотрофическое влияние на ткани матки и плаценты за счет стимуляции выработки ИЛ-3 и других ростовых факторов.

Таким образом, в изменения иммунной системы, возникающие в организме беременной, вовлекаются как клеточное, так и гуморальное ее звенья. Могут изменяться количественные показатели иммунокомпетентных клеток и их функциональные свойства, активируются супрессорные механизмы, продуцируются блокирующие факторы.

Однако в ряде случаев отмечается недостаточность иммуносупрессивных механизмов. Наличие антифосфолипидных антител, часто вне беременности не сопровождающееся клиническими проявлениями аутоиммунного заболевания, во время беременности может иметь следствием тромбоз, тромбоцитопению и гибель плода (Taylor P., 1988; Mackworth-Young C., 1990) — так называемый антифосфолипидный синдром. Показано, что антитела к отдельным фосфолипидам первично активно реагируют с клетками синцитиотрофобласта и слабо — с другими клетками. Предполагается, что они могут связываться с клетками трофобласта и потенциально повреждать их. В патогенезе осложнений у беременных с наличием антифосфолипидных антител большую роль играет децидуальная и плацентарная васкулопатия, включая утолщение интимы, фибриноидный некроз, острый атероз, интралуминальный тромбоз, вызывающие инфаркты плаценты. С другой стороны, фосфолипиды, служащие молекулами адгезии для гладких мышц и фибробластов, необходимы для слияния клеток и образования синцития при формировании синцитиотрофобласта (Christiansen O. и соавт., 1989). Связывание антифосфолипидными антителами мембранных фосфолипидов может нарушать эти процессы и приводить к спонтанному выкидышу.

Мы провели исследование системных нарушений иммунитета у беременных с антифосфолипидным синдромом, в частности изучали особенности фенотипов лимфоцитов периферической крови (Кидралиева А.С. и соавт., 1995). Выявлено выраженное увеличение содержания CD3⁺-клеток (Т-лимфоциты), доли активированных CD8⁺DR⁺-лимфоцитов (Т-супрессоры/цитотоксические клетки) и лимфоцитов, несущих маркеры цитотоксических клеток (CD57⁺ и CD16⁺).

Своевременно начатое лечение беременных с антифосфолипидным синдромом, включающее иммуносупрессивную гормональную, антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, позволяет сохранить беременность (Сидельникова В.М. и соавт., 1994). При этом у женщин с благоприятным исходом беременности была очевидна нормализация состояния клеточного компонента иммунной системы.

Помимо специфических, в процессе иммуносупрессии участвуют и неспецифические механизмы. Среди факторов, обеспечивающих иммунологическую защиту плода и нормальное течение беременности, значительную роль играют фибриноидный и сиаломуциновый слои, которые регулируют процессы перехода антител к внутренним структурам плаценты, что препятствует инвазии цитотоксических Т-клеток.

В самые ранние сроки после оплодотворения зигота начинает вырабатывать фактор ранней беременности, регулирующий процесс имплантации бластоцисты. Он обладает свойством ингибировать иммунные реакции *in vitro*, а кроме того, участвует в регуляции процессов антигенного представления, способствуя синтезу блокирующих антител. При взаимодействии этого фактора с рецепторами на лимфоцитах высвобождается растворимый фактор, способствующий накоплению супрессорных лимфоцитов в зоне nidации бластоцисты. Помимо этого, фактор ранней беременности модулирует иммуносупрессивное действие плацентарных гормонов.

В системной супрессии иммунитета принимает участие ряд гормонов (прогестерон, эстроген, кортизол), уровни которых во время беременности значительно повышены (Васильева З.Ф., Шабалин В.Н., 1984). Плацента является вновь созданным эндокринным органом. Синцитиотрофобласт продуцирует стероидные гормоны (эстроген и прогестерон) и гормоны, подобные гипофизарным (хорионический гонадотропин человека, плацентарный лактоген, адренокортикотропный гормон). В цитотрофобласте локализуются нейрогормоны и ростовые факторы: эпидермальный, тромбоцитарный, нервный, фибробластный, трансформирующий ростовые факторы, инсулин и инсулиноподобные ростовые факторы (Clark D.A. и соавт., 1990; Azad N. и соавт., 1991; Prager D. и соавт., 1992).

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), продуцируемый ранним трофобластом (еще до имплантации), является первым сигналом о беременности. Концентрация ХГЧ, появляющегося в моче беременных женщин в течение 10–18 дней после овуляции, быстро возрастает, достигая максимума к 60–80 дням гестации. Трофобластные клетки способны продуцировать ХГЧ *in vitro*, причем секреция его увеличивается при воздействии эпидермального и фибробластного ростовых факторов, инсулина и снижается при добавлении трансформирующего ростового фактора и прогестерона

(Ringer G., Strauss J., 1990). S. Vagel и соавт. (1989) показали, что, взаимодействуя с рецепторами на поверхности клеток трофобласта, ХГЧ может увеличивать пролиферацию этих клеток. Однако ХГЧ продуцируется не только клетками трофобласта — он обнаружен у женщин вне беременности (Odell W., Griffin J., 1987; Saller B. и соавт., 1990; Hammond E. и соавт., 1991).

ХГЧ обладает иммуносуппрессирующими свойствами в отношении пролиферации лимфоцитов. Влияя на метаболизм арахидоновой кислоты, он изменяет функциональную активность клеток моноцитомacroфагального ряда. Физиологическая роль ХГЧ во время беременности заключается, с одной стороны, в стимуляции синтеза эстрогенов и прогестерона желтым телом яичника, с другой — в модуляции совместно с фактором ранней беременности локальной иммуносупрессии в области отграничения тканей эмбриона от материнских в ранние сроки беременности. Ингибиторы синтеза простагландинов (аспирин, индометацин) ослабляют иммуносупрессивное действие ХГЧ, что позволяет предположить проявление ингибирующего действия ХГЧ через биогенный предшественник простагландинов — арахидоновую кислоту.

Децидуальными клетками плаценты продуцируется белковый гормон — **плацентарный лактоген**, концентрация которого прогрессивно возрастает с течением беременности. Показано, что он угнетает продукцию ХГЧ трофобластом (Yeun B. и соавт., 1986; Ren S., Braunstein G., 1991). Являясь основным метаболическим гормоном беременности, плацентарный лактоген обладает способностью угнетать пролиферативный ответ Т- и В-лимфоцитов на митогены.

Плацента во время беременности активно участвует в продукции стероидных гормонов, играющих главную роль в регуляции процесса гестации. Широкий спектр физиологического действия эстрогенов и прогестерона включает и способность к модуляции реакций иммунитета.

Плацентарный прогестерон по химическим и биологическим свойствам не отличается от прогестерона, секретируемого желтым телом, продуцируется в значительных количествах (до 250 мг/сут). Низкий уровень прогестерона у беременной может провоцировать спонтанный аборт (Сваро А., Pulkkinen M., 1987). Прогестерон влияет на подготовку децидуальной оболочки к внедрению эмбриона, вызывает рекрутирование костномозговых лимфоидных клеток, экспрессирующих рецепторы к прогестерону, активирует супрессорные лимфоциты. Секретированные трофобластом прогестерон и эстрогены оказывают локальное паракринное иммуносупрессивное действие на цитотоксические клетки. Этот эффект может предотвращать раннюю сенсибилизацию матери к отцовским антигенам,

которые будут экспрессированы позже на трофобласте (Chaouat G. и соавт., 1983; Redline R., Lu C., 1989). J. Szekeres-Bartho и соавт. (1981, 1986, 1988) показали, что прогестерон влияет на уровень блокирующих факторов в сыворотке крови беременных. Синтез фактора, блокирующего естественную цитотоксическую активность, зависит от присутствия CD8⁺-лимфоцитов, имеющих рецепторы к прогестерону. Концентрация связанного с прогестероном фактора после родов или задолго до появления клинических признаков спонтанного аборта значительно снижается (Szekeres-Bartho J. и соавт., 1988).

В сыворотке беременных женщин обнаруживается лимфокин, продуцируемый клетками плаценты — **плацентарный изоферритин** (Mogoz C. и соавт., 1987), который способен связываться с рецепторами CD4⁺-лимфоцитов. Предполагается, что плацентарный изоферритин и связавшие его лимфоциты могут участвовать в создании иммуносупрессии при беременности.

С ранних сроков беременности плацента продуцирует множество белков. Биологическая роль многих из них неясна, однако из плаценты был выделен ряд белков, обладающих иммуносупрессивной активностью, благодаря чему они привлекли к себе особое внимание исследователей. Одним из таких белков является открытый в 1970 г. Ю. С. Татариновым и В. Н. Масюкевичем **трофобластический β_1 -гликопротеин** (ТБГ, SP-1), который синтезируется клетками цито- и синцитиотрофобласта и секретируется в кровотоки матери.

ТБГ относят к группе белков-регуляторов функциональной активности клеток. В опытах *in vitro* показано его ингибирующее влияние в культуре смешанных лимфоцитов на пролиферацию лимфоцитов в ответ на стимуляцию Т- и В-клеточными митогенами, выявлена также способность ТБГ индуцировать лимфоциты-супрессоры. Практически на всех субпопуляциях иммунокомпетентных клеток обнаружены рецепторы к ТБГ, что свидетельствует о его способности воздействовать как на эффекторные, так и на супрессорные клетки.

Предполагается важная роль ТБГ в подавлении иммунной реактивности матери в отношении оплодотворенной яйцеклетки, что способствует сохранению и развитию беременности. В очень низких концентрациях ТБГ обнаруживается в сыворотке крови мужчин и небеременных женщин. При физиологически протекающей беременности ТБГ выявляется в крови с ранних ее сроков (50 нг/мл на 10–14-й день); с течением времени концентрация его возрастает, достигая максимума в конце беременности (250 мкг/мл).

Оценка уровня ТБГ при беременности может иметь прогностическое значение для ее развития (Сухих Г.Т. и соавт., 1992). Так, при дистрофических или воспалительных изменениях в плаценте уровень ТБГ в крови матери снижается как следствие ослабления белоксинтезирующей функции плаценты за 2–3 нед до появления клинических признаков выкидыша или внутриутробной гибели плода. В табл. 1 приведены результаты измерения уровня ТБГ в сыворотке иммуноферментным методом у беременных с активной формой цитомегаловирусной инфекции и привычными выкидышами в анамнезе и у женщин с физиологическим течением беременности.

Таблица 1

Содержание трофобластического β_1 -гликопротеина (в мкг/мл) в сыворотке крови беременных с активной формой цитомегаловирусной инфекции и при физиологически протекающей беременности ($M \pm m$)

Срок гестации, нед	Беременные с цитомегаловирусной инфекцией	Женщины с физиологически протекающей беременностью
6–9	3,5 ± 1,2* (n = 16)	8,5 ± 0,37 (n = 10)
10–14	14,3 ± 3,5* (n = 30)	20,0 ± 2,2 (n = 56)
15–19	36,8 ± 8,3 (n = 18)	46,3 ± 2,2 (n = 59)
20–24	49,4 ± 6,8** (n = 10)	83,9 ± 7,0 (n = 50)
25–29	83,0 ± 18,5* (n = 16)	129,5 ± 10,0 (n = 42)
30–35	104,2 ± 18,5 (n = 18)	170,5 ± 15,0 (n = 17)
36–40	153,4 ± 34,3 (n = 18)	200,0 ± 25,0 (n = 4)

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — достоверные отличия от показателей при физиологически протекающей беременности.

Д. Д. Петруниным и соавт. в 1976 г. из плаценты первой половины беременности был выделен α_2 -микроглобулин фертильности (АМГФ, РР14). Он синтезируется децидуальной частью плаценты и секретируется в основном в амниотическую жидкость. Этот белок обнаружен в сперме, семенных пузырьках, менструальной крови, эндометрии в секреторной фазе менструального цикла. Отмечена тесная корреляция между высоким содержанием АМГФ в тканях и интенсивным синтезом простагландинов (Петрунин Д.Д. и соавт., 1981; Петрунин Д.Д., Петрунина Ю.А., 1995).

При беременности наблюдается определенная корреляция между синтезом АМГФ и концентрацией ХГЧ. Максимальный уровень синтеза АМГФ определяется на 10–12-й неделе беременности. Затем концентрация его снижается вплоть до полного исчезновения АМГФ к концу беременности. АМГФ *in vitro* обладает мощной иммуно-

упрессивной активностью (Bolton A.E. и соавт., 1987). Предполагается, что он участвует в процессах имплантации и поддержании развития эмбриона на ранних стадиях гестации.

Другой белок, продуцируемый материнской частью плаценты, — **плацентарный α_1 -микроглобулин (ПАМГ-1, PP12)** — в небольших количествах синтезируется эндометрием, а после зачатия — децидуальными клетками плаценты (Петрунин Д.Д. и соавт., 1977). В основном он секретируется в амниотическую жидкость, содержание его в сыворотке крови невелико. Высокий уровень этого белка в амниотической жидкости выявлен в I триместре беременности (180 мг/мл), затем концентрация его постепенно снижается, достигая 4-5 мг/мл в III триместре. В сыворотке крови в наибольших количествах (170 нг/мл) ПАМГ-1 определяется на 22-23-й неделе беременности, в 3 раза меньших — на 32-33-й неделе. Небольшое содержание ПАМГ-1 отмечено в фолликулярной жидкости, желтом теле, семенных пузырьках и семенной плазме.

Н. К. Горлина и соавт. (1983), обнаружили способность ПАМГ-1 уменьшать супрессорный эффект ТБГ в отношении индуцированной фитогемагглютинином пролиферации лимфоцитов и предположили, что этот белок защищает плод от ингибиторов пролиферации. Другими авторами (Bell S. и соавт., 1985) показана способность ПАМГ-1 связывать соматомедин С (инсулиноподобный ростовой фактор 1). По-видимому, он способен осуществлять транспорт фактора роста в пределах матки. Высказывается мысль о возможности паракринного влияния ПАМГ-1 на рост трофобласта (Bell S. и соавт., 1985).

Таким образом, эволюционно-приспособительные механизмы, позволяющие женщине вынашивать аллогенный плод, реализуются путем взаимодействия иммунной системы матери и плаценты на уровне клеток и гуморальных факторов, включающих антитела, медиаторы межклеточного взаимодействия, белки и гормоны. Несмотря на более тяжелое течение некоторых вирусных инфекций у беременных женщин, состояние иммунной системы в период беременности при инфицировании большинством вирусных или бактериальных возбудителей не может считаться отягчающим фактором. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у женщин с физиологически протекающей беременностью в основном нормальны. Реальных доказательств генерализованного иммунодефицита у беременных не получено. Плод переживает возможную иммунную атаку матери путем редукции собственной иммуногенности. Иммуносупрессия материнской иммунной активности, играющая роль в поддержании нормальной беременности, реализуется в основном на децидуально-трофобластическом уровне.

2.2. Становление иммунной системы плода человека

Становление иммунной системы у человека в основном протекает в периоде пренатального онтогенеза. Этот процесс инициируется появлением полипотентных **стволовых кроветворных клеток** — родоначальных клеток-предшественников гемопоэза, их пролиферацией и дифференцировкой во все категории зрелых кроветворных клеток — Т- и В-лимфоциты, моноциты/макрофаги, гранулоциты, эритроциты и тромбоциты. Развитие кроветворения тесно связано с формированием стромы образующихся органов гемопоэза, которая представляет микроокружение для развивающихся кроветворных клеток. Стволовые кроветворные клетки появляются в экстраэмбриональной мезенхиме; экстраэмбриональный этап становления гемопоэза начинается в желточном мешке, пупочном канатике, хорионе. Первые стволовые кроветворные клетки были обнаружены на 3-й неделе развития эмбриона в желточном мешке (Moog M., Metcalf D., 1970, 1977; Pescle C. и соавт., 1984); здесь происходит их пролиферация, а затем миграция в печень, тимус, селезенку, костный мозг, где проходят эмбриональный и фетальный этапы становления гемопоэза (с 5-й недели до конца гестационного периода). На рис. 2 представлена схема дифференцировки и созревания клеток крови из полипотентной стволовой кроветворной клетки.

В исследовании иммунной системы разных органов в процессе эмбриогенеза человека в последние годы достигнут значительный прогресс благодаря развитию гибридомной технологии и получению большого спектра моноклональных антител, которые позволяют охарактеризовать различные субпопуляции иммунокомпетентных клеток по экспрессии ими дифференцировочных мембранных антигенов — кластеров дифференцировки (CD). Данные о развитии иммунной системы плода человека представлены в ряде монографий и обзоров (Милер И., 1983; Воробьев А.И., 1985; Хлыстова З.С., 1987; Брагина Н.К. и соавт., 1989; Торубарова Н.А. и соавт., 1993).

В процессе эмбриогенеза происходит формирование центральных (генеративных) и периферических органов иммунитета. К **центральному органу иммунитета** относят тимус и костный мозг, к **периферическим** — селезенку, лимфатические узлы, миндалины, групповые лимфоидные узелки пищеварительного тракта. На ранних стадиях гестации важную роль в иммуногенезе играет печень. На рис. 3 представлена схема генерации лимфоидных клеток и их циркуляции.

В. Naunes и соавт. (1988) на срезах эмбриона человека 7–8 нед гестации установили присутствие клеток-предшественников лейкоцитов (CD45⁺), в частности моноцит/макрофагов (CD14⁺) и лим-

СОЗРЕВАНИЕ КЛЕТОК КРОВИ

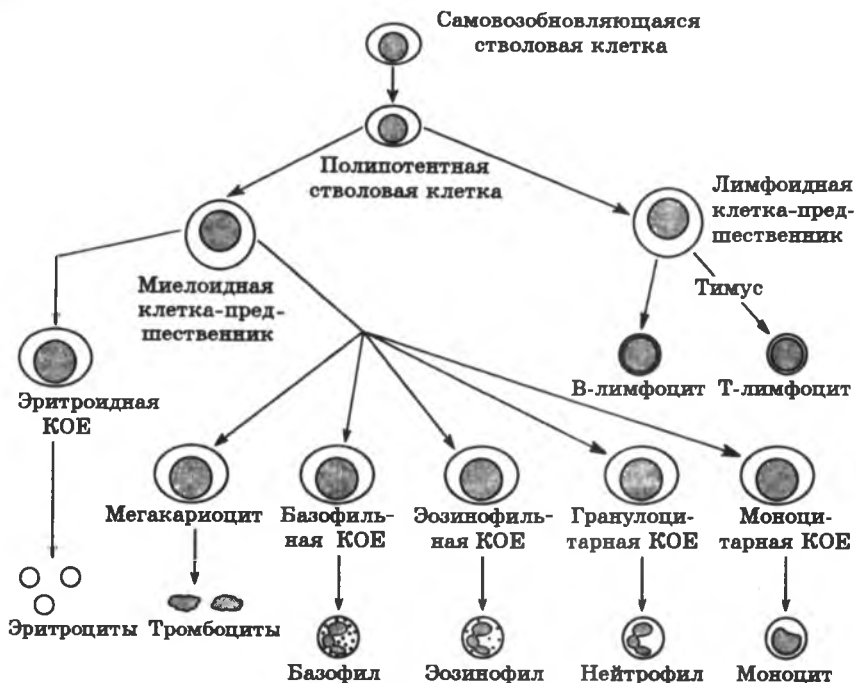


Рис. 2. Схема дифференцировки и созревания клеток крови из полипотентной стволовой кроветворной клетки.

фоцитов (CD7⁺), в желточном мешке, печени, в области шеи и верхней части грудной клетки. В нижней области грудной клетки, где проецируется закладка легких, не было обнаружено клеток, несущих маркер CD7 (Т-лимфоцитов или их предшественников). В этой зоне выявлены CD45⁺-клетки, несущие только общий лейкоцитарный антиген, возможно, являющиеся предшественниками тканевых макрофагов. В тимусе, сердце, аорте не удалось выявить предшественников клеток гранулоцитарного и лимфоидного рядов, а имелись лишь клетки-предшественники эритроидного ряда.

По мере развития и созревания плода происходит смена очагов гемопоэза, что является особенностью эмбрионального кроветворения. Закладка печени — активного органа гемопоэза у эмбриона человека — происходит на 4-й неделе развития. Если у взрослого человека печень не участвует в кроветворении, то в эмбриональном периоде она является одним из основных органов в процессе гемопоэза. На ранних стадиях эмбрионального развития в печени наиболее выражен эритропоэз. Этот орган становится центром гемопоэза на-

ГЕНЕРАТИВНЫЕ ЛИМФОИДНЫЕ ОРГАНЫ

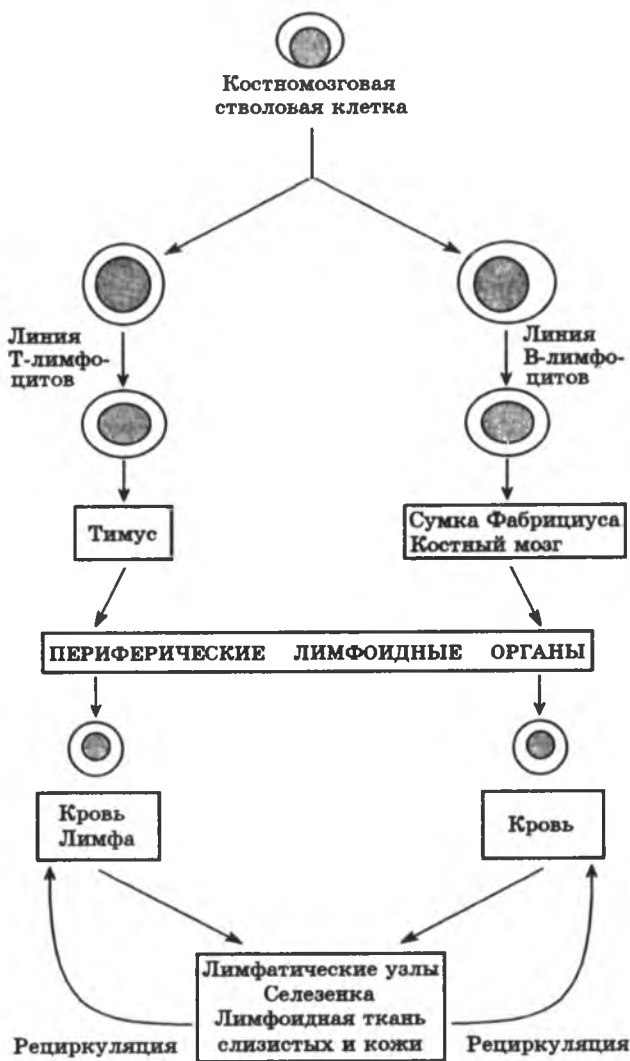


Рис. 3. Схема генерации лимфоидных клеток и их циркуляции.

чиная с 5–6 нед внутриутробного развития человеческого эмбриона (Заварзин А.А., 1945; Кравкова Е.В., 1954; Волкова О.В. и соавт., 1976; Герасимова Л.П., 1981; Sasaki U. и соавт., 1984). Печень становится главным источником стволовых клеток после прекращения функционирования желточного мешка — на 7–8-й неделе гестации.

Высокий процент недифференцированных стволовых кроветворных клеток, являющихся источником клеток-предшественников лимфоцитов, гранулоцитов, макрофагов, эритроцитов и других клеточных элементов кроветворной и лимфоидной систем, определяется в печени 6-недельного плода, в последующем их количество уменьшается.

Кроветворение в печени происходит вне сосудов по ходу капилляров, т. е. носит экстравазкулярный характер. В эмбриональной печени определяется значительное число клеток-предшественников гранулоцитов и макрофагов, хотя морфологически идентифицируемых гранулоцитарных клеток в ней совсем немного. Гранулоцитопоз в печени начинается на 9-й неделе, а на 10-й неделе в ней содержится до 4,6% миелоидных элементов среди всех кроветворных клеток. К 20-й неделе в печени значительно уменьшается количество очагов кроветворения. По мере затухания кроветворения в эмбриональной печени оно активируется в костном мозге. Кроветворение в печени может выявляться у ребенка в период новорожденности, и даже в течение первого года жизни.

В печени 5–6-недельного плода были обнаружены Т-лимфоциты (Хлыстова З.С. и соавт., 1986; Wybran J. и соавт., 1972; Stites D. и соавт., 1975) — свидетельство того, что печень плода человека содержит Т-лимфоциты еще до проявления лимфопоэтической функции тимуса. Показано, что уже на 8-й неделе развития эмбриона лимфоциты печени способны отвечать бласттрансформацией на стимуляцию фитогемагглютинином и аллогенными лимфоцитами (Stites D. и соавт., 1975). Данные о появлении зрелых Т-лимфоцитов в эмбриональной печени до формирования функционально активного тимуса указывают на возможность созревания этих клеток без непосредственного влияния тимусных факторов.

Менее 5% лимфоцитов, выделенных из печени плодов от 8 до 16 нед развития, реагировали с моноклональными антителами ОКТ3, ОКТ11, ОКТ4, ОКТ8 и ОКТ6. Около 30% лимфоцитов имели маркер клеток-предшественников — Т10 (CD38). Уровень каждой из определяемых субпопуляций Т-лимфоцитов — Т3(CD3)⁺, Т11(CD2)⁺, Т4(CD4)⁺ и Т8(CD8)⁺ — в печени плода после 16 нед развития повышался, достигая 10–26%. Количество клеток, несущих антиген малодифференцированных кортикальных тимоцитов Т6(CD1a), возрастало незначительно. В период 16–20 нед внутриутробного развития обнаружено 30–40% В-клеток. Содержание Т10(CD38)⁺-клеток достигало 30–60%. Около 4–6% лимфоцитов реагировали одновременно с моноклональными антителами ОКТ4 и ОКТ8, т. е. экспрессировали маркеры, характерные и для Т-хелперов и для Т-супрессоров, тогда как 2–4% CD4⁺-клеток не реагировали с ОКТ3-антителами, т. е. не имели рецепторов для распознавания антигена (TCR).

Появление первых пре-В-клеток идентифицировано на 7–8-й неделе гестации, когда были выявлены внутриклеточные μ -цепи иммуноглобулинов (Yathings J. и соавт., 1977, 1981; Hayward A., Kurnick J. 1981). На поверхности этих клеток отсутствовали и тяжелые, и легкие цепи иммуноглобулинов; это позволило предположить, что в пре-В-клетках тяжелые μ -цепи формируются раньше легких. Пре-В-клетки экспрессируют на поверхностной мембране антигены 1-го (HLA-A,B) и 2-го (HLA-DR) классов ГКГС и общий антиген CD10. На 11-й неделе гестации эти клетки составляли приблизительно 1% ядерных клеток печени. По данным З. С. Хлыстовой (1987), средний процент Т-клеток в печени 5–6-недельных плодов равен 0,6. В-лимфоциты с поверхностными иммуноглобулиновыми рецепторами обнаруживаются в печени на 9-й неделе. На 10–11-й неделе гестации около 0,6% мононуклеарных клеток печени имеют поверхностные Ig M, на 11-й неделе число их увеличивается до 1,5%. На 12-й неделе в печени обнаруживаются В-лимфоциты с иммуноглобулинами двух классов (M и D), на 13-й появляются В-клетки с IgG и IgA. К 16-й неделе количество В-клеток достигает 11%.

Таким образом, печень, являясь органом гемопоэза на ранних этапах эмбриогенеза (5–6 нед), играет важную роль в развитии и становлении иммунной системы человека. Дифференцировка полипотентных стволовых кроветворных клеток обеспечивает созревание всех ростков кроветворения, в том числе лимфоидного. Уже на 8-й неделе развития в печени обнаруживается формирование зрелых Т- и В-клеток, способных функционально обеспечивать иммунный ответ, что свидетельствует о принципиальной возможности созревания лимфоцитов в отсутствие непосредственного влияния тимического микроокружения.

После 4 нед внутриутробного развития человека обнаруживается закладка тимуса — одного из наиболее важных органов иммунной системы, центрального органа Т-лимфопоэза, в котором происходит “обучение” и созревание Т-лимфоцитов, с одновременной реализацией эндокринной функции путем выработки гуморальных факторов. В. Наупес и соавт. (1988) в тимусе плода человека 7 нед гестации не обнаружили клеток лимфоидного и моноцитарного рядов. На 8-й неделе происходит заселение тимуса клетками-предшественниками лимфоцитов и начинается активный лимфопоэз. В момент появления в тимусе лимфоцитов, который соответствует 7,5–8 нед развития (Рябчиков О.П., 1980), доля Т-лимфоцитов, выявленных методом розеткообразования с эритроцитами барана, составляла не более 5,2%. К 9–10 нед она увеличивалась до 34,8%, к 12-й неделе гестации достигая 82,6%, и затем практически не изменялась до рождения. В-лимфоциты были выявлены в тимусе на 12-й неделе развития плода человека (Чуич Н.А., 1980).

(Г. Азма и соавт. (1983), изучавшие субпопуляционный состав клеток развивающегося тимуса с 11-й по 20-ю неделю эмбрионального развития, отметили присутствие в нем ряда субпопуляций лимфоцитов на 11-й неделе гестации. При этом Т-лимфоциты в количественном отношении преобладали над В-клетками, на долю которых в это время приходилось менее 5%. В сроки гестации 11–20 нед антиген CD3 экспрессировало 28–66% лимфоцитов. Все тимоциты несли маркеры хелперов/индукторов (CD4), супрессоров/цитотоксических клеток (CD8), малодифференцированных кортикальных тимоцитов (CD1a), а также рецептор к эритроцитам барана (CD2). Около 30% лимфоидных клеток тимуса одновременно реагировали с моноклональными антителами к CD3 и CD1a.

Фенотипическая характеристика тимоцитов плодов человека 7–13 нед гестации была представлена В. Наупес и соавт. (1988). На 7-й неделе на клетках тимуса еще не выявлялись антигены лимфоидных клеток. Однако в срок 8,5 нед более чем на 50% клеток тимуса был обнаружен общий лейкоцитарный антиген (CD45) и общий маркер Т-клеток (CD7). Часть этих клеток экспрессировали также антиген Т-хелперов/индукторов (CD4) и моноцит/макрофагальный антиген (CD14). Исследования, проведенные с помощью двойной флюоресцентной метки и проточной цитометрии, показали, что на поверхности 20% CD7⁺-клеток представлен также CD2-маркер. Менее 5% клеток имели CD3-антиген, характерный для зрелых Т-клеток. Кортикальные тимоциты (CD1a⁺) и Т-супрессоры/цитотоксические клетки (CD8⁺) на этом этапе развития не определялись. Начиная с 9-й недели гестации более 50% всех тимоцитов у плода реагировали с перечисленными выше моноклональными антителами. В корковом слое тимуса до 14-й недели гестации содержатся преимущественно лимфоциты с фенотипом CD4⁺, CD1a⁺ и CD8⁺, в мозговом — CD3⁺-клетки. Доля CD4⁺- и CD8⁺-клеток достигает максимальных значений в период 14–20 нед. Все антигены, за исключением CD3, выявлялись на большом проценте тимоцитов. Показано, что на значительном количестве тимоцитов экспрессируются одновременно антигены молодых и зрелых Т-лимфоцитов, например CD1a и CD3. О созревании Т-клеток свидетельствовало и появление HLA-антигенов 1-го и 2-го классов на тимоцитах мозгового слоя тимуса 14-недельного плода.

Представленные данные свидетельствуют о том, что для лимфоидных клеток развивающегося тимуса характерно обилие обнаруживаемых на их поверхности антигенов и их способность экспрессировать одновременно несколько антигенов, в частности антигены и молодых, и зрелых Т-лимфоцитов. Зрелые тимоциты, присутствующие в медуллярной области, имеют антигены 1-го и 2-го класса КГГС.

Экспрессия дифференцировочных антигенов на клеточной поверхности может в определенной степени свидетельствовать о способности клетки выполнять ту или другую функцию. Самым ранним сроком, когда была впервые обнаружена пролиферативная реакция клеток тимуса на фитогемагглютинин (ФГА), оказалась 10-я неделя эмбрионального развития (Stites D.P. и соавт., 1974, 1979). М. Papiernik (1970) изучалась динамика способности тимоцитов реагировать на ФГА в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) с 12-й по 22-ю неделю эмбрионального развития. В период от 12 до 18 нед к РБТЛ способны 38–57% клеток, а начиная с 18 нед и вплоть до 22 нед таких клеток становится меньше (20–25%). После 12-й недели тимоциты начинают распознавать аллоантигены в смешанной культуре лимфоцитов (Lawton R., Cooper M., 1989). Способность тимоцитов плода человека отвечать на КонА пролиферацией впервые была зарегистрирована в 13–14 нед развития (Leino A. и соавт., 1970; Toivanen P., 1978). Стимуляция тимоцитов плодов 18–39 нед гестации ФГА совместно с форболмеристацетатом инициировала синтез ИЛ-2, уровень которого был невысоким, но достаточным для регистрации (Торубарова Н.А. и соавт., 1993). S. Saito и соавт. (1988) изучали способность к синтезу ИЛ-2 в ответ на стимуляцию ФГА лимфоцитов крови плодов 16–22 нед гестации. Обнаружен достаточно высокий уровень синтеза ИЛ-2, на основании чего авторы заключают, что формирование “системы интерлейкина-2” у плода начинается рано, до 16 нед гестации. Создается впечатление, что лимфоидные клетки тимуса к моменту рождения ребенка являются уже достаточно фенотипически и функционально зрелыми и, по-видимому, способны проявлять относительно высокую функциональную активность в ранние периоды постнатальной жизни.

В селезенке происходит преимущественно лимфопоэз. Гемопоэз в селезенке человека совершается только в период эмбрионального развития, но она сохраняет потенцию к формированию клеток крови и у взрослого индивидуума. Для селезенки характерно многообразие функций. Прежде всего это защитная функция, реализуемая в захвате и нейтрализации токсичных веществ и выработке специфических антител. Кроме того, в селезенке постоянно происходит физиологический распад (гемолиз) эритроцитов, осуществляемый ретикулярными клетками и макрофагами. Селезенка участвует также в обмене железа, эритропоэзе, образовании эритропоэтина и пр.

На 4-й неделе развития плода человека селезенка определяется в виде скопления компактно расположенных мезенхимных клеток. На 5–6-й неделе в ней встречаются единичные крупные элементы —

бласти и макрофаги. На 11-й неделе в строме селезенки появляются островки эритробластов, гранулоцитов, но лимфоэпителиальная ткань еще не обнаруживается. Эритроидное и гранулоцитарное кроветворение определяется в селезенке в сроки с 11-й по 15-ю неделю, затем лимфоцитоз становится преобладающим. На 11-й неделе в селезенке плода обнаруживается 1,5% клеток с поверхностными Ig M. На 13–14-й неделе развития плода в ней формируются лимфоидные фолликулы (Хлыстова З.С., 1987). На 13–22-й неделе гестации в селезенке определяется до 20–30% лимфоцитов с поверхностными Ig M; 4–15% лимфоцитов имеют на мембране Ig A. На 14-й неделе содержание В-клеток с поверхностными Ig M, Ig G, Ig A или Ig D в селезенке приближается к их уровню у взрослых. В связи с более поздними сроками созревания плазматических клеток (18–20-я неделя гестации) существенной секреции синтезированных иммуноглобулинов в плазму не происходит.

G. Asma и соавт. (1983) выявили в селезенке CD4⁺- и CD8⁺-клетки у плода 12 нед развития, В-лимфоциты в этот срок составили 25%. Особенностью фетальной селезенки является наличие двух популяций лимфоцитов, экспрессирующих раздельно CD4- и CD8-антигены. К 20-й неделе развития плода количество клеток каждой из этих популяций составляет приблизительно 20%. Содержание клеток, несущих CD2-антиген, с 12-й по 20-ю неделю гестации увеличивается до 40%, а В-клеток — до 45%. Большая часть клеток селезенки реагирует с моноклональными антителами OKT10, что характерно для клеток-предшественников.

У взрослого человека **костный мозг** является основным органом кроветворения. Он состоит из происходящего из перихондриальных областей развивающейся кости васкуляризованного стромального матрикса и гемопоэтической паренхимы, формирующейся в результате колонизации матрикса мигрирующими стволовыми клетками. В период эмбрионального развития заселение его этими клетками происходит позднее, чем заселение печени, тимуса и селезенки. Как орган гемопоэза костный мозг начинает функционировать на 10–12-й неделе развития, когда появляются первые очаги кроветворения в диафизах трубчатых костей. Начиная с этого периода гестации по мере роста организма и костной системы постепенно активизируется колониеобразование в костном мозге, появляются элементы миелоидного, эритроидного и лимфоидного рядов, но печень все еще является основным органом кроветворения. А с 20-й недели внутриутробного развития таким органом становится костный мозг. К 20–24-й неделе гестации клетки миелоидного ряда в костном мозге начинают преобладать над другими клеточными элементами. К 26-й неделе число гранулоцитов составляет $2 \cdot 10^9$ /л, быстро увеличивается и достигает к моменту рождения $6 \cdot 10^9$ /л.

Количество Т-лимфоцитов в костном мозге плода приближается к таковому у взрослого человека, на протяжении всего периода внутриутробного развития оно в среднем не превышает 1,8% с индивидуальными колебаниями от 0 до 8% (Gupta S. и соавт., 1976; Рябчиков О.П., 1980; Аджимамедова Т.С. и соавт., 1981; Abo T. и соавт., 1983; Asma G. и соавт., 1983). G. Asma и соавт. (1983) установили, что в костном мозге плода человека в период с 12-й по 20-ю неделю развития более 80% клеток имеют фенотип предшественников миелоидного и лимфоидного кроветворения, являясь CD38⁺-клетками. В период 12–20 нед внутриутробного развития доля клеток, которые экспрессируют антигены, являющиеся маркерами малодифференцированных тимоцитов (CD1a⁺), Т-хелперов/индукторов (CD4⁺), Т-супрессоров/цитотоксических клеток (CD8⁺), зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-клеток, обладающих рецептором к эритроцитам барана (CD2⁺), не превышает 5%. Относительное содержание В-лимфоцитов (CD19⁺) в период от 12 до 16 нед развития варьирует от 10 до 20%, в срок 16–20 нед — от 20 до 30%. Общее число лимфоцитов в костном мозге плода к 20-й неделе составляет около 2/3 содержания их у доношенного новорожденного, постепенно увеличивается и к моменту рождения достигает $2 \cdot 10^9$ /л.

По мнению З. С. Хлыстовой (1987) закладки лимфатических узлов появляются на 7–8-й неделе эмбриогенеза. Формирование их и развитие лимфатических узлов у человека происходят на протяжении всего внутриутробного периода. На 8-й неделе эмбрионального развития закладываются бифуркационные и паратрахеальные лимфатические узлы, на 12-й неделе — шейные. В. А. Флоренсов (1964) считал, что у плода на 8-й неделе в лимфатических узлах происходит “универсальный” процесс лимфо- и миелопоэза и только к 24-й неделе выявляется его разделение. R. Markgraf и соавт. (1982) представили данные о том, что заселение мезенхимного зачатка лимфатического узла клетками миелоидного и лимфоидного ряда происходит на 12-й неделе эмбриогенеза, а замена на лимфопоэз грануло- и эритропоэза в корковом веществе начинается одновременно с дифференцировкой паренхимы лимфоузла на корковое и мозговое вещество (14-я неделя). Авторы указывают, что формирование Т-зон в лимфатических узлах происходит на 13-й неделе развития плода.

Заселение лимфоцитами (Т- и В-клетками) передних средостенных, подвздошно-ободочных, латеральных глубоких шейных и поверхностных паховых лимфатических узлов определяется на 14–15-й неделе развития плода. Однако, согласно данным Д. А. Абдумуратовой (1990), превалируют Т-клетки. С увеличением срока гестации в лимфатическом узле увеличивается содержание Т-лимфоцитов (Е-РОК) — до 66,6–76,1% к 25–27-й неделе.

В лимфатических узлах плода человека выявляются Т-лимфоциты, имеющие фенотипы хелперов/индукторов ($CD4^+$) и супрессоров/цитотоксических клеток ($CD8^+$). Содержание их подвержено значительным индивидуальным колебаниям: $CD4^+$ -клеток — от 2 до 57%, $CD8^+$ -клеток — от 2 до 47% (Абдумуратова Д.А., 1990). Несколько позднее, чем Т-клеточные, в лимфатическом узле начинают развиваться В-клеточные зоны (14-я неделя). М. Voffill и соавт. (1985) на гистологических срезах с использованием моноклональных антител обнаружили, что В-клетки в лимфатических узлах плода представлены меньшим количеством, чем Т-лимфоциты. На 16-й неделе развития плода доля В-лимфоцитов здесь не превышала 30%, тогда как Т-клетки составляли 70%.

Для оценки функциональных возможностей иммунокомпетентных клеток лимфатических узлов плода определяли их способность отвечать на КонА реакцией бласттрансформации и проявлять естественную цитотоксическую активность *in vitro* в отношении чувствительных к НК клеток-мишеней. Установлено, что лимфоциты всех групп лимфатических узлов плода человека способны подвергаться бласттрансформации в ответ на действие КонА, но в разной степени. Наиболее высокие абсолютные значения индекса стимуляции имели лимфоциты подвздошно-ободочных и латеральных глубоких шейных лимфатических узлов (Абдумуратова Д.А., 1990). Автор высказывает предположение, что выявленные различия могут быть обусловлены разным антигенным составом лимфы, оттекающей от миндалин и кишечника, и отражает разную функциональную нагрузку данного звена периферической лимфоидной системы.

Сравнительный анализ цитотоксической активности НК (естественных, или нормальных киллеров) лимфатических узлов плода и взрослого человека выявил сходные функциональные возможности клеток этого типа в период как эмбрионального, так и постнатального онтогенеза человека (Або Т. и соавт., 1983, 1984; Коба Ф. и соавт., 1987). Результаты, полученные Д. А. Абдумуратовой (1990), демонстрируют значительную индивидуальную вариабельность индекса цитотоксичности: от 2 до 33% с максимальным значением в группе передних средостенных и латеральных глубоких шейных лимфатических узлов. Уже в эмбриональном периоде пренатального развития прослеживается связь лимфатических узлов с другими органами иммунной системы, свидетельствующая о включении их в общую систему иммуногенеза плода человека (Барышев Б.Б., 1980; Савенко В.А., 1989). З. С. Хлыстова (1987) рассматривает их как важное звено периферической иммунной системы, принимающее участие в поддержании иммунного гомеостаза развивающегося плода человека.

Небная миндалина, аппендикс и пейеровы бляшки, выполняющие барьерную функцию, относятся к лимфоэпителиальным органам пищеварительного тракта. В последнем имеется защитная система организма в виде одиночных лимфоидных фолликулов и их скоплений, которые по строению отличаются от тимуса, селезенки и лимфатических узлов. Поскольку у млекопитающих не был определен орган, который мог бы служить аналогом фабрициевой сумки, некоторые авторы предполагали, что им может быть миндалина (Miller J. и соавт., 1966; Фриденштейн А.Я., Чертков И.Л., 1969; Бернет Ф., 1971), другие — аппендикс либо пейерова бляшка (Cooper M., 1966; Waksman B. и соавт., 1973).

Для уточнения этого вопроса под руководством проф. З. С. Хлыстовой были проведены параллельные исследования процессов становления иммунной системы перечисленных органов. Установлено, что закладка червеобразного отростка происходит на 8-й неделе внутриутробного развития, небной миндалины — на 9-й (Барышев Б.Б., 1980; Работникова Е.Л., Хлыстова З.С., 1985). В аппендиксе, пейеровой бляшке и миндалине лимфоидные скопления выполняют местные защитные функции еще в период эмбрионального развития. Однако заселение их Т- и В-лимфоцитами происходит позднее, чем в кроветворных органах плода (Чуич Н.А., 1980). Миграция лимфоцитов в лимфоэпителиальные органы пищеварительной системы осуществляется из кровеносных сосудов. Местное значение лимфоидных образований проявляется только в определенных участках, в которых создаются особые взаимоотношения эпителия и лимфоидной ткани.

Заселение лимфоцитами небной миндалины выявлено на 11–12-й неделе, аппендикса — на 15–16-й, тонкого кишечника — на 11-й (Барышев Б.Б., 1980; Хлыстова З.С., Работникова Е.Л., 1983; Работникова Е.Л., 1983; Spencer V., Dillon S., 1986). В связи с тем что суспензию мононуклеарных клеток в количестве, достаточном для исследования, из небной миндалины можно было получить только на 14-й неделе, из аппендикса — на 17-й (Барышев Б.Б., 1980; Работникова Е.Л., Хлыстова З.С., 1985), а из пейеровых бляшек — на 20-й (Хлыстова З.С. и соавт., 1986), данные о характере дифференцировки лимфоидных клеток в этих органах в процессе эмбриогенеза были представлены авторами лишь с этих сроков гестации. В суспензии клеток миндалины 14-недельного плода определялось 21,7% Т-лимфоцитов (Е-РОК) и 1,2% В-лимфоцитов (М-РОК). На 17–18-й неделе Т-клетки в небной миндалине уже составляли 56%, В-лимфоциты — 2,8%. Начиная с 20-й недели основной популяцией лимфоцитов в небной миндалине являются Т-клетки (56–60%), количество В-лимфоцитов не превышает 3,8%. В это время в аппендиксе выявлено 18,7% Т-лимфоцитов и 16%

В-клеток. Процент Т-клеток практически не изменяется до момента рождения, а количество В-лимфоцитов увеличивается до 26% к 32-й неделе развития плода.

В пейеровых бляшках содержание Т- и В-лимфоцитов меньше, чем в аппендиксе: к 20-й неделе — соответственно 5,9 и 2,1%, к 27-й — 12 и 8,1%. Однако на протяжении всего периода наблюдения за развитием плода в пейеровых бляшках преобладали Т-лимфоциты (Хлыстова З.С. и соавт., 1986; Хлыстова З.С., 1987).

V. Spencer и соавт. (1986) провели с использованием моноклональных антител изучение лимфоидной системы кишечника, исследуя биоптаты 9 плодов 11–19-й недели развития. На 11-й неделе в пейеровых бляшках обнаружено 1,5% клеток CD3⁺, 0,3% — CD8⁺ и 1,4% — CD4⁺. На 16–19-й неделе число CD3⁺-лимфоцитов возросло почти вдвое, составляя 2,3–3,2%, количество CD4⁺-клеток варьировало от 0 до 0,9%, а CD8⁺ клеток — от 1,1 до 2,1%. Следует, однако, отметить, что относительное число лимфоцитов с указанными фенотипами исследователи определяли из расчета на 100 ядер эпителиальных клеток, а не лимфоидных. Авторы считают, что эмбриональный кишечник является одним из первых органов, который заселяется клетками из тимуса. В эмбриональном кишечнике Т-супрессоры/цитотоксические клетки (CD8⁺) преобладают над Т-хелперами/индукторами (CD4⁺). В связи с тем что эмбриональный кишечник свободен от бактериальной флоры и пищевых антигенов, скопление CD8⁺-клеток в эпителии обусловлено скорее их заселением, а не ответом на специфический антиген. Об источнике внутриэпителиальных лимфоцитов сведений нет.

Формирование лимфоидных органов эмбрионального кишечника, по-видимому, обусловлено развитием его различных структур (Spencer V., Dillon S., 1986). Авторы отметили агрегацию Т-лимфоцитов в слизистой оболочке эмбрионального кишечника и высказали предположение, что эти скопления лимфоидных клеток есть начало формирования пейеровых бляшек, которые макроскопически определяются на 24-й неделе гестации.

Слизистая оболочка лимфоэпителиальных органов имеет участки с истонченным покровным эпителием, где лимфоциты, минуя сосуды, мигрируют на поверхность слизистой. Через второй путь миграции — лимфатические сосуды — лимфоциты попадают в общий лимфоток, а затем в кровоток. Таким образом, лимфоидные образования лимфоэпителиальных органов пищеварительной системы плода человека, являясь звеном единой системы иммуногенеза, способны осуществлять и местную иммунную защиту.

Сходным звеном единой системы иммунитета являются лимфоидные образования, осуществляющие местную защиту в легких. О защитных функциях этого органа свидетельствуют интенсивный мест-

ный синтез антител и высокая эффективность аэрогенной иммунизации против ряда бактериальных и вирусных инфекций. Клеточную основу местного иммунитета легких составляют лимфоидные образования в слизистой оболочке стенок бронхов — **бронхоассоциированная лимфоидная ткань** (БАЛТ-система), лимфоидные элементы паренхимы легких и альвеолярные макрофаги.

БАЛТ-система лучше всего изучена в легких цыплят и некоторых видов млекопитающих (Plesch B., 1982; Simecka J. и соавт., 1986; Vreel M. и соавт., 1987; Holt P. и соавт., 1988). БАЛТ представляет собой плотные скопления лимфоцитов, располагающиеся между бронхами и артерией и находящиеся в тесном контакте с эпителием (лимфоэпителием). Общая композиция БАЛТ подобна таковой предопределенных лимфоидных органов.

Показано, что у мышей, крыс, морских свинок в БАЛТ имеются отдельные Т- и В-клеточные области с характерным для каждой микроокружением (Plesch B., 1982; Van der Brugge-Gamelkoorn G. и соавт., 1985). С помощью моноклональных антител NLDC-145 в Т-клеточных зонах БАЛТ были выявлены "интердигитирующие" клетки (Vreel M. и соавт., 1988), однако тем же маркером метятся и альвеолярные макрофаги. В В-клеточных зонах клетки микроокружения связывали моноклональные антитела W3/25, которые реагируют с дендритными клетками, Т-хелперами и макрофагами (Simecka J. и соавт., 1986). Такое микроокружение способствует кооперации Т- и В-лимфоцитов в индукции иммунного ответа и его контролю.

Анатомически БАЛТ делится на три области: центральную, окружающую ее (периферический ободок) и область, непосредственно прилегающую к лимфоэпителию (субэпителиальная). Каждая из них содержит популяции лимфоидных клеток разных типов.

Центральная область состоит из плотно упакованных лимфоцитов (преимущественно В-клеток) и дендритных клеток (Simecka J. и соавт., 1986). Последние участвуют в регуляции дифференцировки лимфоцитов и, возможно, выполняют аксессуарную (вспомогательную) функцию.

Периферическая зона БАЛТ, по данным R. White и соавт. (1978), состоит из свободно расположенных лимфоцитов, реагирующих с моноклональными антителами MRC OX-19 (общие для Т-клеток), W3/25 (выявляющие Т-хелперы), MRC OX-8 (выявляющие Т-супрессоры). Примечательно обнаруженное преобладание MRC OX-8⁺-клеток над MRC OX-19⁺, что указывает на наличие в БАЛТ клеток с фенотипом MRC OX-19⁻ MRC OX-8⁺. Этот клеточный фенотип соответствует фенотипу клеток, обладающих естественной цитотоксической активностью (Woda B. и соавт., 1984).

В периферической области БАЛТ определяются также интердигтирующие клетки, экспрессирующие на своей поверхности антиген 2-го класса ГКГС.

Субэпителиальная область представлена плотной сетью клеточных элементов с большим количеством дендритных клеток и макрофагов. Среди них встречаются немногочисленные Т-лимфоциты.

БАЛТ-система, альвеолярный просвет и легочная паренхима различаются клеточным составом, включающим лимфоидные элементы, макрофаги, дендритные и интердигтирующие клетки.

Лимфоэпителий в отличие от бронхоэпителия характеризуется интенсивным связыванием антител к антигенам 2-го класса ГКГС и негативной реакцией на общий лейкоцитарный антиген. Большинство клеток, расположенных непосредственно под лимфоэпителием, реагировали с антителами W3/25, выявляющими антигены присутствующие на Т-хелперах, дендритных клетках и макрофагах, и лишь небольшое количество — с моноклональными антителами, связывающими антигены характерные для тотальной популяции Т-клеток (MRC OX-19).

Эти факты послужили основанием для вывода о преимущественном содержании под лимфоэпителием дендритных клеток и макрофагов. Лимфоэпителий, по-видимому, способен к транспорту антигена из бронхиального просвета в основание БАЛТ. Предполагается, что клетки с молекулами 2-го класса ГКГС на поверхностной мембране включаются в представление антигена Т-клеткам-хелперам. Возможно, эти поверхностные молекулы, кодируемые генами 2-го класса ГКГС, участвуют в захвате антигена из просвета бронха. В альвеолярных стенках также выявлялись клетки, реагирующие с моноклональными антителами W3/25. Все клетки в значительных количествах экспрессировали антиген 2-го класса ГКГС. Клетки с маркером Т-супрессоров (MRC OX-8⁺) отсутствовали.

Находящиеся в альвеолах клетки экспрессировали на поверхностной мембране общий лейкоцитарный антиген. В большом количестве выявлялись Т-лимфоциты и плазматические клетки (W3/13⁺). Клеток, положительно реагирующих с антителами к антигенам 2-го класса ГКГС, обнаружено мало.

Окончательное формирование БАЛТ-системы легкого у человека происходит в постнатальном периоде, когда она приобретает вид оформленных гистологических образований. Помимо БАЛТ-системы, в легких существуют клетки, способные реализовать местные иммунные реакции. Нарушение формирования местных защитных механизмов на этапе эмбриогенеза приводит к снижению

иммунной реактивности новорожденных, в чем одна из возможных причин пре- и постнатальной патологии легких.

Нами совместно с сотрудниками лаборатории пульмонологии, руководимой проф. Л. К. Романовой (Институт морфологии человека РАМН) было изучено становление клеточных основ иммунной системы в легких плода человека. Результаты этих исследований представлены в ряде публикаций (Ванько Л.В. и соавт., 1992; Романова Л.К. и соавт., 1992; Тимошук О.А., 1992).

В развитии легкого выделяют три основных стадии (периода): псевдожелезистую, каналикулярную и альвеолярную (Есипова И.К., 1975; Spencer V., 1977; Relier J., 1981). Основным проявлением псевдожелезистой стадии (5–16 нед гестации) является развитие бронхиального дерева, крупных легочных и бронхиальных артерий и вен. Для каналикулярной стадии (17–24 нед) характерно формирование мелких бронхов, терминальных и респираторных бронхиол, интенсивное образование кровеносных капилляров, входящих в контакт с эпителием бронхов. В альвеолярной стадии происходят окончательная дифференцировка клеточных элементов легкого (клеток альвеолярного эпителия), развитие кровеносных капилляров, развитие сурфактантной системы (Романова Л.К., 1977, 1987).

Начиная с 8–9 нед эмбрионального развития в легких обнаруживаются зрелые Т-лимфоциты ($CD3^+$), Т-лимфоциты, несущие рецептор к эритроцитам барана ($CD2^+$), малодифференцированные кортикальные тимоциты ($CD1a^+$), хелперы/индукторы ($CD4^+$), супрессоры / цитотоксические клетки ($CD8^+$), В-лимфоциты ($CD20^+$) и клетки, экспрессирующие антигены 2-го класса ГКГС ($HLA-DR^+$).

Присутствие в легких плода человека лимфоидных клеток, экспрессирующих $CD2$ -антиген, установлено уже на 8–9-й неделе гестации (псевдожелезистая стадия). По количеству клеток эта субпопуляция лимфоцитов превышает другие на данном этапе развития легких (в среднем $5,25 \pm 1,37\%$). С увеличением срока гестации содержание $CD2^+$ -клеток в легких быстро возрастает, достигая 27% в каналикулярной стадии (16–24 нед) и 37% в начале альвеолярной стадии (25–28 нед). Содержание $CD2^+$ -лимфоцитов в легких в этот период развития сходно с числом таких клеток в печени и селезенке.

Количество $CD3^+$ -клеток в легком эмбриона 9–15 нед варьирует от 0,3 до 7,7%, т. е. близко к таковому в печени и костном мозге (около 5%) в данном периоде гестации. В каналикулярной стадии развития легких число $CD3^+$ -клеток значительно увеличивается, достигая $29,2 \pm 9,5\%$, и остается стабильным в начале альвеолярной стадии. По данным G. Asma и соавт. (1983), содержание зрелых

ОКТ3⁺-лимфоцитов в печени в это время колеблется от 10 до 26%, в селезенке составляет 70–80%, в тимусе — 28–66%, в костном мозге не превышает 5%. Иными словами, в изученные периоды гестации содержание Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD3-антиген, в легких плода человека сходно с содержанием их в печени.

Малодифференцированные кортикальные тимоциты (CD1a⁺) выявлены в легких на 9-й неделе внутриутробного развития. Содержание их в псевдожелезистой стадии развития легких составляет в среднем $3,9 \pm 0,9\%$. Оно значительно увеличивается в каналикулярной стадии, достигая $23,6 \pm 5,4\%$. В начале альвеолярной стадии количество этих клеток составляет $34,75 \pm 15,2\%$, что превышает содержание их в печени, костном мозге и селезенке, но является значительно ниже, чем в тимусе. Это позволяют думать о возможности дифференцировки Т-лимфоцитов в развивающемся легком плода человека и о поступлении в легкое клеток-предшественников, дающих начало субпопуляции CD1a⁺-клеток. Очевидно, особенности микроокружения легкого способствуют дифференцировке в направлении лимфоидная клетка-предшественник → CD1a⁺-лимфоцит.

Доля основных регуляторных клеток иммунного ответа — CD4⁺ и CD8⁺ — в псевдожелезистой стадии развития легкого составляет 3,9 и 2,9% соответственно. В каналикулярной стадии она достигает 26,3 и 32,1% и остается стабильной в начале альвеолярной стадии (рис. 4). Таким образом, содержание CD4⁺- и CD8⁺-клеток в легких плода человека до 20 нед гестации приблизительно такое же, как в печени.

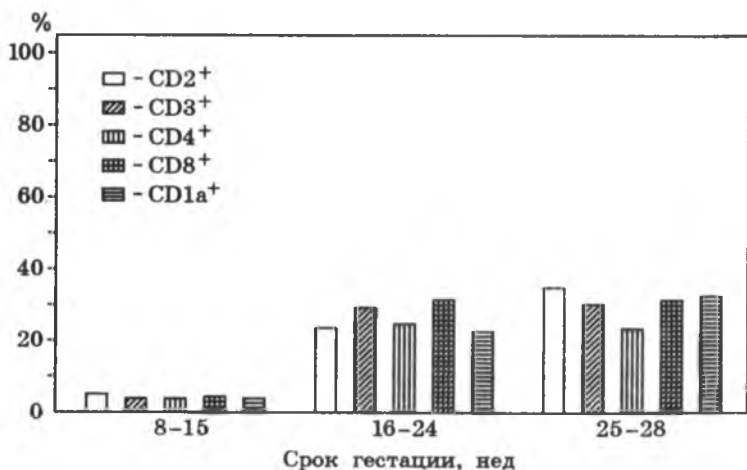


Рис. 4. Относительное содержание Т-лимфоцитов и их регуляторных субпопуляций в легких плода человека на разных стадиях развития.

Содержание В-лимфоцитов в псевдожелезистой стадии развития легких составляет в среднем $1,7 \pm 0,7\%$. С увеличением срока гестации оно возрастает до 20,1% в каналикулярной и до 30,5% в начале альвеолярной стадии (рис. 5). Динамика содержания В-лимфоцитов в легких плода не совпадает с таковой в тимусе, печени, селезенке и костном мозге. При нормальном развитии плода плазматические клетки в легком не обнаруживаются. Они появляются при инфекционных заболеваниях матери, когда инфекция проникает через плаценту.

Процент клеток, экспрессирующих антигены 2-го класса ГКГС, в псевдожелезистой стадии развития легких сравнительно невелик — 2,3. Однако в каналикулярной стадии он резко возрастает, достигая 33,6, и в начале альвеолярной стадии еще несколько увеличивается.

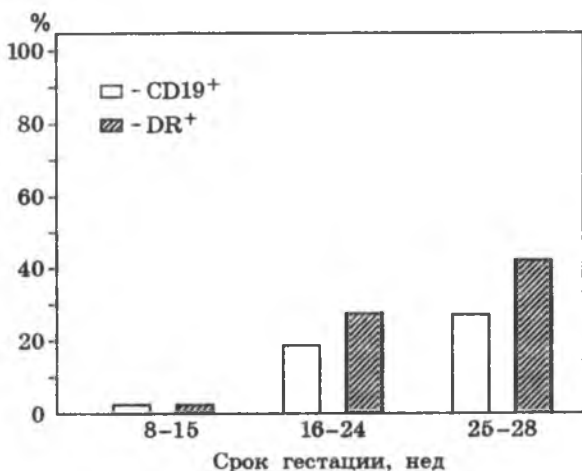


Рис. 5. Относительное содержание В-лимфоцитов и DR-позитивных клеток в легком плода человека на разных стадиях развития.

Согласно исследованиям Р. Holt и соавт. (1986), в паренхиме легкого у взрослого человека содержание CD20⁺-лимфоцитов составляет 8%, CD3⁺-клеток — 37%, CD4⁺ — 22%, CD8⁺ — 22%. Сравнив эти данные с полученными нами, можно сделать заключение, что субпопуляционный состав лимфоцитов тканевой стромы легких плода человека 25-28 нед гестации близок к таковому у взрослого индивидуума.

Клетки лимфоидного ряда в легком активно пролиферируют на протяжении всего исследованного периода пренатального развития (9-27 нед гестации). В псевдожелезистой стадии развития легкого выявлено 29,4% клеток в фазе синтеза ДНК; в каналикулярной

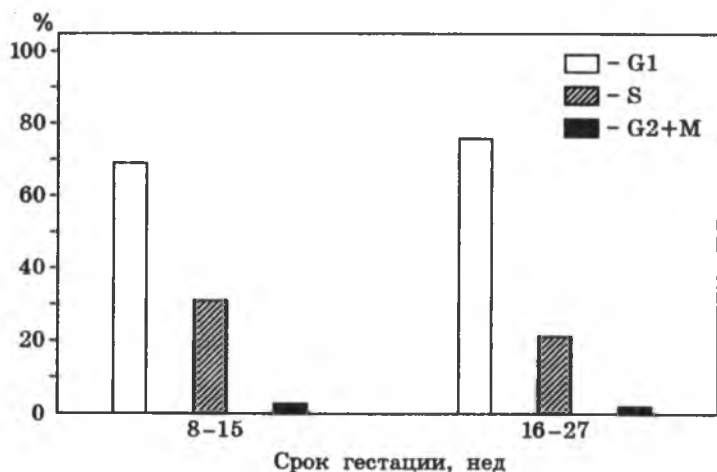


Рис. 6. Количество лимфоидных клеток легкого плода человека, находящихся в разных фазах клеточного цикла.

стадии количество клеток, синтезирующих ДНК, несколько снижалось, составляя 20,6% (рис. 6).

Способность клеток плода синтезировать IgM обнаруживается на 11-12-й неделе, IgG — на 12-20-й, IgA — на 12-30-й. К 17-й неделе концентрация IgM в фетальной сыворотке достигает 5-20% от содержания этого иммуноглобулина в материнской сыворотке. Продукция IgA (малые количества) выявляется позже — на 30-й неделе. На 6-й неделе гестации в сыворотке плода в результате транспорта через плаценту появляется материнский IgG (до 5-6% от его уровня у матери). Переход IgG в ранние сроки гестации происходит в основном пассивно. Активный транспорт устанавливается благодаря экспрессии на мембране клеток плаценты рецептора к Fc-фрагменту IgG в поздние сроки. Пассивный перенос материнских клеток и инфекционных агентов может стимулировать защитные механизмы плода. Активный перенос материнских IgG в существенных количествах начинается с 26-й недели, в результате их уровень у плода достигает материнского уровня. Синтез IgE в легких и печени определяется с 11-й недели, в селезенке — на 21-й неделе, концентрация IgE в сыворотке незначительна.

Синтез фракций комплемента также начинается рано: C3-, C2- и C5-компонентов — на 8-й, C4-компонента — на 11-й неделе гестации. На 14-й неделе эмбрионального развития в селезенке, кроме перечисленных фракций комплемента, обнаруживают C1q, а еще позже (на 16-й неделе) — C7- и C9-компоненты комплемента.

Таким образом, становление иммунной системы организма у человека в значительной степени происходит в период пренатального

онтогенеза. Уже к 16–20-й неделе гестации Т- и В-системы иммунитета в значительной степени сформированы. Это свидетельствует о значительных возможностях плода реализовать иммунные реакции.

Основной функцией иммунной системы плода является защита от потенциально агрессивных материнских клеток и от инфекционных агентов. Успех этой борьбы зависит от состояния реактивности как специфических, так и неспецифических защитных механизмов. Раннее и достаточно полное созревание Т-клеток, с одной стороны, благоприятствует элиминации материнских иммунокомпетентных клеток или микроорганизмов, попадающих в циркуляцию плода, с другой — увеличивает риск сильной реакции клеток плода против антигенов матери. Поэтому благоприятные условия развития плода возможны только при сбалансированности эффекторных и регуляторных (преимущественно иммуносупрессорных) функций иммунокомпетентных клеток и действия механизмов, контролирующих иммуносупрессивное влияние.

2.3. Иммунитет новорожденных

При рождении организм ребенка попадает в новое, необычное окружение, требующее перестройки системы защиты, переключения ее в основном на борьбу с патогенными микроорганизмами. Успех этой борьбы зависит от состояния реактивности как специфических, так и неспецифических защитных механизмов.

В момент рождения ребенка функциональная активность систем, обеспечивающих защиту его от вредных воздействий новой окружающей среды, еще не подверглась модулирующему влиянию этих факторов и, по-видимому, является отражением внутриутробных условий развития плода и его взаимодействий с иммунной системой матери. Новые условия существования требуют изменения прежде всего характера регуляции многих ответных реакций, в частности перехода с преимущественно иммуносупрессивного типа на иммуностимулирующий.

Клеточный иммунитет в основном формируется до рождения, о чем свидетельствует способность новорожденного ребенка отторгнуть чужеродный трансплантат. Количество Т-лимфоцитов в пуповинной крови может быть выше такового у взрослых людей, хотя процентное содержание этих клеток у новорожденных ниже. Нивелирование разницы происходит за счет физиологического лимфоцитоза, наблюдаемого у новорожденных.

Как можно было убедиться (см. предыдущий раздел), процессы развития Т-клеток в основном завершаются задолго до рождения и не представляют серьезных ограничений в узнавании антигенов в

неонатальном периоде. Т-клеточное клональное разнообразие к моменту рождения уже сформировано, но взрослый репертуар клеток памяти устанавливается только в результате антигенной стимуляции. Т-клеточный репертуар новорожденных генерируется через рекомбинацию V-, D- и g-сегментов варибельной области α - и β -цепей Т-клеточного рецептора (Collins M. и соавт., 1985). Процесс происходит в тимусе и связан с развитием толерантности или с элиминацией самореактивных (реагирующих на собственные антигены) клеток. Необходимая для экспрессии Т-клеточного рецептора (TCR) инициация геной реаранжировки и определение индивидуального репертуара в отношении собственных антигенов 1-го и 2-го классов происходят в процессе внутритимусной дифференцировки. В тимусе осуществляется и функциональная диверсификация тимоцитов на субпопуляции.

Самая ранняя лимфоидная клетка в коре тимуса лишена маркеров зрелых Т-лимфоцитов (за исключением CD2-рецептора к эритроцитам барана), но экспрессирует антигены T9 (CD71) и T10 (CD38) (стадия I). Дальнейшая дифференцировка тимоцитов связана с потерей CD71 (рецептора для трансферрина) и приобретением специфических антигенов T6 (CD1a), конкурентной коэкспрессией CD4- и CD8-антигенов (стадия II). В процессе созревания тимоциты теряют CD1a, экспрессируют CD3 и разделяются на субпопуляции CD4⁺CD8⁻ и CD4⁻CD8⁺ (стадия III). Иммунная компетентность не развивается полностью, пока тимоциты не покинут тимус. Покоящиеся Т-клетки у взрослых не экспрессируют больше CD38-антиген.

В пуповинной крови здоровых доношенных новорожденных детей преобладают зрелые Т-лимфоциты, экспрессирующие CD3- и CD2-антигены. Наличие этих антигенов важно для клетки, так как CD3 и CD2 являются рецепторами для активационных сигналов. Содержание этих клеток, по данным разных авторов, составляет от 46 до 88% (Самохвалова А.В., 1987; Матвеева Н.К. и соавт., 1990; Griffiths-Chu S. и соавт., 1984; Wilson M. и соавт., 1985). Соотношение основных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4⁺ и CD8⁺) близко к 2. У недоношенных детей в пуповинной крови отмечаются признаки незрелости иммунокомпетентной системы — уменьшение числа зрелых Т-лимфоцитов при сохранении соотношения субпопуляций CD4⁺/CD8⁺ равным 2, более высокий процент нулевых клеток — до 40 и ранних тимусных предшественников — до 20 (Самохвалова А.В., 1987).

У новорожденных детей абсолютное содержание Т-лимфоцитов выше, чем у взрослых людей, но процент Т-лимфоцитов ниже. Однако нами получены данные, свидетельствующие об увеличении уже к 5–7-му дню жизни процента CD3⁺-клеток в венозной крови новорожденных (Матвеева Н.К. и соавт., 1990).

Относительно распределения субпопуляций Т-лимфоцитов у новорожденных и взрослых данные разноречивы. Согласно исследованиям А. Hayward и J. Kurnick (1981), процент CD4⁺- и CD8⁺-клеток у новорожденных ниже, чем у взрослых. В то же время R. Massaggio и соавт. (1983) показали, что у новорожденных процент CD4⁺ сходен с таковым у взрослых, а CD8⁺-клеток — значительно выше. По данным М. Wilson и соавт. (1985), соотношение CD4⁺/CD8⁺ у новорожденных достигает 3 и выше. Различия могут быть связаны с тем, что одни авторы оценивали субпопуляции на обогащенных Т-клетками фракциях, а другие показали, что CD3⁻-клетки включают значительный процент CD8⁺-клеток. У взрослых же практически все CD8⁺-клетки являются также CD3⁺-клетками. Таким образом, циркулирующие лимфоциты новорожденных включают клетки с фенотипом CD3⁻CD4⁻CD8⁺ (Massaggio R. и соавт., 1983; Vittello A. и соавт., 1984). По-видимому, существенных различий в проценте CD4⁺- и CD8⁺-клеток у взрослых и новорожденных нет, но имеются значительные различия в их абсолютном количестве (у новорожденных этих клеток в единице объема крови больше).

В пуповинной крови новорожденных в большем количестве, чем в периферической крови взрослых, обнаруживаются менее зрелые клетки, имеющиеся в тимусе взрослых, с такими маркерами, как CD38, хотя эти маркеры характерны и для активированных клеток (Торубарова Н.А. и соавт., 1993; Schlossman S. и соавт., 1983; Griffiths-Chu S. и соавт., 1984). Совместная экспрессия CD4 и CD8 также относится к признакам активации лимфоцитов. У взрослых только 3% Т-клеток в периферической крови являются CD4⁺CD8⁺ (Blue M. и соавт., 1985). Но после стимуляции митогеном количество CD4⁺CD8⁺-клеток повышается до 60%.

Эти клетки могут одновременно экспрессировать и другие маркеры (CD71, CD38) и рецептор для ИЛ-2 (CD25). Вопрос о том, являются ли Т-лимфоциты пуповинной крови действительно незрелыми или активированными, до сих пор остается открытым. Аргументом против возможности того, что экспрессия CD38 является следствием активации *in vivo*, служит тот факт, что у новорожденных мало Т-клеток, экспрессирующих HLA-DR-антигены или рецепторы для ИЛ-2. Большее содержание в крови новорожденных лимфоцитов с маркерами, характерными для незрелых клеток, возможно, связано с интенсивным притоком на периферию постстимульных предшественников из первичных лимфоидных органов. U. Andersson (1980, 1985) предполагает, что у новорожденных большая фракция циркулирующих Т-лимфоцитов покидает тимус незрелыми и завершает созревание на периферии в отсутствие тимусного микроокружения.

При острой и хронической гипоксии у новорожденных детей в пуповинной крови обнаружено до 12% лимфоцитов с маркерами тимусных клеток, что свидетельствует о нарушении дифференцировки Т-клеток. Положительная динамика состава Т-лимфоцитов периферической крови детей 2–4-го дня жизни свидетельствует о сохранении компенсаторных способностей Т-лимфоцитарной системы.

Процент Т-клеток, экспрессирующих такие активационные маркеры, как CD25 и HLA-DR-антигены, при рождении относительно невысок (2 и 8 соответственно) и с возрастом прогрессивно увеличивается (Hannet I. и соавт., 1992). Присутствие ограниченного количества активированных Т-клеток в пуповинной крови может отражать антигенную экспозицию *in utero* или эндогенный клеточный ответ на собственные антигены.

Большая доля (около 90%) CD4⁺-Т-клеток в пуповинной крови экспрессируют CD45Ra (маркер “девственных”, нестимулированных Т-клеток) и L-селектин (молекула адгезии, LECAM-1). Неонатальные Т-лимфоциты имеют низкую хелперную способность (Jacoby D. и соавт., 1984). Это можно объяснить двояко: либо CD4⁺-клеток с хелперной функцией меньше, либо хелперная активность Т-лимфоцитов у новорожденных угнетена. CD4⁺CD45Ra⁺-Т-клетки пуповинной крови, активированные фитогемагглютинином или культивированные с ИЛ-2, приобретают способность стимулировать продукцию иммуноглобулина В-клетками. Этот процесс соответствует конверсии Т-клеток к CD4⁺CD45Ra⁻-фенотипу (клетки памяти) и экспрессии CD25 (α -цепь рецептора для ИЛ-2). Индуцированная митогеном потеря L-селектина является также признаком активации.

Супрессорная функция у новорожденных очень выражена (Nauward A., Kurnick J., 1981; Jacoby D. и соавт., 1984). Возможно, это отражает способность клеток плода угнетать *in vivo* пролиферацию клеток матери и предотвращать отторжение плода. Активированные антигеном Т-клетки секретируют белковые медиаторы с усиливающими или угнетающими иммунный ответ свойствами, ответственные за комплекс механизмов, включенных в нормальную иммунорегуляцию. Опыты по оценке эффективности Т-супрессоров и специфической цитотоксической активности дают переменные результаты. Активированные Т-супрессоры, несущие рецептор для Fc-фрагмента IgM (FcR), встречались в периферической крови новорожденных с повышенной частотой (Miyawaki T. и соавт., 1979, 1981). В пуповинной крови не было выявлено CD8⁺-клеток, одновременно экспрессирующих CD57 (маркер клеток с цитолитической активностью). Однако с возрастом количество этих клеток увеличивается, достигая 29% среди CD8⁺-клеток у взрослых.

Т-клетки, отвечающие на микробные антигены, у новорожденных встречаются реже, чем у взрослых: менее 1 на 10^6 клеток для вируса простого герпеса и столбнячного токсина (Chilmonczuk В. и соавт., 1985), тогда как у неиммунных взрослых частота таких Т-лимфоцитов составляет около 1 на 10^5 клеток.

Т-лимфоциты новорожденных пролиферируют в ответ на поликлональные Т-клеточные активаторы и чужеродные антигены, оказывают помощь в продукции иммуноглобулинов В-клетками в ответ на В-клеточные активаторы и в продукции антител к специфическим антигенам, способны оказывать супрессорное влияние на В- и Т-клеточные механизмы и освобождать супрессорные молекулы; обуславливают цитотоксические ответы на специфические антигены и при активации поликлональными Т-клеточными активаторами. Ответ лимфоцитов новорожденных на митогены коррелировал с массой тела при рождении (Toivanen P. и соавт., 1981).

Одним из высвобождаемых при активации Т-клеток лимфокинов является ИЛ-2. Он и его рецептор играют ключевую роль в развитии, созревании и регуляции иммунного ответа человека (Cantrell D., Smith K., 1984), поддерживая пролиферацию активированных Т- и В-клеток (Waldmann T. и соавт., 1984). Неонатальные Т-лимфоциты, активированные ФГА, КонА и анти-CD3-антителами, секретируют ИЛ-2 в нормальных количествах (Hayward A., Kurnick J., 1981; Wakasugi N. и соавт., 1985). Неонатальные Т-лимфоциты пролиферируют в среде, содержащей ИЛ-2 (Hayward A., Kurnick J., 1981). Рецептор для ИЛ-2 несут в основном активированные клетки.

L. Rubin и соавт. (1985) разработали метод определения растворимого рецептора для ИЛ-2 в сыворотке и плазме. Растворимая форма этого рецептора служит чувствительным маркером иммунной активации *in vitro* и *in vivo*. Уровни растворимых рецепторов для ИЛ-2 в сыворотках пуповинной крови и крови взрослых людей были сравнимы (Nelson D., 1987). По-видимому, неонатальные клетки являются полностью зрелыми в отношении продукции ИЛ-2 и экспрессии рецептора для этого лимфокина.

Т-клетки пуповинной крови в избытке производят ИЛ-2 после стимуляции ФГА, КонА и ОКТ3, но не производят γ -ИФН (Wakasugi N. и соавт., 1985; Taylor S., Bryson Y., 1985). Однако они способны продуцировать и его при стимуляции такими веществами, как энтеротоксин А золотистого стафилококка (Wakasugi N. и соавт., 1985) или ОК-432. Это указывает на асинхронное онтогенетическое начало продукции лимфокинов. S. Taylor и Y. Bryson (1985) показали, что повреждение продукции γ -ИФН, индуцированной ФГА, у новорожденных обусловлено функциональной незрелостью Т-клеток,

макрофагов или их комбинацией. Дефицит продукции γ -ИФН после стимуляции ФГА клеток пуповинной или периферической крови отмечен у детей до 1 нед жизни (Bryson Y. и соавт., 1980).

Кроме антивирусного и иммунорегуляторного, γ -ИФН оказывает активирующее воздействие на макрофаги, увеличивая их цитотоксичность (Schultz R., Kleinschmidt W., 1983), внутриклеточное убивание микроорганизмов и окислительный метаболизм (Nathan C. и соавт., 1983), а также экспрессию антигенов 2-го класса ГКГС (Virelizer J. и соавт., 1984) в моноцитах человека. Поэтому дефицит продукции γ -ИФН может иметь серьезные последствия для иммунитета. Возможно, этот дефект вносит вклад в необычно высокую чувствительность новорожденных к инфекции.

N. Wakasugi и соавт. (1985) показали, что способность клеток новорожденных секретировать γ -ИФН нормальна, так как она может быть полностью восстановлена облучением клеток (500–1000 рад), 24-часовой инкубацией их в культуре до добавления ФГА или стимуляцией стафилококковым энтеротоксином (вместо ФГА). Авторы предполагают, что дефицит γ -ИФН у новорожденных может быть обусловлен повышенной чувствительностью клеток к супрессорному эффекту ПГЕ₂ (Wakasugi N. и соавт., 1985; Veriliser J., Vakasugi N., 1987).

Согласно данным K. Seki и соавт. (1986), у новорожденных радиочувствительные супрессорные клетки, угнетающие продукцию γ -ИФН, активируются в ранней стадии стимуляции ФГА. Эти супрессорные клетки индуцировались ФГА и относились к субпопуляции CD4⁺-Т-клеток. Клетки, продуцирующие γ -ИФН, функционально зрелы при рождении, чего нельзя сказать о регуляторных механизмах, участвующих в продукции γ -ИФН, индуцированной ФГА. После облучения значительные количества γ -ИФН, индуцированного ФГА, производились CD3⁺CD4⁺- или CD8⁻-клетками пуповинной крови. Более того, добавление активированных ФГА пуповинных CD4⁺-клеток к мононуклеарным клеткам взрослых людей дозозависимо угнетало продукцию γ -ИФН последними. Иными словами, радиочувствительные клетки пуповинной крови с фенотипом CD4⁺CD8⁻, активированные ФГА, способны угнетать продукцию γ -ИФН. Механизм их действия неизвестен, но диализуемые супернатанты, выделенные из культур ФГА-активированных клеток крови пуповины, угнетали продукцию γ -ИФН клетками взрослых людей. ОК-432 не активировал супрессорные клетки пуповинной крови для продукции γ -ИФН. Таким образом, одной из причин иммунной недостаточности у новорожденных может быть низкая способность их лимфоцитов синтезировать γ -ИФН.

В пуповинной крови содержатся супрессорные Т-клетки, чувствительные к активации митогеном лаконоса (МЛ) (Andersson U.

и соавт., 1980). В присутствии Т-клеток пуповинной крови взрослые В-клетки не дифференцируются в ответ на МЛ (Morito T. и соавт., 1979; Andersson U. и соавт., 1980) и не происходит стимуляции В-клеток новорожденных вирусом Эпштейна-Барр. Т-клетки новорожденных при культивировании с В-клетками взрослых не вызывают существенного увеличения В-клеточной дифференцировки, даже когда используются клеточные взвеси, обогащенные CD4⁺-лимфоцитами. Это может быть связано с дефицитом хелперной активности Т-клеток и с незрелостью В-клеточной функции. Но о снижении хелперной функции Т-клеток свидетельствует тот факт, что менее 5% Т-клеток пуповинной крови экспрессируют HLA-DR-антигены — признак МЛ-активации, тогда как у взрослых более 40% Т-лимфоцитов (главным образом CD4⁺) производят их в этих условиях (Miyawaki T. и соавт., 1981). Супрессия полностью отменяется облучением или обработкой гидрокортизоном, т. е. зависит от клеточного деления.

Т. Miyawaki и соавт. (1981) показали, что супрессорная активность обусловлена супрессорным фактором и реализуется в кооперации с моноцитами. Примечательной стороной Т-клеточной супрессии новорожденных является то, что механизм ее в противоположность аллогенным клеткам взрослых не связан с угнетением клеточного деления, стимулированного митогенами и аллоантигенами, или иммуноглобулинового синтеза аллогенными клетками новорожденных.

Содержание В-клеток (CD19⁺, CD20⁺) у новорожденного выше, чем у взрослого, особенно абсолютное (соответственно $0,8 \cdot 10^9$ /л и $0,25 \cdot 10^9$ /л). Доля В-клеток, экспрессирующих CD5-антиген (маркер незрелых В-лимфоцитов), в пуповинной крови больше (72% CD20⁺-клеток), а В-клеток, связывающих Leu-8 (L-селектин⁺), меньше, чем у взрослого (57% CD20⁺-клеток), что свидетельствует о большей доле “девственных”, нестимулированных клеток в крови новорожденных. С возрастом происходит уменьшение экспрессии CD5 и увеличение экспрессии L-селектина на В-клетках. Эти маркеры важны для характеристики созревания циркулирующих В-лимфоцитов человека. Около 50% В-клеток пуповинной крови экспрессируют еще один активационный маркер — CDw78. Предполагают, что его экспрессия соответствует потере поверхностных IgD, характеризующих большинство зрелых В-лимфоцитов (Kikutani H. и соавт., 1986). Количество CDw78⁺-В-клеток снижается в течение первого года жизни с 50 до 22%; у взрослых этих клеток около 30%.

В-клетки новорожденного (даже недоношенного) имеют уже развитый, обширный репертуар специфичностей, на которые они могут

реагировать. Это является следствием генетической реаранжировки, которая происходит задолго до рождения. Последовательные события имеют место по меньшей мере на 3-х хромосомах. Реаранжировка VD-генов на 14-й хромосоме предшествует началу последовательной и параллельной селекции генов константной области иммуноглобулиновой молекулы (Cooper M., 1987). В-клеточная функция новорожденных преимущественно развита и заключается в продукции IgM в течение неонатального периода. Уровни IgG в сыворотке у доношенных детей приближаются к уровням у взрослых. Это материнские IgG, которые обеспечивают новорожденным хорошую защиту от многих инфекций. Но на таком фоне трудно определить вклад IgG новорожденного.

Большинство В-клеток новорожденных экспрессируют одновременно IgM и IgD (Gardini M. и соавт., 1981). Все IgG⁺- и IgA⁺-В-клетки коэкспрессируют IgM и IgD, представляя незрелый фенотип, редко определяемый в В-лимфоцитах у взрослых, которые экспрессируют в основном один изотип на клеточной поверхности. Отмечены и другие маркеры незрелости В-клеток новорожденных, например повышенная способность связывать агглютинин *Helix pomatia* (Hellstrom U. и соавт., 1978) и мышинные эритроциты (Forbes I. и соавт., 1982). В ответ на различные антигены у новорожденных образуются антитела с сильным доминированием IgM (Oxelius V., Svenningsen N., 1984). Имеет место замедленная способность к переключению с синтеза IgM на продукцию IgG. Отмечается неспособность новорожденных отвечать на определенные антигены, главным образом полисахаридной группы, дифтерийный токсин, полиомиелитную вакцину. Слабый ответ новорожденных на полисахаридные антигены может быть связан с замедленным приобретением способности продуцировать IgG₂, который преобладает в продукции антител в ответ на углеводные антигены (Butler G. и соавт., 1987).

Механизм дефицитной В-клеточной дифференцировки может оперировать на разных стадиях — ранней В-клеточной активации, клональной экспансии активированных В-клеток или конечной дифференцировки В-клеток. Пролиферация В-клеток новорожденных на митогены *in vitro* мало отличается от уровня пролиферации В-клеток взрослых. Ответ антителами ограничивается главным образом продукцией IgM. Прямой В-клеточный активатор — живые вирусы Эпштейна–Барр индуцируют высокий уровень IgM-продукции В-клетками пуповинной крови новорожденных. Убитые *St. aureus* Cowan тип I (Т-независимый митоген) тоже могут индуцировать продукцию этими клетками IgM и IgA, но уровень иммуноглобулинов ниже, чем при стимуляции данным митогеном В-клеток взрослых (Hayward A., Kurnick J., 1981).

Стимуляция Т-зависимым В-клеточным митогеном (МЛ) вызывала сильный пролиферативный ответ мононуклеарных клеток пуповинной крови, но минимальную продукцию иммуноглобулинов. Добавление Т-клеток взрослых существенно увеличивало индуцированную МЛ продукцию IgM клетками новорожденных, но IgG- и IgA-ответ оставался низким (Tosato G. и соавт., 1980; Andersson U. и соавт., 1981). По-видимому, дефицит хелперной функции Т-клеток и незрелость В-клеточной функции ограничивают IgG- и IgA-ответы плазматических клеток новорожденных.

Редуцированная способность Т-хелперов может быть связана с тем, что в пуповинной крови менее 5% Т-хелперов экспрессируют HLA-DR-антиген после индукции МЛ (у взрослых — 40%). В-клетки пуповинной крови могут быть активированы Т-независимым антигеном — ТНФ (тринитрофенильная группа), конъюгированным с *Brucella abortus* (Golding B. и соавт., 1984). Ответ был также ниже, чем у взрослых, но при иммунизации Т-зависимым антигеном — ТНФ, конъюгированным с полиакриламидными бусами, только в 10% образцов пуповинной крови была обнаружена продукция иммуноглобулинов.

В генерации специфического антителообразования Т-клетки кооперируются с В-клетками путем прямого взаимодействия, которое ограничивается антигенами 2-го класса и специфическим антигеном (Lanzavecchia A., 1985), и с помощью лимфокинных сигналов, влияющих на В-клеточную активацию, пролиферацию и дифференцировку. К последним относятся такие Т-клеточные факторы, как В-клеточный ростовой и стимулирующий дифференцировку В-клеток, а также изотиппереключающий фактор (Moller G., 1984). Т-клетки пуповинной крови при совместном культивировании с мононуклеарными клетками взрослых людей угнетали продукцию иммуноглобулинов, индуцированную вирусом Эпштейна-Барр, секретией γ -ИФН, а γ -ИФН в синергии с α -ИФН оказывал защитное влияние на В-клетки взрослых, тогда как В-клетки новорожденных были полностью нечувствительны к этим лимфокинам с антивирусным действием (Andersson U., 1985). У новорожденных существует также возможность супрессорного действия Т-хелперов, вырабатывающих растворимый супрессорный фактор в кооперации с моноцитами, что необходимо для поддержания дифференцировки плазматических клеток.

Определение В-клеточной функции в ранней неонатальной жизни остается неполным. Описаны некоторые ее черты: у новорожденных не производится нормальных количеств иммуноглобулинов на полисахаридные антигены, ответ на белковые антигены ограничен IgM-изотипом, наблюдается относительно медленная прогрессия от IgM- к продукции IgG, IgA-ответы незрелы (Butler G. и соавт.,

1987). Отставание в антителиобразовании не обусловлено отсутствием В-клеточных предшественников, так как у новорожденных количество циркулирующих В-клеток, несущих поверхностные IgM, IgG и IgA, нормально. При стимуляции В-лимфоцитов новорожденных митогенами *in vitro* наблюдался пролиферативный ответ, сходный по уровню с ответом клеток взрослых, но при дальнейшей дифференцировке В-клетки новорожденных продуцировали только IgM при практически полном отсутствии синтеза иммуноглобулинов других классов (Anderson U., 1985).

Существует несоответствие между развитием лимфоцитов и их способностью эффективно кооперироваться в генерации нормальных ответов антителами. HLA-DR экспрессируются и на В-, и на пре-В-клетках. Эти гликопротеины являются генетически полиморфными распознающими молекулами, которые облегчают взаимодействие Т- и В-лимфоцитов и последующую В-клеточную активацию. При В-клеточной дифференцировке экспрессируются рецепторы для C3b- и C3d-компонентов комплемента. Активированные антигеном или митогеном В-клетки увеличиваются, пролиферируют и экспрессируют рецепторы для растворимых ростовых и дифференцировочных факторов, вырабатываемых Т-клетками (Kishimoto T., 1985). Как только в результате пролиферации и конечной дифференцировки плазматические клетки становятся зрелыми, экспрессия поверхностных иммуноглобулинов, HLA-DR и CR уменьшается, поскольку начинаются синтез и секреция иммуноглобулинов с высокой скоростью (более 10^3 молекул в секунду).

Субпопуляции активированных антигеном В-клеточных клонов не до конца подвергаются клеточной дифференцировке, превращаясь в клетки памяти. В-клетки памяти характеризуются длительной жизнью и высоким антительным ответом на вторичную экспозицию с данным антигеном. У новорожденных популяция клеток памяти малочисленна, так как при нормальной беременности не происходит контакта с большим числом антигенов.

И тем не менее иммунная система плода перед рождением является достаточно зрелой, на что указывает способность реагировать на врожденную инфекцию. Инфицированный плод продуцирует специфические антитела к инвазивным микроорганизмам, преимущественно IgM-изотипа. Во время иммунного ответа происходит медленное переключение на продукцию IgG-антител при воздействии антигенов в постнатальном периоде. Конгенитальная инфекция может также индуцировать увеличение продукции специфических IgA клетками плода (Mills E. и соавт., 1981). Исследована роль сигналов, обусловленных связыванием антигенов поверхностными иммуноглобулиновыми рецепторами и другими рецепторами растворимых белковых медиаторов, продуцируемых Т-клетками (Kishimoto T., 1985).

Важную роль в регуляции В-клеточной функции играют хорошо охарактеризованные В-клеточный ростовой (ВКРФ) и В-клеточный дифференцировочный факторы. С помощью моноклональных антител 9.4 на поверхности активированных зрелых В-клеток выявлен антиген молекулярной массой 59 000 дальтон, экспрессия которого индуцируется поликлональными активаторами энтеротоксином А золотистого стафилококка (СЭА), анти- μ -антителами и форболовыми эфирами. Предполагают, что это компонент рецептора для ВКРФ-1. Не влияя на индуцированную анти- μ -антителами В-клеточную активацию, антитела 9.4 угнетали пролиферацию В-клеток, активированных анти- μ -антителами, при культивировании с ВКРФ. Возможно, в дефицитной дифференцировке В-клеток новорожденных может играть роль недостаточная экспрессия на их поверхностной мембране рецептора для ВКРФ.

IgE в пуповинной крови отсутствуют или обнаруживаются в малом количестве. F. Michel и соавт. (1980) показали, что при обнаружении в крови новорожденного концентрации IgE выше 0,5 МЕ/мл следует ожидать раннего начала атопической болезни. Семейный анамнез и базальный уровень IgE в сыворотке являются критериями при включения ребенка в группу риска раннего начала атопической аллергической болезни (Hamburger R., Asser S., 1987), так как развитие IgE находится под генетическим контролем (84% случаев атопических болезней являются семейными).

Инфекция у новорожденных остается серьезной проблемой, так как быстро поставить диагноз трудно и лечение не всегда эффективно. Высокая чувствительность новорожденных к инфекции обусловлена главным образом дефектами защиты с помощью антигенспецифического и неспецифического компонентов иммунной системы. Наиболее важным из них является дефицит антител. Уровень IgG-антител, приобретенных от матери через плаценту, низок. Слабость защиты новорожденного от инфекции обуславливают дефицитный ответ продукцией антител на липополисахариды и стрептококки группы В, замедленное переключение синтеза с IgM на продукцию других изотипов иммуноглобулинов, отсутствие IgA и IgM, которые не проходят через плаценту, дефицит опсонизации для эффективного фагоцитоза и разрушения микроорганизмов. В последнее время все чаще предпринимаются попытки коррекции этого возрастного иммунодефицита с помощью γ -глобулина иммунной сыворотки человека как с лечебной, так и с профилактической целью (Chirio G. и соавт., 1987; Baley J., 1988; Fischer G., Weisman L., 1990; Naque K., 1992).

Кроме Т- и В-клеток, обеспечивающих специфическую иммунную защиту от чужеродных антигенов благодаря способности распознавать их и реагировать на них, в защите организма от вредного

окружения принимают участие клетки естественной резистентности. К ним относятся прежде всего клетки системы мононуклеарных фагоцитов, эффекторы естественной цитотоксической активности и нейтрофилы. Следует подчеркнуть, что естественная и иммунная защита обеспечивается кооперацией различных клеток (синергизм) при развитии эффекторных функций, взаимной мобилизацией и регуляцией.

Клетки-эффекторы с естественной цитотоксической активностью (НК) играют существенную роль в противовирусной и противоопухолевой защите. Важной особенностью НК является способность немедленно, без предварительной сенсibilизации антигеном лизировать трансформированные клетки. Реализация цитотоксического действия НК в отношении зараженных вирусом или опухолевых клеток возможна значительно раньше, чем успевают сформироваться специфические клеточные и гуморальные звенья иммунитета. Кроме того, предполагается важная роль НК в регуляции пролиферации и дифференцировки нормальных клеток в организме, т. е. в поддержании его клеточного гомеостаза.

НК делят на 2 субпопуляции: НК, несущие определенные, специфичные для Т-клеток поверхностные детерминаты CD3 и характеризующиеся функциональной реаранжировкой генов, кодирующих α - и β -цепи TCR, и НК, лишенные поверхностных CD3 и не экспрессирующие полной TCR β -транскрипты. Но во второй субпопуляции была обнаружена экспрессия TCR β -цепевой мРНК, что предполагает их отношение к ранним Т-клеточным предшественникам.

У новорожденных определен низкий процент клеток, реагирующих с HNK-1 (Leu-7)-моноклональными антителами, распознающими наиболее зрелые НК среди мононуклеарных клеток взрослых (Abo T. и соавт., 1983; Vittielo A. и соавт., 1984; Toder V. и соавт., 1984). Не обнаружено статистически значимых различий со взрослыми в проценте НК, реагирующих с другими мембранными маркерами этих клеток, в частности с антителами, распознающими Fc-рецептор на НК. НК новорожденных высокочувствительны к ИФН, они активно генерируются инкубацией с ИЛ-2. Распределение субпопуляций НК у новорожденных иное, чем у взрослых. Около 1/3 неонатальных не-Т-клеток (CD3⁻) являются CD8⁺ (Massaio R. и соавт., 1983). Этот необычный фенотип ассоциируется с функциональной активностью НК, чувствительных к ИФН. Они не экспрессируют HNK-1 или CD14 антиген, но включают высокий процент клеток, экспрессирующих Fc-рецептор для IgG, реагирующих с V73.1 (Leu-11c)-моноклональными антителами. Эта популяция пролиферирует *in vitro* спонтанно и в ответ на ФГА и Кона и продуцирует ИЛ-1 и ИЛ-2. Естественная цитотоксическая

активность субпопуляции, индуцированной ИЛ-2 (ЛАК), очень высока (Maccario R., Burgio G., 1987).

Таким образом, неонатальные CD8⁺CD3⁻-клетки обладают некоторыми фенотипическими и функциональными чертами и Т-лимфоцитов, и NK. Меньшая функциональная активность NK у новорожденных по сравнению со взрослыми может быть отражением их незрелости или отсутствия условий для развития в другом клеточном окружении, которое способно генерировать цитокины, необходимые для активации NK (Abo T. и соавт., 1983). Фракция CD57⁺-лимфоцитов включает клетки CD3⁺ (не ограниченные по ГКГС цитотоксические лимфоциты, ЦТЛ) и CD3⁻ (истинные NK). Клетки CD57⁺CD8⁺ отсутствуют при рождении, у взрослых их до 29%. Предполагается, что причиной увеличения с течением времени процента CD57⁺-клеток служит индукция хронической вирусной стимуляцией (DePaoli P. и соавт., 1988). Так, экспрессия CD57-молекул на поверхностной мембране лимфоцитов увеличивается после инфицирования вирусом цитомегалии.

Субпопуляция NK, которые реагируют на клеточные элементы, инфицированные вирусом простого герпеса (ВПГ), имеет главным образом фенотип CD16⁺CD57⁺ (Lopez C. и соавт., 1983; Lanier L. и соавт., 1986). Детерминанты, которые они распознают, являются, по-видимому, гликопротеинами, кодированными вирусом (Bishop G. и соавт., 1984). У новорожденных клетки Leu-11c⁺ (CD16) составляют в среднем 5% мононуклеарных клеток (у взрослых 12%). NK новорожденных менее эффективны при убивании классических мишеней для этих клеток, чем NK взрослых (Kohl S. и соавт., 1984). Мононуклеарные клетки новорожденных не угнетают бляшкообразование ВПГ *in vitro*. Однако преактивация их ИЛ-2 или α-ИФН иногда повышает их активность до уровня взрослых в тесте угнетения вирусных бляшек. Мононуклеарные клетки новорожденных могут продуцировать γ-ИФН в ответ на ВПГ и в меньшем количестве ИЛ-2. Процент CD16⁺-клеток у больных с кожными проявлениями герпеса нормальный (6–12), но способность угнетать бляшки ВПГ снижена и повышается при выздоровлении. У детей с конгенитальной цитомегаловирусной инфекцией активность NK повышена (Harrison C., Waner J., 1985). Находящийся внутри клеток вирус нечувствителен к специфическим антителам. Для ограничения репликации и элиминации вируса требуются клеточные ответы. В течение вирусной инфекции NK активируются и пролиферируют (Biron C., Welsh R., 1985). Перенос *in vivo* клонированных NK из расчета 3 · 10⁵ клеток на мышь обеспечивает существенную защиту от летальной ВПГ-инфекции (Bukowski J. и соавт., 1985).

Таким образом, к факторам, увеличивающим чувствительность новорожденных к некоторым инфекциям, относятся: дефицит функции NK, снижение связывания этих клеток с клетками-мишенями

(Baley J., Schacter B., 1985), меньшая продукция α -ИНФ (Nair P. и соавт., 1985) и γ -ИФН (Wilson M. и соавт., 1985).

Макрофаги относятся к главным клеточным элементам организма, экспрессирующим на поверхностной мембране функционально активные продукты, кодируемые генами ГКГС, которые необходимы для представления антигенов Т-клеткам и включения их в антигенспецифический ответ. На поверхности макрофагов при созревании, дифференцировке и активации экспрессируются десятки других рецепторов, которые обеспечивают их связь с другими механизмами резистентности организма. Являясь уникальными секреторными клетками, макрофаги продуцируют ряд растворимых факторов, которые всесторонне действуют на тканевой гомеостаз в ходе развития патологического процесса и иммунного ответа (ИЛ-1, ФНО, простагландины, цитолитические нейтральные протеазы и их ингибиторы, фибронектин, активатор плазминогена и ингибитор фибринолиза, ряд компонентов комплемента, лизоцим, ИФН, цитотоксины, колониестимулирующий фактор и др.). В онтогенезе функционирующие макрофаги выявляются раньше функционально полноценных Т-, В-клеток и НК.

В пуповинной крови новорожденных большая доля моноцитов (предшественников макрофагов) являются зрелыми клетками, хотя в этой популяции снижено количество клеток, экспрессирующих антигены 2-го класса (антигенпредставляющих клеток) и α -цепь LFA-антигена, обеспечивающую иммунную адгезию. Эти особенности моноцитов могут обуславливать некоторое снижение их функциональной активности.

В связи с тем что организм новорожденных чрезвычайно чувствителен к вирусной инфекции и часто не развивает температурной реакции на нее, В. English и соавт. (1988) предположили, что неонатальные клетки будут производить меньше лимфотоксина (ЛТ) и ФНО, чем взрослые клетки. Авторы исследовали продукцию ЛТ и ФНО мононуклеарными клетками крови и очищенными Т-клетками, используя Нозерн-блот-анализ для определения специфической мРНК и иммуноферментный метод для обнаружения ЛТ и ФНО в культуральных супернатантах. Несмотря на значительную индивидуальную вариабельность, взрослые и неонатальные МНК и Т-клетки продуцировали сходные количества и со сходной кинетикой мРНК для ЛТ и ФНО, а также и самих ЛТ, и ФНО.

Преждевременные роды часто связаны с внутриутробным инфицированием плода. В свою очередь недоношенные дети составляют группу высокого риска в связи с повышенной чувствительностью к инфекциям. Ранее мы обнаружили, что в сыворотке пуповинной крови некоторых новорожденных с подозрением на внутриутробное инфицирование в биологическом тесте выявляется активность ФНО,

тогда как у подавляющего большинства практически здоровых доношенных новорожденных активность этого фактора не была выявлена (Ванько Л.В. и соавт., 1989). ФНО-активность в сыворотке пуповинной крови, по нашим данным, выявляется приблизительно у 40% недоношенных новорожденных.

Е. Girardin и соавт. (1989) описали случай развития у новорожденного с фатальным неонатальным листериозом септического шока, нейтропении, тромбоцитопении и глубокой гипоксемии, обусловленной тяжелой легочной гипертензией. Выявленные в сыворотке крови ребенка повышенные концентрации α -ФНО, ИЛ-1 β и γ -ИФН, по мнению авторов, позволяют предполагать участие этих цитокинов в этиопатогенезе шока, индуцированного *Listeria monocytogenes*.

При исследовании ИЛ-1 β и ФНО в цереброспинальной жидкости 42 новорожденных с грамотрицательным энтеробактериальным менингитом была обнаружена корреляция содержания ИЛ-1 с исходом заболевания и с другими индексами (содержанием в ликворе К1-антигена и эндотоксина). ФНО-активность обнаружена в цереброспинальной жидкости 25 из 27 новорожденных, но корреляции с исходом заболевания здесь не было (McCracken G. и соавт., 1989).

К. Weatherstone и E. Rich (1989) при изучении способности клеток крови новорожденных продуцировать монокины спонтанно и после стимуляции ЛПС показали, что активность обоих факторов была незначительной в супернатантах нестимулированных моноцитов как доношенных, так и недоношенных новорожденных. Секреция ИЛ-1 стимулированными ЛПС моноцитами была сравнима с таковой у взрослых людей, но активность ФНО в супернатантах из стимулированных ЛПС культур моноцитов недоношенных новорожденных оказалась значительно ниже, чем у доношенных детей и взрослых. В супернатантах стимулированных ЛПС моноцитов ФНО-активность полностью нейтрализовалась моноклональными антителами к α -ФНО, активность ИЛ-1 — на 80% поликлональной антисывороткой к ИЛ-1 β . Авторы предполагают, что более низкая способность моноцитов недоношенных новорожденных к продукции ФНО может иметь значение для механизмов, от которых зависит повышенная чувствительность таких новорожденных к инфекции.

Антигены 2-го класса ГКГС играют важную роль в индукции иммунного ответа. Они не экспрессируются на покоящихся Т-клетках, но при их активации экспрессия этих антигенов у взрослых людей индуцируется на большинстве зрелых Т-лимфоцитов. Т-клетки пуповинной крови остаются HLA-DR-негативными даже при активной пролиферации. С целью исследования причины этого M. Högte и M. Sihvola (1989) сделали попытку модулировать экспрессию антигенов 2-го класса тремя цитокинами γ -ИФН, ФНО и ИЛ-1, которые, как известно, модулируют экспрессию антигенов 2-го класса

на разных клеточных типах. Хотя Т-клетки пуповинной крови в отличие от зрелых не были способны продуцировать γ -ИФН, последний не повлиял на количество поверхностных клеточных антигенов HLA-DR. ИЛ-1 также не вызвал эффекта, ФНО увеличивал пропорцию HLA-DR⁺-клеток среди Т-лимфобластов в культурах клеток как крови пуповины, так и периферической крови взрослых лиц. Обнаружение в клетках культур из крови пуповины мРНК для HLA-DR-белков в количествах в 5–6 раз меньших, чем в бластах из периферической крови взрослых, указывает на то, что более низкая экспрессия антигенов HLA-DR в Т-клетках пуповинной крови обусловлена регуляцией транскрипции. Из тестированных цитокинов только ФНО повышал уровень мРНК для HLA-DR в 2–3 раза в бластах и того, и другого происхождения.

Активированные цитотоксические макрофаги играют важную роль в защите организма от опухолей и инфекций. Наиболее эффективный путь запуска макрофагальной цитотоксичности — активация лимфокинами (фактор, активирующий макрофаги, или γ -ИФН) в комбинации с малыми количествами ЛПС. Прямой контакт с клетками-мишенями или растворимым ФНО также активирует макрофаги. ФНО не только секретируется, но и присутствует как клеточно-ассоциированная молекула, действуя при прямом контакте клеток в процессе убивания клетки-мишени в отсутствие секретированного ФНО (Decker T. и соавт., 1987).

Моноциты новорожденных экспрессируют существенные количества HLA-DR и DP, хотя несколько меньшей плотности, чем моноциты взрослых (Edwards J. и соавт., 1985), а DQ в значительно меньшем количестве. По способности представлять антигены моноциты пуповинной крови не отличаются от моноцитов взрослых (Hoffman A. и соавт., 1981; Zallinger G. и соавт., 1983; Van Tol M. и соавт., 1984). Моноцитам новорожденных требуется меньше антигена для эффективного представления. Каких-либо изменений экспрессии мембранных антигенов CD14 на моноцитах новорожденных не отмечено (Keller M. и соавт., 1984).

Моноциты пуповинной крови хорошо продуцируют ИЛ-1-фактор, активирующий лимфоциты и имеющий важное значение в запуске специфического иммунного ответа. Продукция α -ИФН моноцитами пуповинной крови после неспецифической индукции вирусом Сендай и ВПГ сходна с таковой, получаемой при стимуляции моноцитов крови взрослых (Kohl S., Harmon M., 1980). Эффекторные функции моноцитов новорожденных нормальны. Моноциты новорожденных и взрослых убивали *Toxoplasma gondii* одинаково эффективно. Но ответ макрофагов новорожденных на активацию лимфокинами слабее, чем клеток взрослых. Дефицит продукции Т-клетками новорожденных γ -ИФН, который активирует макрофаги, увеличивая их

цитотоксичность, внутриклеточное убивание и окислительный метаболизм, а также экспрессию антигенов 2-го класса ГКГС, может обуславливать снижение иммунной защиты от инфекции. Высказано предположение, что дефицит продукции γ -ИФН обусловлен супрессорным влиянием продуцируемых макрофагами простагландинов на необычно чувствительные Т-клетки новорожденных (Wakasugi N. и соавт., 1985; Vrelizier J., Wakasugi N., 1987). В то же время другие исследователи показали, что макрофаги пуповинной крови резистентны к ПГЕ₂ (Johnsen S. и соавт., 1983).

Система макрофагов принимает активное участие в реализации иммунного ответа у новорожденных. Поглощение микроорганизмов повышается в присутствии специфических антител, поскольку, сенсibilизированные антителами и комплементом, они активно присоединяются к Fc-рецепторам фагоцитов. Последующее микробицидное действие обуславливается гидролитическими ферментами и выделением бактерицидного аниона кислорода. У недоношенных новорожденных моноциты могут не завершать фагоцитоз в связи со сниженным внутриклеточным убиванием поглощенных бактерий, по-видимому, обусловленным недостатком гуморальных факторов, необходимых для опсонизации частиц. Большую роль в защите от инфекции играют и полиморфно-ядерные фагоциты, используя сходные механизмы бактерицидного действия. Как и макрофаги, полиморфно-ядерные лейкоциты (ПЯЛ) увеличивают связывание и поглощение микроорганизмов в присутствии опсонизирующих факторов (антител и комплемента). Конечная фаза убивания и деградация микроорганизмов фагоцитами сопровождается серией сложных метаболических событий, включая активацию гликолитических путей, генерацию активных форм кислорода, увеличенным потреблением кислорода (дыхательный взрыв).

При индукции воспалительной реакции патогенами ПЯЛ аккумулируются *in situ* в ответ на хемотаксические стимулы. ПЯЛ — окончательно дифференцированные клетки, неспособные к пролиферации, с коротким сроком жизни по сравнению с лимфоцитами и моноцитами. Некоторые функциональные активности ПЯЛ могут быть стимулированы цитокинами. γ -ИФН индуцирует экспрессию Fc-рецептора на ПЯЛ, напоминающий высокоаффинный Fc-рецептор для мономерного IgG на моноцитах. Другие цитокины (КСФ, ФНО и ЛТ) не индуцируют экспрессии такого рецептора, тогда как γ -ИФН увеличивает фагоцитарную активность ПЯЛ. Согласно данным В. Perussia и соавт. (1987), ФНО и γ -ИФН индуцируют 5–10-кратное увеличение хемотаксиса и реакцию АЗКЦ.

Ответ фагоцитов начинается с выхода в место воспаления, откуда поступают сигналы в виде хемотаксических факторов, генерируемых в месте воспаления в ответ на микроорганизмы. A. Boner и со-

авт. (1982) нашли у новорожденных дефект в хемотаксисе, коррелирующий с дифференцировкой ПЯЛ. Менее дифференцированные нейтрофилы пуповинной крови имели сниженный хемотаксический ответ, мигрируя на малые расстояния и реагируя на более высокие концентрации хемоаттрактантов. Сыворотка новорожденных обладала меньшей способностью генерировать хемотаксические факторы (50% от уровня в сыворотке взрослых). Отмечена сниженная продукция лимфоцитарных хемотаксических факторов. Создается впечатление, что у новорожденных недостаточно зрелы и хемотаксический ответ, и генерация хемоаттрактантов. R. Strauss и E. Snijder (1984) показали сходство в связывании и аффинности хемотаксических пептидов нейтрофилов новорожденных и взрослых.

Имеются данные о том, что фибронектин и комплемент (в частности, его C3-компонент и компоненты альтернативного пути) обуславливают неадекватную опсонизирующую активность у новорожденных (Gerdes J. и соавт., 1983). D. Ambruso и соавт. (1984) показали, что в нейтрофилах новорожденных уменьшено содержание лактоферрина и лизоцима, включенных в бактерицидную активность, и снижено образование гидроксильных радикалов.

Уменьшение жизнеспособности нейтрофилов у детей коррелирует с уменьшением содержания в этих клетках ферментов глутатионпероксидазы и каталазы, ответственных за детоксикацию H_2O_2 , что вызывает повреждение и смерть клеток (Strauss R., Snijder E., 1984). При стрессе или инфекции у детей наблюдалось существенное снижение и хемотаксической функции, следствием чего является уменьшение рекрутирования фагоцитов и снижение бактерицидной активности (Bonag A. и соавт., 1982).

У новорожденных легкие в большой степени подвержены инфекции, что объясняется присущей альвеолярным макрофагам незрелостью и влиянием экстраклеточных факторов, присутствующих в легких в раннем неонатальном периоде. Эти факторы могут быть обусловлены большим количеством сурфактантного материала, наличием поверхностно-активных фосфолипидов. Большое количество сурфактанта освобождается при рождении и захватывается альвеолярными макрофагами (Zeligs B. и соавт., 1984; Bellanti G., Zeligs B., 1987).

Латентная и длительная активация воспалительного процесса может не проявляться легко обнаруживаемыми клиническими признаками, но влиять на артериальное давление или свертывающую систему крови. Следствием продолжительного выхода радикалов и протеаз является повреждение многих органов, особенно легких, сетчатки, центральной нервной системы. В плазме и бронхиальных секретах при стрессе у новорожденных обнаружены свободные радикалы, протеазы, лейкотриены и другие продукты.

Острая и сильная активация некоторых защитных процессов в неонатальном периоде может приводить к развитию шока, что является следствием разного рода нарушений: присутствие в крови и тканях большого количества биологических метаболитов, протеаз, продуктов разрушения, нарушает гомеостаз. Более ограниченная острая активация приводит к шоку легких вследствие повреждения терминальной эндотелий-альвеолярной единицы, вызываемого главным образом массивной внутрисосудистой гранулоцитарной агрегацией. Это может быть связано с аутоокислением гранулоцитарной мембраны избытком свободных радикалов при стрессе у новорожденных.

F. Laurenti (1987) отмечает присущий периоду новорожденности биологический парадокс: дефицит защитных механизмов ассоциируется с увеличенным риском тканевых повреждений, обусловленным активацией воспалительного процесса. Могут иметь место функциональная гиперактивность и истощение различных метаболических ответов. Неявная активация воспалительных компонентов при рождении проявляется в стимуляции дыхательного взрыва в фагоцитах, повышается активность гексозомонофосфатного шунта, при более высокой скорости, чем в клетках взрослых, освобождается супероксид, происходят частичная дегрануляция и истощение лактоферритина (Andersson U. и соавт., 1974; Shigioka A. и соавт., 1981; Strauss R., Snýder E., 1984).

У новорожденных, прошедших все стадии родов, наблюдалось изменение метаболизма нейтрофилов (уменьшение потребления кислорода, дефицит активности гексозомонофосфатного шунта, снижение фагоцитирующей активности). При кесаревом сечении эти изменения отсутствовали. По-видимому, роды действуют как первичный стимул (изменение концентраций эпинефрина, кортикостероидов, жирных кислот и производных арахидоновой кислоты), а затем следует гипореактивность по схеме функциональной дезактивации. Сам переход к более богатому кислородом внematочному окружению и к легочному дыханию может активировать респираторный взрыв фагоцитов, так как они увеличивают синтез антиоксидантных ферментов. При рождении естественным путем сохраняется интегральность фагоцитарных ответов. Аномалии беременности и родов, влияя на многие органы и функции, изменяют гомеостаз воспалительного процесса.

Неонатальное инфицирование может модулировать защитные механизмы, снижая функции и метаболические ответы циркулирующих нейтрофилов из-за истощения или повреждения рекрутирования. При локализованных инфекциях может иметь место преходящее увеличение индекса хемотаксиса, а при сепсисе — его полное угнетение. После выздоровления эти показатели нормализуются (Laurenti F., 1987). Взаимодействие нейтрофилов с эндотоксином

вызывает гипераггезию, освобождение ферментов и окислительный взрыв в нейтрофилах с последующей дезактивацией. Несколько пикограммов ЛПС дают тот же эффект. Кроме инфекций, и некоторые другие болезни новорожденных (асфиксия, болезнь гиалиновых мембран, пороки сердца) часто ассоциируются с изменением защитных механизмов.

Неспецифический иммунитет включает первичные (комплемент, гранулоциты, моноциты/макрофаги) и вторичные (прекалликреин, коагуляция, фибринолиз, цикл арахидоновой кислоты) защитные механизмы. Первые прямо коммитированы для элиминации патогенов, вторые принимают большее участие в воспалительном процессе. Возможность поддержания гомеостаза обеспечивается тем, что каждая система включает инертный предшественник, который наблюдает нормальный "статус" и рекрутирует другие системы защиты при активации возмущающими агентами.

Каждая система производит некоторые эффекторы и медиаторы, которые могут защищать или атаковать хозяина в зависимости от той или иной ситуации. Множественные взаимодействия медиаторов генерируют различные эффекты: сбалансированный, повреждающий или амплифицированный ответ. Контрольные системы включают специфические ингибиторы и цикл дезактивации. Неспецифическая активация защитных механизмов у новорожденных происходит главным образом в универсальной строме, которую составляют сосудистый эндотелий и микроциркуляция. Гематохимические альтерации (гипоксемия, ацидоз, ишемия, ионный и метаболический дисбаланс) служат возмущающими стимулами для клеточных мембран. Из поврежденных клеток освобождаются ферменты, протеазы, пептиды и другие продукты, которые запускают инертных предшественников воспалительных ответов. Дополнительными факторами служат анатомические повреждения структур и нестабильность гомеостатического баланса у недоношенных новорожденных. Коллаген, ЛПС и тканевые ферменты запускают образование из прекалликреина калликреина, который освобождает кинины и плазмин. Тканевые протеазы и калликреин запускают комплементный каскад, расщепляя C1g и C1s, а плазмин — расщепляя C1s.

Расщепленные продукты комплемента и свертывающей системы, производные арахидоната и жирные кислоты могут активировать НАДФН-оксидазу фагоцитов. Изменяются рН, внутриклеточная концентрация ионов Ca^{2+} и онкотическое давление после раскрытия сети мембранных каналов, по которым движется ионный поток. При гипоксемии и ишемии редуцированное парциальное давление кислорода дисбалансирует компоненты цепи, транспортирующей

электроны. Коэнзим Q диссоциирует из оставшихся промежуточных продуктов и реагирует со свободным кислородом. Свободный кислород пенетрирует внутрь митохондриальной мембраны благодаря высокой растворимости в неполярных липидных структурах. Запускается цепь генерации свободных радикалов. Следующая за этим активация воспалительных клеток приводит к продолжительному синтезу простаглицина, сосудосуживающей и агрегирующей клетки активности тромбосана и лейкотриена.

Предполагается и альтернативный путь генерации свободных радикалов. Гипоксия и ишемия снижают синтез аденозинтрифосфата, способствуя анаэробному метаболизму. Последующее снижение клеточной энергии позволяет ионам Ca^{2+} пенетрировать цитозол и активировать Ca^{2+} -зависимую протеинкиназу C, превращающую ксантиндегидрогеназу в ксантиноксидазу — систему, генерирующую свободные радикалы. Важные биологические функции защиты организма хозяина от инфекции выполняют после активации высокополимерные белки сыворотки крови с энзиматической активностью, составляющие систему комплемента. При активации комплементного каскада (Cole F., 1987) регулируются воспалительный ответ, лизис бактерий, растворение иммунных комплексов и опсонизация микроорганизмов. Активация C3-компонента комплемента антителозависимым классическим путем (C1, C2 и C4) или антителонезависимым альтернативным путем (факторы В и D) вызывает последовательную активацию терминальных компонентов (C5–C9) и отложение C3 на клеточной поверхности. Происходит сборка макромолекулярного мембранного канала. В результате нарушается мембранная интеграция клетки или микроорганизма. Отложение C3b на клеточной поверхности обеспечивает опсонины для ПЯЛ и МНК. Активация комплемента вызывает освобождение малых пептидов C3a, C4a и C5a (8000–10 000 дальтон) с важным воспалительным и иммунорегуляторным действием. Эти анафилаксины увеличивают сосудистую проницаемость, повышают тонус гладких мышц и обеспечивают стимулы для направленной миграции ПЯЛ.

В условиях, когда содержание трансплацентарно приобретенных IgG и белков классического пути ограничено, состояние новорожденного зависит от белков альтернативного пути как эффекторов защиты от инфекции. В ряде исследований показано, что в пуповинной крови плодов разного возраста гестации имеются белки комплемента в более низких концентрациях, чем в соответствующей сыворотке матери или объединенной сыворотке взрослых (Kohler P., 1968; Mills E. и соавт., 1979; Stevenson D. и соавт., 1980; Fietta J. и соавт., 1987). Трансплацентарного перехода C3, C4, факторов В и С6 не наблюдались (Johnston R., 1979).

Нами совместно с сотрудниками лаборатории иммунологии Центра здоровья ребенка в Варшаве (ПНР), руководимой проф. К. Мадалиньски, проведено исследование динамики активности системы комплемента у ребенка в течение первого года жизни (Григорек Х. и соавт., 1990). Средняя величина общей гемолитической активности комплемента при классическом пути его активации (CH_{50}) в сыворотке крови новорожденных была низкой (28 ± 8 ед/мл), у детей в возрасте 2–3 мес повышалась почти в 2 раза (49 ± 8 ед/мл) и сохранялась на этом уровне до 1 года жизни, составляя 83% от уровня у здоровых взрослых доноров. Активность комплемента при альтернативном пути его активации (AP_{50}) также возрастала в течение первого года жизни ребенка и в возрасте 1 года составляла 66% от уровня у взрослых. По уровню активности компоненты комплемента у детей первого года жизни можно разделить на две группы: фракции, уровень которых с момента рождения равен уровню у взрослых (C1-INH, C5), и фракции, концентрация которых у новорожденных составляет около 40–50% от содержания у взрослых и постепенно увеличивается в течение первого года жизни (C1g, C4, C3, C9, фактор В).

Более низкие концентрации фактора В у новорожденных могут ограничивать опсонизирующую активность и тем самым увеличивать их чувствительность к системной инфекции. У недоношенных новорожденных значительно снижена активность комплемента по альтернативному пути (Fietta J. и соавт., 1987). У доношенных новорожденных нарушена опсонизация в основном грамотрицательных бактерий, тогда как у недоношенных в связи с выраженной недостаточностью компонентов комплемента нарушена опсонизация и грамположительных микроорганизмов.

Первичным источником белков комплемента является печень. Клетки моноцитарно-макрофагального ряда представляют экстрагепатический источник продукции комплемента и важны в локальной продукции компонентов комплемента, критических в инициации и поддержании воспалительного ответа до изменений сосудистой проницаемости, которая позволяет увеличить приток растворимых и клеточных элементов из крови (Ezekowitz R. и соавт., 1984). Скорости конститутивного синтеза C3 и факторов В, С2, лизоцима и тотального белка клетками пуповинной крови и моноцитами взрослых были сравнимы, но моноциты новорожденных не отвечали на ЛПС увеличением синтеза C3 и фактора В (у взрослых продукция их увеличивалась соответственно в 15 и 3 раза). Если ЛПС был соединен с белком (эндотоксином), ответ имел место и у моноцитов новорожденных.

Различия между взрослыми и неонатальными моноцитами могут заключаться в распознавании клетками ЛПС, внутриклеточном

процессинге или факторах из других клеток (лимфокинах). Они могут быть причиной неотвечаемости моноцитов новорожденных синтезом СЗ и фактора В на ЛПС и метаболиты липооксигеназного пути. Способность лейкоцитов секретировать α -ИФН после неспецифической индукции вирусами Сендай и ВПГ была нормальной (Kohl S., Harmon M., 1980). Показан дефект продукции γ -ИФН после стимуляции ФГА в пуповинной крови или периферической крови у детей до 1 недели жизни (Bryson Y. и соавт., 1980). γ -ИФН, обладающий антивирусными и иммунорегулирующими свойствами, служит также макрофагаактивирующим фактором, так как увеличивает цитотоксичность этих клеток (Schultz R., Kleinschmidt W., 1983), внутриклеточное убивание и окислительный метаболизм (Nathan C. и соавт., 1983), а также экспрессию антигенов 2-го класса ГКГС (Verilizer J.L. и соавт., 1982; Tarkanen J., Saksela E., 1982).

Совокупность представленных данных позволяет сделать заключение, что в периферической крови плода к моменту рождения представлены практически все субпопуляции зрелых иммунокомпетентных клеток, способных обеспечить иммунный ответ новорожденного на большой спектр антигенов. В то же время обнаруживается выраженное своеобразие реакций этих клеток, очевидно, отражающее особенности иммунной системы плода.

Глава 3

ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ И ИММУНИТЕТ

3.1. Краткие сведения о вирусе простого герпеса

Вирус простого герпеса (ВПГ) является возбудителем герпетической инфекции, которую в настоящее время относят к болезням, передаваемым половым путем. Они играют важную роль в нарушении репродуктивной функции у человека, развитии серьезных заболеваний матери, плода и новорожденного. ВПГ — облигатный внутриклеточный паразит, принадлежит к подсемейству α -вирусов в семействе вирусов герпеса. Вирионы имеют размер 120–200 нм в диаметре и характеризуются сложным строением (Букринская А.Г., 1986). Внутренний компонент вириона представлен сердцевинной, которая содержит ДНК. Сердцевина заключена в белковый капсид, состоящий из 162 капсомеров, который окружен липопротеидной оболочкой. Капсид действует как защитный покров, стабилизирующий вирус вне клетки и помогающий его адсорбции на клетке хозяина.

Вирус не содержит аппарата для воспроизведения, поэтому для репликации ему необходима живая клетка. Стимулированная вирусным геномом клетка хозяина снабжает его энергией и предшественниками. Процесс размножения вирусов включает следующие этапы: 1) прилипание к клетке хозяина; 2) раздевание и разрушение вириона; 3) пенетрация в клетку; 4) продукция вирусных потомков (синтез и сбор вирусных компонентов); 5) освобождение новых вирионов. Путем рецепторного пиноцитоза вирус проникает в клетку хозяина. При слиянии с плазматической мембраной и стенкой вакуоли удаляется липопротеидная мембрана и освобожденный нуклеокапсид транспортируется к ядерным порам. Вирусная ДНК аккумулируется в ядре. Здесь происходит депротенинизация ДНК, затем ее транскрипция и репликация с помощью клеточных и вирусных ферментов.

Вирус индуцирует синтез ряда клеточных ферментов и кодирует синтез собственных тимидинкиназы и ДНК-полимеразы. Большое количество (около 50) вирусспецифических белков синтезируется в цитоплазме клеток в строго определенной последовательности. Значительная часть их превращается в структурные вирусные белки. Синтезированные белки транспортируются в ядро и путем связывания с определенными участками геномной ДНК регулируют включение синтеза информационной РНК для следующей группы белков. Транспортированные в клеточное ядро структурные капсидные белки ассоциируются с вновь синтезированными вирусными

ми геномами, и происходит сборка нуклеокапсидов. Затем вирусные нуклеокапсиды ассоциируются с модифицированными участками ядерной мембраны и вирусные частицы отпочковываются в околоядерное пространство.

Формирование углеводных цепочек гликопротеинов заканчивается в аппарате Гольджи, куда вирусные частицы транспортируются по мембранам эндоплазматической сети. В составе транспортных везикул вирусные частицы выносятся на поверхность клетки. При разрушении клетки хозяина вирус может включать часть ее мембраны в свою липопротеиновую оболочку. Нуклеиновая кислота, несущая всю генетическую информацию для репликации, и капсид составляют зрелую вирусную частицу, называемую вирионом. Молекулярная масса вириона более 10^9 . Вирион является наиболее инфекционной формой ВПГ, часто обнаруживаемой внеклеточно. Оболочка вириона способствует адсорбции вирусных частиц на поверхности эпителиальных клеток. Незрелые формы ВПГ — капсиды и нуклеокапсиды — выявляются чаще у больных со спокойным клиническим течением заболевания, тогда как во время рецидива в материале из очагов поражения находят зрелые вирионы с дополнительными мембранными слоями (Гребенюк В.Н. и соавт, 1983).

Геном ВПГ, представленный линейной двунитчатой молекулой ДНК с достаточно большой молекулярной массой — $(80-150) \cdot 10^6$, способен кодировать свыше 60 генных продуктов. В составе вирионов имеется более 30 полипептидов, в том числе гликопротеиды gA, gB, gC, gD, gE, gG, находящиеся на наружной поверхности липопротеидной оболочки. Вирус содержит ряд антигенов, связанных с внутренними белками и наружными гликопротеидами, но основными иммуногенами являются gB, gC и gD. Существуют два серологических типа ВПГ (1 и 2). Они имеют общие (gB и gD) и типоспецифические (gC и gG) антигены. Вирусы термолabileны (нагревание до 56°C разрушает их в течение 30 мин, при 37°C они инактивируются в течение нескольких часов), чувствительны к эфиру, детергентам, кислотам, алкоголю.

Основными путями заражения ВПГ являются воздушно-капельный и половой. ВПГ вызывает различные клинические формы болезни, которые определяются воротами входа вируса и иммунным статусом хозяина. Болезнь в основном ограничивается воротами входа вируса и нервной тканью, иннервирующей место инокуляции. Диссеминация инфекции наблюдается довольно редко, за исключением случаев инфицирования иммуно незрелых или иммунонекомпетентных индивидуумов. Вирусная инфекция стимулирует ответ тканей, отличающийся от такового при бактериальной

инфекции. Так, при воспалительном ответе на ВПГ имеет место инфильтрация мононуклеарными клетками и лимфоцитами, а при воспалительном ответе на пиогенные бактерии — полиморфнонуклеарная лейкоцитарная инфильтрация.

ВПГ-инфекция может иметь выраженную клиническую картину после 1–10-дневного инкубационного периода либо вызывать слабую или неясную первичную инфекцию, в течение которой вирус транспортируется в зависимости от места первичной инфекции к тригеминальным или сакральным ганглиям (Lafferty W. и соавт., 1987).

Первичное поражение сопровождается репликацией вируса в месте инвазии. Вирус может проникать в ганглии гематогенным или аксоплазменным путем. Для ВПГ характерна пожизненная персистенция в виде двунитчатых кольцевых форм ДНК в нейронах чувствительных ганглиев. Вирус сохраняется в нейронах чувствительных и вегетативных узлов. Однако персистенция вируса отмечена и в коже. Приоритет в провоцировании рецидива заболевания отдают вирусам, сохраняющимся в ганглиях. Сохранение вируса в организме инфицированного хозяина (латентность) является причиной периодических обострений заболевания.

Латентность связана с местоположением и механизмами персистенции, реактивации и репликации вируса при наличии нормальных вирусспецифических иммунных реакций. Предполагают, что первичная латентная инфекция не сопровождается продуктивным циклом развития вируса. В установлении латентности, по-видимому, участвует несколько генов вируса. Синтез по меньшей мере одного, самого раннего белка (синтезирующегося до репликации вирусной ДНК) необходимого для перехода в латентное состояние, вовлекается в процесс транскрибирования. Но показана необходимость и позднего гена вируса (вероятно, для тимидинкиназы). Возможно, что переход вируса в латентное состояние и поддержание последнего регулируются не самим вирусом, а генным аппаратом клетки хозяина.

Реактивация вируса является процессом, при котором снимается регуляторная блокировка и репликация вируса возвращается на обычный активный уровень. В основе возвратных кожных поражений, вызываемых ВПГ, предполагается взаимодействие вируса и хозяина, включающее первичные чувствительные нейроны. Эти клетки могут быть продуктивно инфицированы, но иногда вирусная репликация прерывается на долгий период, оставляя в нервной системе резервуар латентного ВПГ, который периодически реактивируется. Хотя первичная и возвратная инфекции внутри нервной системы могут изредка вызывать быстро протекающие фатальные энцефалиты, обычно у человека преобладает исход в латентность,

в которой вирусный геном секвестрируется в нереплицирующееся состояние (Stevens J., 1989). Не исключено, что все латентные фокусы возникают только в период первичной острой инфекции и при каждом обострении число таких фокусов сокращается; это могло бы объяснить постепенное снижение частоты рецидивов. С другой стороны, число латентных фокусов может поддерживаться с помощью механизма “замкнутого цикла”, когда вирус циклически мигрирует между ганглием и поверхностью кожи. Возможно сочетание обеих моделей, когда во время реинфицирования ганглия могут появляться новые фокусы латентной инфекции, проникающей в узел через соседние сенсорные нервные окончания. Реактивируется ВПГ относительно часто и переходит снова интрааксонально в слизистую оболочку. Механизм реактивации точно неизвестен, но предполагается включение деметилирования ДНК (Whitby A. и соавт., 1987).

Для иллюстрации патогенеза генитального герпеса нами использована схема L. Stanberry (1991) с некоторыми дополнениями (рис. 7).



Рис. 7. Патогенез первичной, латентной и возвратной форм генитального герпеса

Вирус может распространяться бессимптомно или продуцировать характерные сгруппированные пузырьки герпеса лабиалис или генитального герпеса (Семенова Т.Б. и соавт., 1990; Spruance S., 1984). Рецидивы находятся под иммунным контролем, состояние иммунного дефицита ведет к увеличению их частоты, более длительным периодам распространения вируса и пролонгированию симптомов (Chuang T. и соавт., 1983; Hart C., 1988).

3.2. Эпидемиология герпетической инфекции

Генитальная герпетическая инфекция представляет серьезную проблему для репродуктивного здоровья населения, поскольку с ней связана разнообразная патология, преимущественно у женщин и детей раннего возраста; кроме того, она наносит большой социальный и моральный ущерб. Герпетические высыпания на половых органах, сопровождающиеся зудом, жжением или болезненностью, повторяющиеся в течение многих лет, часто препятствуют созданию семьи, нарушают нормальную половую жизнь, могут приводить к нервно-психическим расстройствам, неврастеническим и депрессивным состояниям (Баринский И.Ф. и соавт., 1986; Stanberry L., 1991). У женщин с тенденцией к бессимптомному течению генитального герпеса чаще наблюдаются другие осложнения — более частые выкидыши и заражение плода и новорожденного.

Первичное инфицирование или рецидивы во время беременности могут привести к внутриутробному заражению, вызывающему повреждения, после которых дальнейшее развитие плода становится невозможным или сопровождается тяжелыми осложнениями, а инфицирование во время родов может быть причиной тяжелых неонатальных и постнатальных заболеваний новорожденных (Мальцева Н.Н. и соавт., 1988; Whitley R. и соавт., 1980; Hutto C. и соавт., 1987; Vujko M. и соавт., 1988; Sweet R., Gibbs R., 1990; Baker D., 1992; Overall J., 1994). Следствием внутриутробного инфицирования плода или интранатального инфицирования новорожденного могут быть уродства, умственное недоразвитие ребенка и даже летальный исход.

Проникая в организм через кожу, губы, конъюнктиву глаз и гениталии, ВПГ достигает регионарных лимфатических узлов, затем попадает в кровь и внутренние органы. При диссеминированной герпетической инфекции во внутренних органах можно наблюдать некротические процессы. Основной путь инфицирования гениталий ВПГ — половой. У взрослых людей с повышением половой активности чаще встречается аногенитальный герпес, вызываемый ВПГ-2. ВПГ-2 обычно приобретает через половой контакт с партнером,

страдающим генитальным герпесом, или вирусоносителем, поэтому редко наблюдается до начала сексуальной активности. Прогрессивное увеличение числа инфицированных начинается в юности. Частота новых инфекций обоих типов снижается при переходе от среднего возраста к старости. Бытует мнение, что клинические проявления инфекции ВПГ-1 наблюдаются выше пояса, а ВПГ-2 — ниже пояса. Социальные условия и сексуальная практика в настоящее время приводят к появлению ВПГ-1 в области локализации ВПГ-2 и наоборот. Наблюдается увеличение количества женщин с генитальным герпесом, у которых выделяется ВПГ-1.

Не исключена возможность первичного инфицирования гениталий бытовым путем — через одежду, санузел, предметы обихода, но она реализуется реже. В отдельных случаях возможно развитие поражений других органов путем аутоинфекции. Встречаются случаи инфицирования людей медицинским персоналом при лечении зубов и других медицинских процедурах. Медицинский персонал в свою очередь может заразиться от больного при осмотре, проведении оперативных вмешательств. Установлено, что ВПГ сохраняет жизнеспособность на резиновых перчатках и инструментах в течение нескольких часов.

Риск приобретения генитального герпеса связан с социально-экономическими факторами (Коломиец А.Г., Коломиец Н.Д., 1986; Baker D., 1983; Corey L. и соавт., 1983; Chuang T. и соавт., 1983; Sullivan-Bolyai J. и соавт., 1983; Nahmias A. и соавт., 1985; Rooney J. и соавт., 1986; Blanchier H. и соавт., 1987; Jacob M. и соавт., 1989). Предполагают, что антитела к ВПГ-2 к середине жизни имеют 50–60% женщин с низким уровнем жизни, 35% женщин “среднего класса” и только 10–20% женщин с высоким уровнем жизни (Whitley R. и соавт., 1980).

В 50-х годах нашего века считалось, что с клиническими симптомами первичная ВПГ-инфекция протекает только в 1% случаев. Не столь давние исследования свидетельствуют о том, что в 60–70% случаев герпетическая инфекция проявляется клинически (Scott T., 1986; Corey L. и соавт., 1988; Sweet R., Gibbs R., 1990). Тем не менее бессимптомный герпес привлекает особое внимание, так как часто не диагностируется, но может служить постоянным источником инфицирования. Бессимптомный орофарингеальный герпес отмечен у 2–9%, аногенитальный — у 0,3–8% обследованных (Stenzel-Poore M. и соавт., 1987; Gibbs R. и соавт., 1988; Nerurkar L. и соавт., 1988). Эти данные получены при относительно непостоянных выборочных обследованиях, возможно, что при проведении более продолжительных исследований показатели будут выше. M. Breinigh и соавт. (1990) обследовали 926 человек, имеющих антитела к ВПГ-2, только у 117 из них (12,6%) в прошлом имелись эпизоды генитального герпеса.

Вирусные титры при бессимптомной форме заболевания ниже, чем при клинически активной. Однако в начальной стадии заболевания различия в титрах бывают минимальными. Оралабиальная форма герпетической инфекции является наиболее распространенной. В последние 20 лет увеличилась частота случаев симптоматического генитального герпеса. В США наблюдается тенденция к быстрому распространению генитального герпеса: ежегодно регистрируется до 750 тыс. новых случаев (Overall J., 1984; Brown A. и соавт., 1987).

Около 20 млн (а возможно, больше) человек в мире являются носителями ВПГ, причем 50% из них инфицированы вирусом типа 2 (Clayton E. и соавт., 1988). Имеются сведения, что оралабиальный герпес в США определяется у 70–100 млн человек. У большинства из них он вызван ВПГ-1 и передается оралабиальным путем (Clayton E. и соавт., 1988). ВПГ выявлен у 3% монахов и 80% проституток. У 46% мужчин-гомосексуалистов выявлены антитела к ВПГ-2 (Chuang T. и соавт., 1983; Docherty J. и соавт., 1984; Devillechabrolle A. и соавт., 1985). До 90% лиц с низким социально-экономическим статусом являются серопозитивными (Chuang T. и соавт., 1983). Частота аногенитальной инфекции, вызванной ВПГ-1, среди населения широко варьирует — от 7 до 50%.

Генитальный герпес, в большинстве случаев передающийся при прямом сексуальном контакте, часто ассоциируется с наличием других передаваемых половым путем заболеваний, из которых 10% приходится на гонорею. Выделение ВПГ у больных кожно-венерологических клиник в 10–16 раз выше, чем в обычных лечебных заведениях. Увеличение частоты герпетической инфекции происходит как в развитых, так и в развивающихся странах.

Исследования по определению сывороточных антител к ВПГ, проведенные в Новом Орлеане, Эдинбурге, Дели в период 1953–1981 гг., позволили выявить инфицированных ВПГ людей среди городских жителей (Nahmias A. и соавт., 1970; Sundaram S. и соавт., 1981; Hayashi Y. и соавт., 1984; Rawls W., 1985).

Процент новорожденных детей с антителами к ВПГ колеблется от 40 до 90, в зависимости от наличия у матери антител, которые проходят через плацентарный барьер. Количество антител уменьшается в первые месяцы после рождения, а в возрасте от 6 мес до 1 года их титр резко снижается. Частота выявления антител в сыворотке крови увеличивается с возрастом — быстрее в юности, особенно в начале половой и социальной активности, медленнее в старости. В Сомали, Перу, Аргентине, Индонезии, Китае у женщин репродуктивного возраста анти-ВПГ-2-антитела выявляли более чем в 80% случаев. Однако в исследованиях, проведенных с включением клеточной культуры, т. е. при выявлении активной

инфекции, показатели были значительно ниже. Так, в Индии при обследовании пациентов клиники сексуально передаваемых болезней процент выделения ВПГ-2 в культуре составил 19.

В нашей стране в настоящее время генитальный герпес не подлежит официальной регистрации. Широкомасштабных популяционных исследований по изучению его распространенности не проводилось. Согласно данным отделения гинекологической эндокринологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, полученным при обследовании закрытой популяции в Москве, частота инфицирования ВПГ гениталий у женщин в 1992 г. составила 19,6% (Марченко Л.А., 1997).

Как и другие сексуально передаваемые инфекции, генитальный герпес облегчает передачу ВИЧ (язвы и другие повреждения кожи и слизистых оболочек), а последний в свою очередь облегчает передачу других заболеваний, передающихся половым путем ("эпидемиологический синергизм"). Поэтому эффективно проводимая программа контроля сексуально передаваемых инфекций представляется важной в предупреждении СПИДа. Меры профилактики для вирусных инфекций подобрать сложно, так как многие люди являются носителями ВПГ, а общественный и половой контакт — основные пути заражения.

Совершенствование лабораторных методов обнаружения ВПГ и антител к нему дает возможность более эффективно выявлять случаи герпетической инфекции, особенно у новорожденных. В литературе имеются описания случаев неонатального герпеса, диагностированного посмертно на основе данных гистопатологического исследования (Шабалов Н.П. и соавт., 1984; Цинзерлинг А.В., 1986). Широкое применение вирусологических методов позволило установить, что выявляемые случаи инфицирования ВПГ новорожденных широко варьируют по тяжести течения (Prober С. и соавт., 1988; Stone K. и соавт., 1989). Данные о том, что большинство герпетических инфекций новорожденного вызываются вирусами типа 2, подтверждают концепцию о передаче вируса от матери, имеющей генитальный герпес (Woolley P. и соавт., 1988). Поэтому на практике у инфицированных родильниц все шире применяется операция кесарева сечения, которая может предотвратить развитие неонатальной герпетической инфекции.

3.3. Клинические проявления герпетической инфекции

Герпетическая инфекция может проявляться в диссеминированной (генерализованной) или локализованной форме. Диссеминированная форма заболевания имеет место в том случае, если в процесс

вовлекается более одного органа. У взрослых людей диссеминированная форма герпетической инфекции встречается чрезвычайно редко, в основном у иммунокомпрометированных больных; она довольно редка у беременных женщин (Peacock J., Sarubbi F., 1983). Описаны документированные случаи вирусных менингитов и энцефалитов в ассоциации с первичной генитальной ВПГ-2-инфекцией (Sweet R., Gibbs R., 1990). Существенных осложнений после менингитов не наблюдалось. В случаях ассоциации энцефалита с ВПГ-2, напротив, имела место высокая смертность. У выживших женщин оставались тяжелые неврологические последствия.

Существует несколько видов клинических проявлений генитального герпеса.

1. Первичная генитальная герпетическая инфекция (в крови отсутствуют антитела к ВПГ).

2. Вторичная генитальная герпетическая инфекция (при наличии антител к ВПГ одного типа суперинфекция ВПГ другого типа и отсутствие в анамнезе эпизодов генитального герпеса).

3. Рецидивирующая герпетическая инфекция (наличие антител к ВПГ и эпизодов генитального герпеса в анамнезе).

4. Бессимптомная герпетическая инфекция.

У большинства взрослых людей, первично инфицированных ВПГ половым путем, развивается локальная форма герпетической инфекции, ограниченная гениталиями. Установлено по меньшей мере три гликопротеина ВПГ, имеющих отношение к связыванию и проникновению вируса в клетки слизистой оболочки гениталий (Spear P., 1985; Cai W. и соавт., 1988; Desai P. и соавт., 1988). Вирус связывается с гепаринсульфатом, сульфатированным гликозаминогликаном (WuDunn D., Spear P., 1989), хотя в пенетрации клеток могут играть роль и другие мембранные компоненты, такие как фактор роста для фибробластов. Пенетрация вируса может быть предотвращена цитохалазином; это позволяет предположить наличие изменений в структурах клеточного мембранного цитоскелета в результате вирусного прилипания, запускающего микрофиламентную активность, которая опосредует интернализацию вируса. ВПГ теряет оболочку, проникая в цитоплазму, и оголенный нуклеокапсид мигрирует в ядра, где имеет место репликация ДНК вируса. Вирусные предшественники собираются в ядрах и приобретают оболочку от внутренней ядерной мембраны. Посттрансляционная модификация вирусных гликопротеинов происходит в то время, когда "одетый" вирус движется через аппарат Гольджи к клеточной поверхности, где и происходит освобождение вновь реплицированного вируса.

Основным местом первичной инфекции ВПГ у женщин является шейка матки. Локальная репликация ВПГ, наблюдаемая в

эпителиальных клетках, продолжается 1–3 нед. Пик титров — приблизительно 10^5 на образец вагинального соскоба — отмечается в первые 3 дня инфекции. Патоморфологические изменения слизистых оболочек и кожи при генитальном герпесе характеризуются образованием пузырьков, подвергающихся ранней мацерации с вытеканием жидкости. Пузырьки мало склонны к слиянию. В соскобах-отпечатках из свежих пузырьков (в первые 10 дней заболевания) обнаруживаются многоядерные гигантские клетки с внутриядерными включениями. Сосуды расширены, наблюдаются небольшая воспалительная инфильтрация в сосочках и под сосочками, скопление серозного экссудата в мальпигиевом слое, клетки которого дегенеративно изменяются и вакуолизируются. С 11-го по 20-й день заболевания значительно снижаются степень цитологических изменений и частота выявления внутриядерных включений.

Первый эпизод первичного генитального герпеса начинается без наличия циркулирующих антител к ВПГ-1 или ВПГ-2. Оба типа вирусов могут быть причиной первичного герпеса слизистых оболочек, проявляющегося как гингивостоматит, вульвовагинит, кератит, причем герпетическая инфекция может иметь различное течение — от легкого до тяжелого с фатальным исходом. Клинические проявления генитального герпеса укладываются в три синдрома (Corey L. и соавт., 1983). Первичная инфекция ассоциируется с увеличенным количеством вируса, реплицирующегося в генитальном тракте (более 10^6 вирусных частиц на 0,2 мл инокулума), и периодом вирусной экскреции, которая может персистировать 2–3 нед. Приблизительно у 75%, обладающих высокой чувствительностью сексуальных партнеров больных, активно выделяющих ВПГ, развивается ВПГ-инфекция. При заболевании могут иметь место локальные симптомы, паховая аденопатия, системные эффекты (лихорадка, общая слабость, миалгии, головная боль, тошнота).

В начале заболевания больные могут ощущать зуд, жжение и боль в области гениталий. При типичной форме болезни пораженное место припухает, краснеет, затем на слизистых оболочках половых органов и прилежащих участках кожи появляется группа везикул размером 2–3 мм на эритематозном фоне (Семенова Т.Б. и соавт., 1990; Козлова В.И., Пухнер А.Ф., 1995). Пузырьки через 1–2 дня вскрываются, образуются мокнущие эрозии или язвочки, которые в дальнейшем эпителизируются под коркой или без ее образования, не оставляя рубцов. Больных беспокоят зуд и болезненность в области поражения. Язвы чувствительны ко вторичной инфекции и могут быть покрыты гнойным экссудатом. Герпетические поражения у женщин обычно локализируются на больших и малых половых губах, в области вульвы, клитора, влагалища и шейки матки. На малых половых губах и вульве иногда возникает

значительный стекловидный отек. Шейка матки при герпетическом эндоцервиците отечна, часто имеет эрозии, может быть чрезвычайно чувствительной, легко кровоточит, при манипуляциях возникают сильные боли в малом тазу. Обычно наблюдается паховая лимфаденопатия.

Длительность острого периода при первичном генитальном герпесе может достигать 3–5 нед и более (Семенова Т.Б. и соавт., 1990; Brown A. и соавт., 1987). Перед появлением видимых повреждений женщины могут ощущать парестезию и жжение, иногда невралгические боли, отдающие в спину, бедра и ниже в ноги. Репликация ВПГ в сенсорных ганглиях может вызывать невриты, которые являются причиной сильных болей, испытываемых пациентами с генитальным герпесом. Может иметь место очень болезненное мочеиспускание, часто наблюдается задержка мочеиспускания в результате инфекции уретры и слизистой оболочки мочевого пузыря. Н. Hemrika и соавт. (1986) высказали предположение, что задержка мочи у пациентов обусловлена герпетическим миелорадикулитом. Нормализация функции мочевого пузыря у больных с задержкой мочеиспускания обычно происходит в течение 4–10 дней.

ВПГ может быть причиной восходящей инфекции в спинной мозг; здесь дальнейшая репликация вызывает миелит или асептический менингит. После репликации в сенсорных нейронах ВПГ транспортируется через немиелинизированные нервы назад в кожу гениталий, где дальнейшая репликация вызывает характерные для первичного генитального герпеса повреждения (Stanberry L., 1991). Предполагается, что это интранейронное движение ВПГ через нейральную дугу необходимо для развития клинически проявляющейся болезни.

Для контроля первичной инфекции организм хозяина развивает гуморальный, клеточный и цитокинный ответы, которые быстро ограничивают вирусную репликацию, поэтому выделение ВПГ из генитального тракта уменьшается. Угнетение иммунного ответа обуславливает более тяжелую инфекцию. Контроль первичной инфекции иммунной системой вызывает элиминацию не всего ВПГ. Некоторое количество вируса продолжает персистировать в латентном состоянии внутри ядер сенсорных ганглиев, а также, возможно, в вагинальной и цервикальной тканях. Механизмы, поддерживающие латентное состояние вируса, неизвестны, как и биологическое значение экстраганглионарной латентности. Транскрипционно активна ограниченная область вирусного генома. Латентный вирус может быть реактивирован в инфекционную (реплицирующуюся) форму, которая вызывает возвратную инфекцию. Механизм, ответственный за реактивацию, неизвестен, однако есть основание считать, что могут включаться факторы, важные для регуляции нейронной геномной транскрипции. Концентрация ДНК латентного ВПГ,

присутствующего в дорсальных корешках ганглиев, со временем уменьшается, как и частота рецидивов. Остается непонятной несостоятельность иммунного надзора при рецидивах ВПГ-инфекции в условиях полного набора анти-ВПГ-иммунных ответов организма хозяина.

Генитальный герпес характеризуется острыми воспалительными проявлениями, вариабельностью клинической картины, тенденцией к упорному рецидивирующему течению. У части женщин с характерными повреждениями наблюдаются и неспецифические проявления генитальной инфекции, включая воспаление шейки матки, дизурию, гематурию и боль в малом тазу, у других имеются только неспецифические проявления, а у значительной части больных во время диагностики симптомы могут полностью отсутствовать (Малевиц Ю.К., 1988; Коломиец А.Г. и соавт., 1988; Сметник В.П. и соавт., 1989; Иванова Д.С. и соавт., 1990; Семенова Т.Б. и соавт., 1991). Необходима классификация клинических проявлений при изучении патогенеза рецидивов генитального герпеса и выборе метода лечения этого заболевания. В. И. Козлова и А. Ф. Пухнер (1995) в зависимости от локализации и степени поражений репродуктивных органов у больных с генитальным герпесом условно выделяют три его стадии: 1) поражение наружных половых органов; 2) герпетические кольпиты, цервициты и уретриты; 3) герпетический процесс, достигший матки, придатков и мочевого пузыря и вызвавший эндометрит, сальпингит или цистит.

Вирус выделяется в течение 1-3 мес после инфицирования, главным образом между 1-й и 3-й неделей. Затем может наступить длительный латентный период. При первичном инфицировании выделение вируса более продолжительно. У иммунокомпетентных взрослых патологический процесс обычно самоограниченный (Main D., Main E., 1984). Однако по данным R. Sweet и R. Gibbs (1990), около 4% случаев первичной генитальной ВПГ-инфекции сопровождаются менингитом. Выздоровление при первичной герпетической инфекции ассоциируется с установлением вирусной латентности. Реактивация латентного вируса может приводить к возвратной герпетической инфекции, которая обычно бывает менее тяжелой и ограничивается той же локализацией, что и первичная. Однако у больных с иммуносуппрессией возвратная инфекция может быть тяжелой и даже генерализованной. Кроме того, следствием реактивации ВПГ может быть герпетический энцефалит с тяжелыми неврологическими повреждениями.

Первый эпизод непервичного ВПГ является первым клиническим эпизодом у больных с циркулирующими антителами к ВПГ. Его клиническое течение более сходно с таковым возвратного герпеса.

Различить первичную форму и первую атаку непервичного герпеса трудно. Сотрудники Вашингтонского университета рекомендуют первичный генитальный герпес определять по наличию трех и более признаков: а) по меньшей мере двух экстрагенитальных симптомов, включая лихорадку, миалгии, головную боль, тошноту; б) множественных билатеральных генитальных повреждений с выраженной локальной болью и покраснением в течение более 10 дней; в) персистенции генитальных поражений более 16 дней; г) дистальных ВПГ-поражений — пальцев, ягодич, ротоглотки (Brown A. и соавт., 1987).

У большинства людей имеются антитела к ВПГ, что свидетельствует об инфицированности, но не все переносят возвратный ВПГ-1 или ВПГ-2. Рецидивирующий характер генитальный герпес приобретает приблизительно у 1/3 инфицированных людей. Рецидивы заболевания встречаются чаще после первичной инфекции ВПГ-2, чем ВПГ-1 (Corey L., Spear P., 1986). Иногда наблюдается последовательная смена одного типа вируса другим (Samurai A. и соавт., 1989).

Появлению типичных повреждений предшествуют локальные продромальные симптомы: парестезия, зуд, боль или локальный лимфаденит. Продромальный период обычно длится 2 дня. Чаще всего имеют место локальные симптомы средней тяжести (зуд, ощущение жжения, болезненность в местах вхождения вируса), которые держатся примерно половину срока проявления первого эпизода герпетической инфекции. Обычно при рецидиве повреждения и системные проявления (головная боль, озноб, недомогание, субфебрильная температура) выражены слабо или отсутствуют. Сроки возникновения рецидива варьируют, но обычно (у 50% больных) он развивается в течение последующих 6 мес. Клинические проявления первичного генитального герпеса продолжают, как правило, 2–3 нед. Симптомы при рецидиве слабее и сохраняются более короткое время, чем при первичной инфекции (7–10 дней). Среди женщин с положительной реакцией на ВПГ-2 от 1/3 до 2/3 не имеют клинически явных повреждений (Sweet R., Gibbs R., 1990).

В противоположность относительно длительным срокам при первичной инфекции у женщин с рецидивом генитальной инфекции вирус распространяется в среднем только в течение 2–5 дней и в более низких концентрациях (100–1000 частиц на 0,2 инокулята). Обычно он перестает выделяться после 7 дней от начала рецидива, но в 10–16% случаев экскреция его более длительна.

Точные механизмы, вызывающие рецидивы, неизвестны. По-видимому, они могут провоцироваться специфическими физическими или эмоциональными факторами. Рецидивы могут быть связаны

с менструальным периодом: высыпания на ягодицах часто совпадают с ним по времени. Пусковыми факторами могут являться респираторные и другие инфекции, нарушение пищеварения, травма, ультрафиолетовое облучение, половое сношение, эмоциональный стресс. А. К. Шубладзе и Т. М. Маевская (1971) установили важную роль форменных элементов крови (эритроцитов и лейкоцитов) в поддержании вирусоносительства в организме, длительной вирусемии, при которой ВПГ прочно связан с клетками крови. С увеличением длительности заболевания и под воздействием местной терапии клиническая картина заболевания часто изменяется. Элементы поражения в очаге могут миновать отдельные стадии развития, и остаются лишь эрозия, папулезные элементы и отечные пятна на эритематозном фоне.

При атипичных формах генитального герпеса на слизистых оболочках и коже гениталий характерные очаги поражения могут отсутствовать, а отмечаются лишь гиперемия и диффузный отек слизистой, иногда рецидивирующие болезненные трещины. Неспецифические герпетические поражения внутренних половых органов проявляются эндоцервицитом, эрозией шейки матки, вагинитом. Бывают случаи вовлечения в патологический процесс нижнего отдела мочеиспускательного канала и слизистой оболочки прямой кишки. Встречается рецидивирующая форма, для которой характерно лишь наличие зуда. Иногда субъективные ощущения отсутствуют. ВПГ выделяли у бессимптомных носителей-мужчин (Stanberry L., 1992) и из шейки матки и влагалища бессимптомных носителей-женщин (Mertz G. и соавт., 1992). Атипичная и бессимптомная формы наиболее опасны, так как активное выделение вируса не сопровождается клиническими проявлениями болезни, побуждающими обратиться к врачу.

3.4. Состояние иммунной системы при герпесвирусной инфекции

Вирусу простого герпеса (ВПГ) в организме хозяина противостоят различные иммунные механизмы, включая цитотоксические Т-лимфоциты, естественные киллеры, гуморальный иммунитет, мононуклеарные фагоциты и цитокины (Scmid D., Rouse B., 1992; Kohl S., 1992; Simmons A. и соавт., 1992; Wu L., Morahan P., 1992; Lopez C. и соавт., 1993). При таком разнообразии факторов, участвующих в контроле герпесвирусной инфекции, часто бывает трудно сделать заключение об относительном вкладе в ее развитие того или иного механизма.

При первичной ВПГ-инфекции клинические симптомы наблюдаются нечасто. У большинства инфицированных с клиническими проявлениями развиваются локализованные пузырьковые поражения. Тяжелые и/или диссеминированные формы ВПГ-инфекции встречаются сравнительно редко и большей частью у иммунокомпromетированных лиц. Эти наблюдения позволили заключить, что контроль ВПГ-инфекции, включая периодические рецидивы, является функцией иммунной системы.

В экспериментальных системах ВПГ может быть реактивирован в клетках ганглия *in vitro* или *in vivo* к продукции инфекционных вирусных частиц. В организме человека и на некоторых экспериментальных моделях реактивация ВПГ происходит спонтанно, несмотря на выраженность реакций иммунитета. Хотя они не предотвращают реактивацию или в некоторых случаях клинически выраженный рецидив, похоже, что иммунная система играет важную роль в быстром контроле этих событий, так как, во-первых, реактивация редко ведет к заметным неврологическим поражениям, во-вторых, иммуносупрессия усиливает тяжесть рецидивов.

Тяжесть первичной нейрональной инфекции ВПГ определяет много параметров, включая недостаточные ответы хозяина и эффективность адаптивного иммунитета. Многие, если не все из них, влияют также на исход реактивационных событий. Центральную роль в регулировании клеточного иммунного ответа играют гликопротеины, кодируемые ГКГС, так как они требуются для представления антигенов в форме пептидов Т-лимфоцитам и имеется довольно жесткая связь между Т-клеточным фенотипом и классом антигенов ГКГС, такая как распознавание данного антигена CD8⁺ и CD4⁺-клетками антигена одновременно с белками 1-го или 2-го класса ГКГС соответственно. Проводились попытки выявления корреляции частоты рецидивов ВПГ-инфекции с типом ГКГС и были получены данные о наличии некоторых слабых связей (Gallina G. и соавт., 1989). Пролиферативный ответ *in vitro* Т-клеток человека на гликопротеин В вируса простого герпеса и его гомологи в других вирусах из группы герпеса соответствовал HLA-типу, что поддерживает гипотезу о влиянии генов ГКГС на патобиологию болезни (Chan W. и соавт., 1989). Наблюдаются существенные различия в способности инбредных конгенных по H-2-локусу мышей контролировать ВПГ-инфекцию центральной нервной системы. Кроме того, имеются данные о наличии резистентности к ВПГ, контролируемой двумя аутосомными доминантными генами, не относящимися к генетическому локусу H-2 (Lopez C. и соавт., 1980). Однако механизм, в результате которого не-ГКГС-связанные гены обеспечивают резистентность к ВПГ на уровне центральной нервной системы, неизвестен.

Общую схему иммунного ответа на герпетическую инфекцию можно представить следующим образом. Иммунный ответ организма человека на вирус делится на две фазы — **фазу локализации** вируса на ограниченной анатомической площади и **фазу позднего специфического воздействия**, в течение которой локализованная инфекция удаляется. Оставшийся вирус переходит в устойчивое, нереплицирующееся, латентное состояние.

В фазе локализации предотвращается широкое распространение вирусной репликации и диссеминации. Первая линия защиты при первичной инфекции представлена неспецифическими защитными факторами организма. Хотя возможно, что специфические иммунные реакции играют определенную роль в полном выздоровлении после первичной инфекции, действительно важное значение они приобретают при вторичной инфекции.

Эта фаза включает приток фагоцитирующих клеток — в основном полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) и особенно клеток моноцитомакрофагального ряда, которые поглощают и разрушают ВПГ, тем самым препятствуя инфицированию тканей. Активация комплемента ускоряет мобилизацию и способствует направленному движению клеток к очагу воспаления. Быстрая выработка α -ИФН (продуцируемого неиммунными лейкоцитами) и β -ИФН (продуцируемого фибробластами) переводит чувствительные клетки хозяина в состояние резистентности к вирусной инфекции. Интерфероны повышают функции макрофагов и естественных киллеров. Естественные киллерные клетки (НК) — неспецифические цитотоксические лимфоциты, быстро реагирующие на вирусинфицированные клетки и различные цитокины, разрушают инфицированные клетки.

Важность клеток макрофагомонацитарного ряда в значительной степени получила подтверждение в экспериментах на животных. Определены два механизма резистентности, опосредованных макрофагами: способность макрофагов инактивировать внеклеточно расположенные вирусы, угнетать вирусную репликацию в окружающих клетках, чувствительных к вирусной инфекции, или разрушать инфицированные клетки — внешняя резистентность; способность макрофагов угнетать вирусную репликацию внутри самих макрофагов — внутренняя резистентность (Moghan P. и соавт., 1985). Оба механизма могут опосредоваться одними макрофагами либо в кооперации их с другими иммунными эффекторными клетками или молекулами.

Адоптивно перенесенные резидентные перитонеальные макрофаги мыши входят в циркуляцию, локализуются и взаимодействуют с другими клетками через молекулы адгезии (Rosen H., Gordon S.,

1990). Истощение тканевых макрофагов заметно снижает резистентность мышей к ВПГ-инфекции (Morahan P., Morse S., 1979; Pinto A. и соавт., 1991; Ellermann-Ericsen S. и соавт., 1994). Эффект более заметен, если истощаются тканевые макрофаги, а не циркулирующие моноциты; тканевые макрофаги находятся в области первоначального введения инфекции и разрушаются вскоре перед или после инфекции (макрофаги разрушаются, а не ингибируются).

В исследованиях на молекулярном уровне установлено, что немедленная экспрессия ранних генов ВПГ в макрофагах тесно коррелирует с исходом инфекции с интратипическими рекомбинантами с или без IE-области (Ben-Nur T. и соавт., 1988). Авторы предположили, что для вирусной генной экспрессии требуется IE-область, распознаваемая клеточными факторами в инфицированных макрофагах. Иными словами, наблюдается определенная корреляция между вирусной генной экспрессией в макрофагах и патогенезом. При использовании ДНК-гибридизации *in situ* и иммуноцитохимических методов в экспериментах на мышах была продемонстрирована тесная корреляция между экспрессией генов ВПГ в печеночных макрофагах и степенью тяжести гепатита, вызванного ВПГ.

Ellerman-Ericsen S. и соавт. (1994) показали важную роль макрофагов в ранней, неспецифической резистентности к инфекции ВПГ. Когда мышам за 24 ч до инфицирования ВПГ-2 вводили хлорид ртути, который обладает способностью накапливаться в макрофагах и угнетать их функциональную активность, в печени обнаруживались в 100 раз более высокие титры вируса по сравнению с животными, не получавшими хлорида ртути. Индуцированная ВПГ-2 активация макрофагов опосредовалась через продукцию и синергическое взаимодействие α/β -ИФН и ФНО- α аутокринным способом. Хлорид ртути существенно снижал продукцию этих цитокинов, особенно ИФН, уровень которого существенен для активации макрофагов.

Активация макрофагов (обработка лимфокинами *in vitro*, введение воспалительных агентов, иммуномодуляторов, инфицирование ВПГ, иммунизация вакциной) повышала у мышей внешнюю резистентность к ВПГ (Morahan P., Morse S., 1979). При этом увеличение резистентности у старых животных было большим, чем у молодых.

Имеются данные и о важном значении макрофагов для резистентности к ВПГ у человека. У новорожденных детей макрофаги и моноциты менее резистентны к ВПГ, чем у взрослых людей. Внешняя противовирусная резистентность макрофагов может иметь место на разных уровнях вирусного репликативного цикла и зависит от степени макрофагальной активации или состояния дифференцировки, характера вирусной стратегии репликации и патогене-

за, особенностей частной перmissive (чувствительной к вирусу) клетки хозяина.

Для угнетения репликации или вирусного распространения перитонеальные макрофаги должны быть активированы. Эта антивирусная активность наблюдалась рано при инфекции и в основном не зависела от антител или иммунного статуса мышей. Раннее неспецифическое угнетение вирусной репликации или распространения не было связано с распознаванием и разрушением инфицированных клеток иммунными эффекторными клетками. В определенных системах при использовании макрофагов, активированных лимфокинами, антивирусная активность коррелировала с избирательным лизисом ВПГ-инфицированных клеток, не действуя на неинфицированные клетки (Koff W. и соавт., 1983).

Характерными для обусловленной макрофагами внешней активности считают неспецифичность в отношении ДНК и РНК вирусов, видовую неспецифичность, необходимость в живых макрофагах, необходимость контакта с чувствительной к вирусу клеткой и зависимость от размножения вируса (Moghan P., Morse S., 1979; Wu L., Moghan P., 1992). Показано, что угнетение вирусной репликации является ИФН-независимым, возможно, вторичным по отношению к влиянию макрофагов на метаболизм чувствительной клетки хозяина. Активированные макрофаги вызывают глубокие изменения в синтезе ДНК, РНК, белка в клетках-мишенях, что может влиять на репликацию ВПГ, для которой требуются многие ферменты хозяина.

Внутренняя резистентность макрофагов к ВПГ-инфекции связана с их фагоцитарной функцией. Макрофаги могут захватывать и поглощать вирусные частицы и разрушать вирусный геном, предотвращая или уменьшая таким образом распространение вируса. Моноциты периферической крови человека захватывают до 25% вируса в течение 30 мин. Добавление опсонизирующих антител и комплемента заметно усиливает этот процесс (van Strijip J. и соавт., 1989). Быстрая деградация интернализированных ВПГ-белков и ДНК происходит независимо от токсических метаболитов кислорода (van Strijip J. и соавт., 1990).

Другими механизмами внутренне присущей резистентности макрофагов могут быть блок продуктивной инфекции на какой-либо стадии вирусной инфекции, включая присоединение вирусов к рецепторам, вирусное раздевание, транскрипционную и посттранскрипционную регуляцию экспрессии вирусных генов, трансляционный и посттрансляционный контроль вирусных белков, инициацию репликации ДНК, освобождение инфекционных вирусных частиц (Wu L. и соавт., 1990).

В резистентности макрофагов к ВПГ интерферон, по-видимому, не играет такой роли, как при иных вирусных инфекциях (везикулярном стоматите, энцефаломиокардите и др.). Обработка СD1 мышей антителами к ИФН не сопровождалась утратой чувствительности к ВПГ, что указывает на неучастие эндогенного ИФН во **внутренней резистентности** резидентных макрофагов к ВПГ (Sit M. и соавт., 1988). Однако ранняя продукция интерферона ВПГ-инфицированными макрофагами, возможно, играет некоторую роль во **внутренней резистентности**, так как обработка антителами *in vitro* и *in vivo* несколько снижала внутреннюю резистентность резидентных перитонеальных макрофагов к ВПГ.

При исследовании роли эндогенного или раннего ВПГ-индуцированного ИФН во **внутренней резистентности** моноцитов человека оказалось, что высокая резистентность свежевыделенных клеток коррелирует с продукцией высоких уровней α/β -ИФН, не требующей вирусной репликации (Albers I. и соавт., 1989). Однако авторы сделали вывод, что ИФН, индуцированный ВПГ, не имеет большого значения, так как вирусная репликация была угнетена до вхождения вирусной ДНК в ядра и до времени, необходимого для продукции вирусиндуцированного ИФН (табл. 2).

Таблица 2

Возможная роль интерферона во взаимодействии макрофагов с ВПГ

Влияние на клеточную регуляцию	Противовирусное действие
*Угнетение пролиферации клеток	*Индукция синтеза(2'-5') олигоаденилатсинтазы, активация L-РНКазы, деградация мРНК
*Влияние на дифференцировку клеток (созревание)	*Индукция протеинкиназы, угнетение синтеза белка
*Влияние на иммунные функции (увеличение синтеза и мембранной экспрессии молекул, играющих роль в опсонизации, прилипанию, представлении антигена)	*Индукция фосфодиэстеразы, удаление ССА-последовательностей из 3'-конца тРНК, угнетение процесса удлинения полипептидов
*Индукция или усиление продукции цитокинов	
*Увеличение освобождения активных кислородных радикалов	
*Усиление внутриклеточного убивания вирусов	

Существует три возможных источника продукции ИФН и влияния его на макрофаги. Во-первых, это эндогенно продуцированный ИФН, приводящий к индуцированному ИФН антивирусному состоянию макрофагов; во-вторых, ИФН, индуцированный ВПГ в макрофагах; в-третьих, экзогенно продуцированный другими клетками ИФН, например лимфоцитарный γ -ИФН, влияющий на макрофаги.

Увеличение внешней резистентности, опосредуемой макрофагами, ассоциируется с активацией/дифференцировкой макрофагов. Под активацией понимают процесс, ведущий к обратимым изменениям фенотипа и функций макрофага, под дифференцировкой — перманентно измененную генную экспрессию. В отношении внутренней макрофагальной антивирусной резистентности сделано заключение, что увеличенная генная экспрессия ВПГ имеет место в активированных или дифференцированных макрофагах (Moghan P. и соавт., 1989). Тем не менее репликация ВПГ ограничивается всеми макрофагами. Активированные макрофаги, инфицированные ВПГ, часто проявляют резко выраженный цитопатогенный эффект. Такое разрушение инфицированных вирусами активированных макрофагов может играть роль в резистентности хозяина. Активация в основном сопровождается увеличением количества макрофагов, которые интернализуют больше вирусов по сравнению даже с таким же уровнем интернализации вирусов, осуществляемой меньшим количеством резидентных макрофагов. Последующий лизис макрофагов до начала продукции вирусов может приводить к ослаблению вирусной инфекции в связи с гибелью чувствительных к ВПГ макрофагов.

Инфицированные ВПГ клетки продуцируют факторы, вызывающие хемотаксис ПЯЛ, которые могут угнетать репликацию ВПГ и осуществлять АЗКЦ. Показано также, что ПЯЛ могут проявлять внутреннюю и внешнюю резистентность к ВПГ (Van Strijp J. и соавт., 1989). Около 10 тыс. вирусных частиц могут быть связаны одним ПЯЛ путем опосредованного через Fc-рецепторы фагоцитоза. Резистентность ПЯЛ требует вирусспецифических антител и усиливается при участии комплемента. Антителонезависимый комплементзависимый фагоцитоз также имеет место при предварительном воздействии ФНО на ПЯЛ. Предполагается, что этот процесс регулируется моноцитами, которые продуцируют ФНО в ответ на ВПГ.

В обзоре R. Welsh и M. Vargas-Cortes (1991) суммированы многочисленные данные, свидетельствующие о способности НК проявлять внешнюю резистентность путем лизиса ВПГ-инфицированных клеток или угнетения ВПГ-репликации в инфицированных клетках-мишенях. НК могут быть активированы ИФН, продуцируемым другими вспомогательными клетками, возможно, дендритными. Экспрессия некоторых ранних и поздних генов ВПГ на уровне клеток-мишеней необходима для проявления чувствительности инфицированной клетки к лизису, опосредованному НК. Роль НК в резистентности к ВПГ-инфекциям у человека недостаточно ясна. Герпетические инфекции протекают более тяжело и склонны к генерализации при некоторых иммунодефицитных состояниях —

генетически обусловленных, болезни Ходжкина и СПИДе, а также у новорожденных. В этих клинических ситуациях угнетена активность не только НК, но и других клеток-эффекторов.

Антивирусные эффекты макрофагов, ПЯЛ, НК и других клеток модулируются цитокинами, продуцируемыми самими этими клетками или другими клеточными элементами при ВПГ-инфекции. Наиболее важным в естественной резистентности является семейство ИФН, хотя остается неясным, какой эффект превалирует — прямой или непрямой, через активацию других клеток. Перенос лейкоцитов новорожденных вместе с ИЛ-2 обеспечивал защиту новорожденных мышей от ВПГ-инфекции (Kohl S., 1990). Обработка мышей антителами к α/β - или γ -ИФН снижала их резистентность к ВПГ (Greaser I. и соавт., 1976; Stanton G. и соавт., 1987), тогда как введение этих типов ИФН защищало от герпетической инфекции.

Поздняя фаза инфицирования (фаза специфического иммунного воздействия) начинается с переработки антигена и представления его макрофагами Т-лимфоцитам и В-клеткам, дифференцирующимся в антителообразующие плазматические клетки, а также с секреции хелперных цитокинов активированными макрофагами (ИЛ-1, фактор некроза опухоли) и лимфоцитами (ИЛ-2, ИЛ-3 и др.). Продукция и секреция специфических антител к ВПГ обеспечивают связывание внеклеточного вируса нейтрализующими антителами. У некоторых индивидуумов определенную степень защиты могут иметь предсуществующие антитела к другому типу ВПГ (например, ВПГ-2 может частично связываться антителами к ВПГ-1). Гетерологичная природа противогерпетических антител может в некоторых случаях обуславливать атипичный или бессимптомный генитальный герпес. Специфические антитела участвуют также в АЗКЦ, которая направлена на разрушение ВПГ-инфицированных клеток до освобождения новых вирусных потомков, так как вирусные антигены появляются на инфицированных клетках спустя несколько часов после заражения.

Известно, что глубокие нарушения клеточного иммунитета снижают способность людей и экспериментальных животных контролировать герпетическую инфекцию.

Т-клеточный ответ на ВПГ включает НЛА-ограниченное прямое разрушение инфицированных клеток специфическими к антигенам ВПГ цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) и индуцированную антигеном продукцию цитокинов, которые могут прямо действовать на инфицированные клетки или активировать макрофаги в зоне инфекции, как это имеет место при гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Продуцируемые в ответ на специфические антигены лимфокины действуют как хелперные молекулы для пролиферации и созревания В- и Т-клеток, активации Т-лимфоцитов и макрофагов. Обнаружена высокая пропорция ЦТЛ, распознающих ранние

продукты генома ВПГ, преимущественно в контексте с гликопротеинами 1-го класса ГКГС (Martin S. и соавт., 1987, 1990). Кроме того, клонированные ВПГ-специфические Т-клетки проявляли множественные свойства *in vitro* независимо от их фенотип/ГКГС-ограниченности (Johnson R. и соавт., 1990).

У инфицированных ВПГ мышей клетки селезенки или дренирующих лимфатических узлов, проявляющие множество возможных антивирусных ответов, при адоптивном переносе в основном предотвращали развитие острой инфекции ганглиев, но эффективность иммунных клеток утрачивалась при введении в срок, когда инфекция в ганглиях уже развилась. Способность CD4⁺- и CD8⁺-донорских лимфоидных клеток предотвращать инфекцию ганглиев у сингенных реципиентов может быть вторичной по отношению к усиленной способности удалять вирус из кожи. A. Simmons и соавт. (1992) предположили, что челночное движение ВПГ между эпидермисом и нервной системой является важным аспектом развития первичных поражений и систематическое введение иммунных клеток, подобно антителам, не сможет привести к пенетрации ими этого привилегированного микроокружения.

A. Simmons и соавт. (1989) на основании предварительных данных высказали гипотезу, что продукты генов 1-го класса ГКГС оказывают существенное влияние на удаление инфекционного материала из ганглиев дорсальных корешков. Мыши с истощенным запасом CD8⁺-клеток сохраняли способность поддерживать нормальные уровни антител и ГЗТ, но теряли цитотоксическую активность в отношении различных антигенов, в том числе ВПГ (Cobbold S. и соавт., 1984; Nash A. и соавт., 1987). У иммунокомпетентных животных первично небольшое количество нейронов, инфицированных ВПГ, гибло, тогда как у мышей с истощенным запасом CD8⁺-лимфоцитов наблюдалось не только неконтролируемое распространение инфекции, но и массивная гибель нейронов. Делается заключение, что, во-первых, механизмом ограничения вирусной репликации не является лизис инфицированных клеток; во-вторых, репликация ВПГ в нейронах *in vivo* не является обязательно цитолитической, представляя собой высокоразвитое взаимоотношение вируса и хозяина; в-третьих, сохранившиеся нейроны способны длительное время сосуществовать с нереплицирующимся вирусным геномом (Simmons A. и соавт., 1989).

Таким образом, субпопуляция CD8⁺-лимфоцитов включает классические ЦТЛ, которые играют центральную роль в ограничении репликации ВПГ в периферической нервной системе. Механизм их действия неизвестен, хотя прямое цитотоксическое влияние исключается: 1) показано, что большинство инфицированных нейронов не убиваются; 2) нейроны — необычные клетки-мишени,

так как они не экспрессируют значимых количеств продуктов генов 1-го класса ГКГС, необходимых для распознавания антигенов CD8⁺-ЦТЛ, даже при стимуляции γ -ИФН (Wong G. и соавт., 1984). По-видимому, полезный эффект этих клеток опосредуется освобождением цитокинов внутри нервной системы. В поддержании их активности могут участвовать капсулярные клетки, окружающие нейроны, которые представляют аналог микроглии центральной нервной системы. Во время острой ВПГ-инфекции капсулярные клетки сами продуктивно не инфицируются, но экспрессируют в больших количествах оба класса гликопротеинов ГКГС (Weinstein D. и соавт., 1990), благодаря чему могут быть ключевыми клетками в активации интранейральных антивирусных ответов.

Многие выводы относительно контроля продуктивной инфекции в течение первичного инфицирования ВПГ применимы к вирусной репликации после реактивации. У человека значительное внимание уделяется факторам, определяющим вероятность рецидива, следующего за реактивационными событиями. С рецидивами связывают угнетение продукции лимфокинов, секрецию Т-клетками веществ, угнетающих активность цитокинов (Sheridan J. и соавт., 1987), и увеличение абсолютного количества супрессорных Т-клеток (Cauda R. и соавт., 1989). Показано, что на ранних стадиях рецидива пролиферация лимфоцитов угнетается в ответ на ВПГ-антигены (Vestey J. и соавт., 1989), а затем в течение 2-3 нед увеличивается больше, чем во время ремиссии, после чего возвращается к первоначальному уровню. Имеются данные, что увеличение Т-клеточного ответа на реактивированный ВПГ обусловлено продукцией γ -ИФН, что имеет прямое отношение к периодичности рецидивов (Cunningham A., Merigan T., 1983).

У больных с угнетенной Т-клеточной функцией может развиваться тяжелое герпесвирусное заболевание, тогда как лица с иммуноглобулиновыми дефектами компетентны в контроле ВПГ-инфекции (Whitley R., Hutto C., 1985; Corey L., Spear P., 1986). У ВИЧ-инфицированных взрослых, у которых поражаются CD4⁺-лимфоциты, часто развиваются тяжелые герпетические поражения. Этот факт важен, если учесть, что большая часть ответа цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) человека на ВПГ, возможно, опосредуется клетками этого фенотипа (Schmid D., 1988). Однако подобные случаи трудно интерпретировать однозначно, поскольку истощение CD4⁺-клеток имеет далеко идущие последствия в отношении компетентности иммунной системы, а не только клеток-эффекторов цитотоксической активности.

В проведенных M. Yasukawa и J. Zarling (1984) экспериментах *in vitro*, были получены цитолитические клоны клеток человека,

специфические к ВПГ-1 и ВПГ-2, и охарактеризованы фенотипически. К удивлению авторов, все они оказались CD4⁺-, а не CD8⁺-Т-клетками. Большинство этих клонов были ограничены в распознавании антигенов 2-го класса ГКГС. Все клоны являлись бифункциональными, обладая цитотоксической и хелперной активностью. Позже было показано, что стимулированные ВПГ в кратковременной культуре ЦТЛ являются CD4⁺-Т-лимфоцитами (Schmid D., 1988; Torrey D. и соавт., 1989). Такие клетки встречаются в периферической крови серопозитивных доноров с высокой частотой — в среднем 1 на 12 000. Однако показано, что свободный ВПГ-антиген стимулирует преимущественно активность CD4⁺-ЦТЛ, в то время как инфицированные ВПГ фибробласты — в основном CD8⁺-ЦТЛ (Yasukawa M. и соавт., 1989). Тем не менее в этих разных условиях представления антигена генерируются оба типа ЦТЛ (CD4⁺ и CD8⁺). Следует ожидать, что внутри повреждений, вызываемых ВПГ, имеют место оба типа (эндогенный и экзогенный) представления антигена. В то же время *in vivo* редко встречаются мишени, экспрессирующие необходимые антигены, являющиеся продуктами генов 2-го класса ГКГС, которые требуются для распознавания CD4⁺-ЦТЛ-антигена ВПГ. Это противоречие позволило предположить ограниченную способность CD4⁺-ЦТЛ выполнять иммунорегуляторную функцию (Braakman E. и соавт., 1987; Ottenhoff T., Mutis T., 1990). Предполагается, что эти эффекторы распознают и убивают антигенпредставляющие клетки, несущие вирусные антигены на поверхности, в результате чего антигенспецифический ответ может угнетаться.

При ВПГ-инфекции выявляется значительный компонент иммуносупрессии, осуществляемой CD8⁺-Т-клетками. Эти клетки влияют на скорость, с которой развиваются предшественники ВПГ-специфических Т-хелперов *in vitro*. В ячейках с клеточными культурами, истощенными в отношении CD8⁺, частота ВПГ-специфических Т-хелперов увеличивалась в 2–3 раза (Primowicz D. и соавт., 1985). Показано, что для представления антигена Т-клеточным предшественникам, особенно антигенспецифическим Т-хелперным клеткам, необходимы прилипающие клетки (Rouse B., Lawman M., 1980; Schmid D. и соавт., 1981). Прилипающая клеточная популяция должна экспрессировать на поверхности антигены 2-го класса ГКГС, которые требуются Т-клеткам-хелперам для распознавания данного антигена. Для ЦТЛ-ответа на ВПГ-антигены требовались также продукция ИЛ-1 антигенпредставляющими клетками (Schmid D. и соавт., 1982), продукты антигенактивированных Т-клеток-хелперов, включая ИЛ-2, γ -ИФН, Т-клеточный дифференцировочный фактор, возможно, ИЛ-7 (Rouse B., Lawman M., 1980;

Schmid D. и соавт., 1981; Farrar W. и соавт., 1982; Bertagnolli M., Herrman S., 1990).

Установлено, что различные способы обработки антигена активируют преимущественно разные субпопуляции Т-клеток. Этот феномен наблюдался при ответе ЦТЛ человека на ВПГ (Yasukawa M. и соавт., 1989). Экзогенный путь, при котором растворимый антиген подвергается эндоцитозу и перерабатывается фагоцитирующими клетками, ведет к активации Т-лимфоцитов, ограниченных в ответе 2-м классом антигенов ГКГС. Эндогенный путь, при котором продуцированные в течение активной инфекции вирусные белки перерабатываются и представляются самими инфицированными клетками, ведет к активации лимфоцитов, ограниченных в ответе распознаванием антигенов 1-го класса ГКГС. Этим может объясняться различие результатов адоптивного переноса животным клеток, взятых на разных стадиях развития инфекции. H. Larsen и соавт. (1984) показали, что субпопуляции, включенные в контроль ВПГ-инфекции, варьируют в соответствии со стадией и природой взаимоотношения вируса и хозяина. При переносе клеток наблюдалась преимущественная аккумуляция субпопуляций лимфоцитов, экспрессирующих высокие уровни молекул различных интегринов в местах воспаления (Pitzalis C. и соавт., 1988; Berg E. и соавт., 1989; Picker L. и соавт., 1990). Подобную различную инфильтрацию наблюдали в зонах герпетических поражений у человека (Cunningham A. и соавт., 1985), она характеризовалась ранней аккумуляцией CD4⁺-Т-клеток, за которой следовало накопление CD8⁺-Т-клеток.

Существуют некоторые различия между CD4⁺- и CD8⁺-ЦТЛ, например требования в отношении индукции и представления антигена (Brsicale T. и соавт., 1987). Некоторые исследователи полагают, что CD4⁺-ЦТЛ используют для убивания клеток-мишеней только растворимые факторы, а CD8⁺-ЦТЛ — другие способы (Tite J., Janeway C., 1984). В то же время показано, что кинетика убивания CD4⁺-ЦТЛ не отличается от таковой CD8⁺-ЦТЛ. Клетки-киллеры с фенотипом CD4⁺ продуцировали в ответ на антигенную активацию цитолитические гранулы, подобно CD8⁺-ЦТЛ (Ruddle N., 1987). Установлено также, что CD8⁺-ЦТЛ могут секретировать тот же ряд цитокинов при стимуляции антигеном, что и Th1-субпопуляция CD4⁺-Т-клеток (Fong T., Mossmann T., 1990). По-видимому, оба типа этих клеток используют одни и те же механизмы для эффективного клеточного лизиса клеток-мишеней.

Хорошей моделью для изучения генитального герпеса являются морские свинки, у которых при вагинальном инфицировании ВПГ развивается местная латентная инфекция в локальных чувствительных ганглиях и в последующем возникают рецидивы заболевания (Stanberry L. и соавт., 1985). Морских свинок используют для

изучения эффективности экспериментальных вакцин (Stanberry L. и соавт., 1988, 1989; Но М. и соавт., 1988; Bernstein D. и соавт., 1988; Bravo F. и соавт., 1994; Byars N. и соавт., 1994) и антивирусных препаратов (Stanberry L. и соавт., 1986, 1990) в контроле ВПГ-инфекции. Убедительно показано, что стимулированному вакциной увеличению пролиферативного ответа лимфоцитов на антиген и уровня специфической Т-клеточной цитотоксической активности *in vitro* сопутствует заметное снижение частоты случаев и тяжести первичной ВПГ-2-инфекции (Byars N. и соавт., 1994).

При иммунопатологическом анализе ВПГ-повреждений обнаружено, что экспрессия антигенов 2-го класса на кератиноцитах начинается в течение 24 ч после инфицирования (Cunningham A. и соавт., 1985). Результаты иммуногистологических исследований бляшки роговицы при герпетическом кератите подтвердили это (El-Asrag A. и соавт., 1990). К концу 48-часового периода экспрессия антигенов 2-го класса была однообразной на всех кератиноцитах внутри герпетического поражения. Только CD4⁺-ЦТЛ были найдены в качестве инфильтрирующих лимфоцитов в течение первых 48 ч. Затем CD8⁺-Т-клетки также начинали инфильтрировать поражение и были обнаружены в той же пропорции к CD4⁺-Т-клеткам, как в периферической крови. В течение всего курса литической инфекции НК не были представлены в достаточном количестве в ВПГ-поражениях. Поскольку типичные ВПГ-повреждения через 48 ч начинали обратное развитие и вирус не выделялся или выделялся в малом количестве, следует предположить, что CD4⁺-Т-клетки играют центральную роль в контроле возвратной инфекции.

Поликлональная антисыворотка или моноклональные антитела к ВПГ, введенные рано во время первичной инфекции, могут ограничивать распространение вируса в чувствительные ганглии (Simmons A., Nash A., 1985). Для достижения этого эффекта необходимы высокие титры антител. Эффективность введения антител начинает снижаться к 24–48 ч после инфицирования, что соответствует времени достижения ВПГ чувствительных ганглиев. Механизм снижения тяжести инфекции ганглия при раннем введении иммунной сыворотки неизвестен. Возможно, высокие титры антител в тканях перед инфекцией или в течение нескольких часов после нее вызывают частичную нейтрализацию инокулума и уменьшенный захват вируса нейронами. Пассивный перенос антител через 12 ч после инфекции увеличивал развитие ограниченных по H-2-локусу цитотоксических Т-лимфоцитов, что указывает на возможность модулирования других ответов введением антител (Sethi K., 1983).

A. Simmons и A. Nash (1987) показали, что у мышей с супрессированными В-клетками развивалась более выраженная первичная инфекция центральной нервной системы. В отсутствие ответа антителами инфекция была более выраженной и более широко распространялась, так как большее количество нейронов было экспонировано с вирусом. Несмотря на более выраженную инфекцию, элиминация вируса из центральной нервной системы у мышей с функционально угнетенными В-клетками не удлинялась и смертность не увеличивалась. Авторы пришли к выводу, что антитела играют потенциально важную роль в снижении количества нейронов, экспонированных с вирусом, но за удаление инфекционного материала ответственны другие механизмы. Возможно, уровень и быстрота ответа антителами являются факторами, определяющими (среди других), как далеко и широко распространится вирус.

Механизм, которым антитела препятствуют распространению ВПГ в центральной нервной системе, неизвестен. Образование синцития является характерной чертой инфицированных ВПГ клеточных культур и кожных поражений. Прямой переход вируса от клетки к клетке при слиянии мембран является способом распространения инфекции без экспозиции вирионов с экстраклеточными пространствами. За исключением высоких титров моноклональных антител, направленных против гликопротеинов, опосредующих слияние мембран (Gompels U., Minson A., 1986), антисыворотка не способна влиять на распространение ВПГ от клетки к клетке в клеточных монослоях и коже. Особенностью инфекции ганглиев является отсутствие слияния клеток, что подразумевает использование внеклеточного способа движения ВПГ между нейронами. Возможно, что вирус появляется из периферических отростков нейрона в коже в ранней фазе острой инфекции и здесь получает доступ к свежим нервным окончаниям и нейронам, в которых реплицируется. Пассивно введенные нейтрализующие антитела способны прерывать выход вируса в этом месте, но уровни антител должны быть более высокими, чем при естественном иммунном ответе (Simmons A., Nash A., 1987). На основании вышесказанного можно постулировать, что локально синтезированные антитела обладают способностью уменьшать распространение инфекции нейтрализацией экстраклеточного вируса. Это предположение подтверждается тем, что защита от вирусной инфекции достигается иммунизацией оболочечными гликопротеинами, которые являются большими нейтрализующими мишенями.

S. Kohl (1992) не видит серьезных исследований, в которых была бы показана способность экзогенно введенных антител предотвращать ВПГ-инфекцию у человека. Имеются данные, что антисыворотка с высокими титрами антител может защищать людей с иммунодефицитом от вирусов группы герпеса, таких как вирус герпеса

зостер и вирус цитомегалии (Gershon A. и соавт., 1974; Yeager A. и соавт., 1981; Winston D. и соавт., 1987; Snyderman D., 1990). Напротив, специфические антитела к ВПГ у животных играют роль в предотвращении тяжелой инфекции, распространении по нейронам, защите от рецидивов и поддержании латентности. Исследования с применением рекомбинантных ВПГ гликопротеиновых вакцин у мышей продемонстрировали защиту от инфекции на уровне нейтрализующих антител (Blacklaws B. и соавт., 1987, 1990; Willey D. и соавт., 1988). Применение моноклональных антител показало связанную с антителами защиту, опосредованную нейтрализацией и АЗКЦ-активностью в отношении gB-, gC- и gD-гликопротеинов ВПГ (Kohl S., 1990, 1991; Mester J. и соавт., 1991). Антитела должны вводиться в больших дозах до или вскоре после ВПГ-инфицирования. Имеются убедительные данные о том, что у животных антитела могут защищать от ВПГ даже новорожденных с иммунодефицитом (Kohl S., Loo L., 1984).

Показана важность клеточного компонента иммунной системы при защите от ВПГ с помощью антител. Это подтверждается данными о том, что защитный эффект присущ интактным антителам, а не F(ab')₂-фрагментам (Oakes J., Lausch R., 1981; Hayashida I. и соавт., 1982; McKendal R., 1985; Mester J. и соавт., 1991). Это подразумевает роль Fc-фрагментов антител, которые взаимодействуют с Fc-рецепторами лейкоцитов, обуславливая такие механизмы, как АЗКЦ. По-видимому, комплемент не является необходимым для данного эффекта (Hayashida I. и соавт., 1982; McKendal R., 1985). При применении больших доз ВПГ у новорожденных мышей защитный эффект имел место только в случае введения антител вместе с лейкоцитами. Лейкоциты людей с дефектом эффекторов АЗКЦ, например новорожденных или больных с дефицитом поверхностных молекул адгезии (CD11, CD18), были не способны опосредовать антивирусную защиту (Kohl S. и соавт., 1986; Kohl S., 1990). Таким образом, защита от высоких доз ВПГ требует комбинации антител с лейкоцитами для опосредования АЗКЦ, а для защиты от низких доз вируса достаточно одних антител, обладающих нейтрализующей активностью.

У женщин ситуация с трансплацентарным переходом антител от матери к плоду имеет место в III триместре беременности. Новорожденный все пассивно переданные анти-ВПГ-антитела получает в основном этим путем перед рождением, а не систематической абсорбцией существенных количеств из молока или молозива. Уровни антител у новорожденных варьируют, что отражает снижение трансплацентарного перехода материнских антител или повышение количества антител, эндогенно продуцируемых новорожденным. Если у

матери первичное ВПГ-инфицирование имело место непосредственно перед родами, у новорожденного может быть низкий уровень антител, а у матери в момент тестирования одновременно с заболевшим ребенком — значительно больший. Более высокая заболеваемость неонатальным герпесом (30–50%) наблюдается среди детей, рожденных вагинальным путем у матерей с первичной инфекцией, чем при рецидивирующей инфекции (1–3%). Предполагается, что это зависит не только от уровня антител, передаваемых матерью, но и от получаемых новорожденным доз ВПГ с учетом формы генитального герпеса.

При исследовании зависимости тяжести течения заболевания от уровня антител получены неоднозначные результаты. У сходного количества детей как с антителами, так и без них развивались диссеминированные, локализованные инфекции центральной нервной системы или только кожные (Whitley R. и соавт., 1980, 1983; Kahlon J., Whitley R., 1988). Статус антител не влиял на выживаемость детей. Однако Y. Yeager и соавт. (1980) показали, что у 55% новорожденных у матерей с первичной ВПГ и 76% детей от матерей с возвратной инфекцией титры нейтрализующих антител превышали 1 : 40. Титры антител у новорожденных с заболеванием средней тяжести были выше, чем у новорожденных с тяжелой формой. Экспонированные, но не инфицированные новорожденные имели наиболее высокие титры. В последующем было также показано, что у новорожденных с диссеминированной инфекцией отсутствуют нейтрализующие антитела в первую неделю чаще (73%), чем у детей с энцефалитами (11%) или кожными проявлениями ВПГ (35%) (Sullender W. и соавт., 1987). У детей, имевших контакт с ВПГ при рождении и не имевших симптомов заболевания, отмечались высокие титры нейтрализующих антител, тогда как у детей с признаками инфекции титры были низкими (Prober C. и соавт., 1987). При анализе нейтрализующих антител и антител, опосредующих АЗКЦ, показано, что при уровне антител, опосредующих АЗКЦ, выше 10^{-3} , диссеминированное ВПГ-заболевание у ребенка не наблюдается. У детей с более низкими уровнями антител заболевание протекало менее тяжело, чем у детей с полным отсутствием антител (Kohl S., 1989).

W. Sullender и соавт. (1988) связывают защитный эффект с наличием антител к типоспецифическим гликопротеинам-ВПГ (gG2). Пассивный перенос новорожденным антител к gG2 защищал их от инфекции (Brown A. и соавт., 1991).

Позднее проявление заболевания и более высокие уровни антител при энцефалитах у детей послужили основанием S. Kohl (1990) предположить, что по меньшей мере часть случаев вирусных энцефалитов у новорожденных обусловлена реактивацией вируса, а

не первичной инфекцией. Возможно, это имело место у детей, у которых при рождении были высокие уровни антител и не было выраженных симптомов заболевания.

Вопрос о роли пассивно введенных антител в защите от ВПГ-инфекции представляет не только теоретический интерес. Сейчас выпускаются препараты иммуноглобулина, которые могут вводиться новорожденным в высоких дозах (500–750 мг/кг), что позволяет создавать уровень антител, сравнимый с уровнем у взрослых. Однако при использовании коммерческих препаратов создаваемые уровни анти-ВПГ-АЗКЦ все же не обеспечивают защиты от диссеминированной формы заболевания (Kohl S. и соавт., 1989). Это ставит вопрос о необходимости разработки препаратов гипериммунного глобулина с высокими уровнями специфической и функциональной активности для защиты от ВПГ-инфекции новорожденных.

Наблюдения за больными с различными формами врожденных иммунодефицитов, больными с лейкозами и пациентами с почечными трансплантатами убеждают в том, что высокая частота тяжелых ВПГ-инфекций у них обусловлена недостаточной активностью АЗКЦ. Это может объясняться как недостаточным количеством специфических антител, участвующих в данной реакции, так и недостаточностью эффекторных клеток. Описано тяжелое течение ВПГ-инфекции при дефектах клеток-эффекторов АЗКЦ у больных лейкозом и больно́й, у которой отсутствовали НК, — одна из больших клеточных популяций, опосредующих АЗКЦ (Greenberg M. и соавт., 1987; Wigon C. и соавт., 1989).

Наблюдения, свидетельствующие о возможности латентной инфекции у людей с агаммаглобулинемией и у экспериментальных животных с дефицитом антител, говорят о том, что антитела не являются необходимыми для персистенции вирусного генома, для поддержания вируса в дремлющем состоянии.

У больных с ВПГ-инфекцией имеет место иммунодефицитное состояние, сопровождающееся угнетением функциональной активности иммунокомпетентных клеток и клеток моноцитомacroфагального ряда (Константинова И.В. и соавт., 1981; Каламкарян А.А., 1982; Семенова Т.Б. и соавт., 1987; Шауш А., 1988; Kohl S., 1985), нарушением регуляторных взаимоотношений в иммунной системе (Sheridan I. и соавт., 1983).

В период первичной инфекции половых путей пропорция клеток $OTK10^+$ ($CD38$) и $OKM2^+$ при максимальном проявлении клинических признаков заболевания значительно выше, чем у больных с установившейся латентной инфекцией (бессимптомной или с клиническими проявлениями). Высокое содержание $CD38^+$ может быть результатом выброса незрелых клеток при истощении антигенспецифических зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), активации

Т-лимфоцитарной популяции или включения в нее К-клеток (эффекторов АЗКЦ).

Ослабление иммунных реакций, связанное с рецидивами заболевания, считается результатом генерации супрессорных клеток, способных снижать пролиферативную реакцию стимулированных ВПГ иммунокомпетентных клеток. Клетки с супрессорной функцией не обнаруживаются в группе сероположительного контроля. Помимо запуска ингибиторных межклеточных отношений, ВПГ стимулирует супрессорные клетки к выработке вирусспецифического растворимого супрессорного фактора, подавляющего вызванную вирусом пролиферацию клеток. Вторичное появление эндогенных вирусных антигенов сильно подавляет иммунные реакции, создавая условия для активной несдерживаемой репликации вируса. Возможно, поддержание латентного состояния модулируется присутствием определенного количества ВПГ-специфических иммунокомпетентных клеток. Сокращение их числа ниже гипотетического уровня, необходимого для поддержания бессимптомного состояния, может привести к реактивации вируса.

При рецидивах значительно увеличивается количество $CD8^+$ и $OK1a^+$ -клеток. Подавляются вирусспецифические пролиферативные реакции лимфоцитов. Происходит угнетение лимфокинных реакций, генерация ПГЕ₂, активирующих Т-супрессоры. Несдерживаемая репликация вируса приводит к появлению клинических симптомов. Предполагается, что возникновение клинических проявлений заболевания регулируется на двух иерархических уровнях: инфицирование клетки — усиление репликации вируса (реактивация). Это стимулирует возникновение анамнестических эффекторных реакций, способных элиминировать инфицированные клетки и задерживать передачу вируса от клетки к клетке. При быстрой и эффективной задержке его передачи симптоматика отсутствует или присутствует в стертой форме. Задержка анамнестических эффекторных реакций, которые могут быть следствием избирательного элиминирования Т-хелперов или индуцирования Т-супрессоров, приводит к временной интенсификации процесса репликации вируса и появлению явных поражений.

L. Frenkel и соавт. (1989) отмечают, что среди больных генитальным герпесом имеется подгруппа лиц с частыми рецидивами. Авторами постулируется влияние на клиническое течение герпетической инфекции таких факторов, как линии вирусов повышенной вирулентности, реинфекция, иммунные параметры хозяина, особенно клеточный иммунный ответ. Эмоциональный стресс, менструация, локальная травма и сопутствующие вирусные заболевания также могут вносить свой вклад.

Предпосылкой для возникновения часто рецидивирующих форм герпетической инфекции может быть наличие дефектов в системе клеток-эффекторов цитотоксичности, являющихся факторами естественной резистентности к вирусным инфекциям. У больных с хронической герпетической инфекцией уровни естественной цитотоксической активности снижаются, особенно при рецидивах (Борисова А.М. и соавт., 1991). Одним из факторов, угнетающих АЗКЦ, являются простагландины (ПГ), содержание которых в очаге репликации ВПГ повышено (Baker D., 1983; 1990). При оценке влияния экзогенных ПГЕ₂ и ПГF_{2α} на АЗКЦ обнаружено, что цитотоксическая активность снижалась на 70% у здоровых и на 37% у больных. Нарушение чувствительности лимфоцитов больных к действию ПГ может быть одним из механизмов адаптации иммунокомпетентных клеток к функционированию в условиях повышенного содержания ПГ.

В развитии любого иммунного ответа необходимым этапом является пролиферация иммунокомпетентных клеток. Ключевыми событиями, определяющими нормальный пролиферативный ответ, являются продукция вспомогательными клетками ИЛ-1, отвечаемость на него лимфоцитов, продукция лимфоцитами ИЛ-2 и отвечаемость на этот лимфокин. Нарушение какого-либо этапа приводит к дефекту функционирования различных эффекторных клеток (Петров Р.В. и соавт., 1986). Установлено угнетение пролиферации в ответ на стимуляцию специфическим антигеном и Т-клеточным митогеном (ФГА) иммунокомпетентных клеток у больных с обострением герпетической инфекции. Предполагают, что низкий пролиферативный ответ лимфоцитов на ВПГ-2 у больных без лечения ассоциируется с частыми рецидивами генитального герпеса; тогда как редукция вирусных антигенов супрессией ацикловиrom и раннее лечение рецидивов увеличивают пролиферативный ответ (Frenkel L. и соавт., 1989).

Полученные *in vitro* данные подтверждают, что вирусные антигены могут регулировать лимфопролиферативный ответ. Установлено, что у лиц, инфицированных ВПГ, его антигены дозозависимо угнетают ФГА-ответ, в большей степени у больных с частыми рецидивами (Wainberg M. и соавт., 1985). Низкий уровень пролиферации на антигены ВПГ у больных с частыми рецидивами возможно является следствием пониженной иммунной отвечаемости или индуцированной избытком антител толерантности. Такой ответ, по мнению авторов, может служить маркером для пациентов с частыми рецидивами генитального герпеса в будущем. Лечение ацикловиrom увеличивало ответ, но не снижало частоту рецидивов. Это предполагает, что иммунный ответ, измеряемый *in vitro*, не является

основной причиной поддержания латентности ВПГ. В то же время предварительные исследования у больных с иммуносуппрессией свидетельствуют о важной роли ВПГ-специфической пролиферации лимфоцитов в поддержании ВПГ в латентном состоянии. Сниженный ответ лимфоцитов на антиген ассоциировался с повышенным риском симптоматического рецидива. Когда у этих больных нормализовался иммунный статус, пролиферативный ответ на антигены ВПГ увеличивался и частота рецидивов заболевания уменьшалась. Это дает основание предполагать, что пролиферативный ответ защищает от рецидива (Rand K. и соавт., 1976; Arvin A. и соавт., 1986).

Показано, что при назначении ацикловира профилактически в течение первых 6 мес после трансплантации костного мозга частота рецидивов ВПГ-инфекции у больных снижалась, хотя пролиферативный ответ оставался ниже, чем у реципиентов, получавших плацебо. Через 6–12 мес после трансплантации, когда ацикловир больным был отменен, ответ у них оставался ниже, чем в группе получавших плацебо. Несмотря на такое различие, рецидивы в обеих группах были редкими (Ljungman P. и соавт., 1986). Эти данные подтверждают отсутствие связи между пролиферативным ответом на ВПГ и реактивацией латентного ВПГ (Frenkel L. и соавт., 1989). Как видим, интерпретация данных относительно уровня специфического иммунного ответа *in vitro* как показателя состояния латентности или реактивации вируса неоднозначна.

При исследовании клеточных основ локальных иммунных реакций у женщин с эндометритом, вызванным ВПГ, мы установили прямую корреляцию между количеством мононуклеарных клеток в эндометрии и локальным воспалительным процессом (Sukhikh G.T. и соавт., 1994). В эндометрии обнаруживались CD3⁺-бласты и плазматические В-клетки. При стимуляции *in vitro* выделенных из эндометрия мононуклеарных клеток антигеном ВПГ наблюдалось выраженное угнетение пролиферативного ответа у больных с атипичной формой генитального герпеса по сравнению с ответом клеток женщин с типичной рецидивирующей формой заболевания. Имеются сведения о дефектах регуляторной функции моноцитов при ВПГ-инфекции. Роль моноцитов как регуляторов иммунного ответа определяется балансом хелперных (продукция ИЛ-1) и супрессорных (продукция ПГ) факторов при их влиянии на иммунокомпетентные клетки. Показан ингибирующий эффект супернатантов 72-часовых культур моноцитов в отношении ФГА-индуцированной пролиферации лимфоцитов доноров у 100% больных с обострением герпетической инфекции и у 44% при ремиссии. ВПГ угнетал синтез иммуноглобулинов, действуя на хелперные лимфоциты (Pelton V. и соавт., 1977).

Постулируются различные пути формирования иммунодефицитного состояния при обострении и ремиссии у больных с рецидивирующей формой герпетической инфекции. В случае реактивации, клиническим проявлением которой является обострение заболевания, можно выделить два механизма развития иммунодефицитного состояния. Первый — ведущий механизм патогенеза — избирательное поражение клеток моноцитарномикрофагального звена при сохранении функциональной активности лимфоцитов. Это приводит к ряду следствий (дефект продукции ИЛ-1 влечет за собой дефицит продукции ИЛ-2 и нарушение ИЛ-зависимых этапов иммунного ответа; усиление функции моноцитов приводит к угнетению иммунных реакций, контролируемых этими клетками, в том числе пролиферации лимфоцитов; нарушению функционирования естественных киллеров; снижению уровня функциональной активности моноцитов, следствием чего является недостаточность АЗКЦ, поскольку моноциты относятся к эффекторам этой реакции). Второй механизм — глубокий дефект функционирования лимфоцитов и моноцитов больных, обусловленный, возможно, нарушениями регуляции иммунного ответа на генном уровне, инфекцией ВПГ иммунокомпетентных клеток или другими причинами, приводит к нарушению продукции ИЛ-1 и ИЛ-2 и отвечаемости на них лимфоцитов, что обуславливает дефекты пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток и функционирования зрелых клеток-эффекторов.

Вирусная инфекция может изменять функции клеток хозяина, приводя к увеличению или угнетению нормальных функций при отсутствии видимых морфологических повреждений (Oldstone M., 1989). ВПГ изменяет многие функции макрофагов, включая угнетение хемотаксиса, снижение АЗКЦ и фагоцитоза. Показано изменение генной экспрессии цитокинов в инфицированных ВПГ активированных макрофагах мышей (Wu L., Morahan P., 1992). Угнетение хемотаксической активности ПЯЛ и окислительного метаболизма в ответ на стимуляцию зимозаном при сохранении нормальной бактерицидной активности наблюдали у животных и человека (Ohmann H., Babiuk L., 1985; Abramson J., Mills E., 1988). Значительное угнетение бласттрансформации лимфоцитов и продукции цитокинов имело место при острой ВПГ-инфекции у человека (Sheridan J. и соавт., 1987; Rinaldo C., 1990). Было обнаружено, что ВПГ-инфекция рекрутирует различные иммунные клетки, что приводит к иммунопатологическим последствиям — демиелинизации или повреждению роговицы (Townsend J., Collins P., 1986). Таким образом, ВПГ-инфекция может индуцировать функциональные повреждения в неспецифических иммунных эффекторных клетках,

причем наблюдаемая иммунная супрессия не обязательно коррелирует с внутренней резистентностью этих клеток к вирусу.

Вирусы в процессе эволюции выработали механизмы, способствующие их собственному выживанию путем модификации эффективности иммунного ответа хозяина. Вирусы группы герпеса кодируют белки, выполняющие иммунорегуляторные функции. ВПГ кодирует по меньшей мере 9 гликопротеинов, обнаруженных на вирусной оболочке и на поверхности инфицированных клеток (Dubin G. и соавт., 1991). Эти гликопротеины опосредуют значимые для ВПГ этапы в цикле вирусной репликации и являются мишенями для иммунных атак. Гликопротеины gE, gI и gC взаимодействуют с компонентами гуморальной иммунной системы и модулируют иммунный ответ на инфекцию. При этом gE и gI являются рецептором для Fc-фрагментов IgG, gC — для C3b- и iC3b-фрагментов C3-компонента комплемента. Оба рецептора (FcR и C3R) найдены на вирионе и на поверхности инфицированных клеток.

C3-компонент является одной из наиболее изменчивых и мультифункциональных молекул системы комплемента, играя центральную роль и в классическом, и в альтернативном путях активации комплемента. Рецептор для C3 — белок, связывающийся с C3b, защищает клетки хозяина посредством: 1) увеличения разрушения важных активаторов каскада классических и альтернативных C3-конвертаз; 2) блокады взаимодействия C3b с C5 для предотвращения генерации мембраноатакующего комплекса C5b-C9; 3) действия в роли кофактора для деградации C3b. Белки, взаимодействующие с C3, были идентифицированы на многих микроорганизмах, в том числе на ВПГ-1 и в меньшей степени на ВПГ-2. C3R, экспрессируемый ВПГ, защищает вирус и инфицированные вирусом клетки от опосредованной комплементом атаки.

ВПГ-FcR был идентифицирован на вирусной оболочке и на низком уровне экспрессировался на поверхности клеток сразу после экспозиции с вирусом, преимущественно за счет переноса к клеточной мембране при внедрении вируса в клетку (Paga M. и соавт., 1980). Экспрессия FcR на клетках начинает увеличиваться через 2 ч после инфекции и достигает плато к 8-24 ч. По характеристикам связывания этот рецептор сходен с белком A *Staphylococcus aureus*: IgG4 > IgG1 > IgG2 и не связывает IgG3 (Johansson P. и соавт., 1984).

Роль ВПГ-FcR в модуляции течения инфекции *in vivo* неизвестна, хотя, учитывая результаты ряда исследований, можно предположить, что эти рецепторы защищают вирус или вирусинфицированные клетки от иммунной атаки хозяина путем связывания неиммунных IgG (Adler R. и соавт., 1978; Dowler K., Veltri R., 1984).

I. Frank и H. Friedman (1989) показали, что ВПГ-FcR способны связывать анти-ВПГ IgG, участвуя в процессе образования антительного биполярного мостика. Молекула антивирусного IgG связывается Fab-концом с антигенной мишенью и одновременно Fc-концом с ВПГ-FcR. Предполагается, что антительные биполярные мостики могут защищать вирус и вирусинфицированные клетки от иммунных реакций хозяина посредством Fc-домена антивирусного IgG, в частности от АЗКЦ и связывания C1q (Dubin G. и соавт., 1991). Угнетение связывания C1q может защищать клетки от лизиса классическим комплементным путем. Таким образом, вирусные FcR и C3R вместе защищают от атаки антителами и комплементом.

Большинство механизмов иммунного ответа хозяина на ВПГ-инфекцию имеет защитный аспект, однако иммунные реакции против инфицированных вирусом клеток или вирусных антигенов могут вызывать повреждение тканей. Во время устранения вируса вслед за Т-клеточным ответом генерируется воспалительная реакция, которая может лежать в основе иммунопатологии.

Индукцированная вирусом иммунопатология может опосредоваться Т-клеточным механизмом. Многие вирусы запускают аутоиммунные воспалительные ответы, обычно включающие Т-клетки (Oldstone M., 1989). Наиболее приемлемым объяснением запуска вирусами аутоиммунных реакций является вероятность того, что вирусы имеют антигены, общие с антигенами тканей хозяина (так называемая молекулярная мимикрия). Иммунный ответ на эти антигены может разрушать иммунорегуляторный процесс, в норме предотвращающий аутореактивные ответы.

После инфицирования организма ВПГ размножается локально, пик вирусных титров наблюдается между 2-м и 6-м днем, после 10-го дня вирус обычно не обнаруживается. Локальная реакция сопровождается воспалительным ответом, который, возможно, представляет реакцию на гибель клеток в результате репликации вируса. Последняя фаза воспалительного ответа, по меньшей мере отчасти, иммуноопосредована, поскольку Т-клеточные реакции могут обнаруживаться уже через 4 дня после первичного инфицирования, а при рецидиве — через 2-3 дня. При нормальном функционировании Т-клеточной системы освобождение от вируса происходит быстро и отсутствует продолжительное повреждение тканей в результате Т-клеточного антивирусного ответа. Если же имеет место длительный воспалительный ответ, нарушается или ограничивается регенерационная способность клеток или при восстановлении откладывается материал, повреждающий функцию некоторых органов, ситуацию можно считать иммунопатологической. Результатом иммунопатологического ответа на ВПГ могут быть герпетические

стромальные кератиты и увеиты, цервициты и эндометриты. В экспериментах на мышах показано, что Т-клетками-эффекторами иммунопатологии при этом являются CD4⁺-лимфоциты (Hendricks R., Timprey T., 1990; Doymaz M., Rouse B., 1991, 1992). Механизмами их действия служат прямое цитотоксическое влияние на клетки роговицы и развитие реакций ГЗТ.

Все вышесказанное подтверждает тот факт, что иммунные реакции играют существенную роль в развитии генитального герпеса, характере его клинических проявлений и реактивации ВПГ.

3.5. Герпетическая инфекция у новорожденных

Новорожденный может приобрести ВПГ внутриутробно, во время родов или постнатально. Внутриутробное инфицирование может вызвать преждевременные роды, гибель ребенка или генерализованное заболевание с клинической симптоматикой врожденной герпетической инфекции. О внутриутробной инфекции свидетельствует идентификация инфицированных новорожденных в течение первых 48 ч жизни, имеющая вирусологическое подтверждение. Проявления болезни самые разнообразные — от тяжелых неврологических симптомов до просто наличия везикул на коже (Шабалов Н.П. и соавт., 1984; Кешишян Е.С. и соавт., 1990; Кудашов Н.И. и соавт., 1990).

Внутриутробная инфекция у большинства тяжело страдающих детей очевидна при рождении и характеризуется триадой признаков: пузырьки или рубцы на коже, заболевание глаз и микроцефалия либо гидроцефалия. Самым обычным путем передачи инфекции плоду (75–80% случаев) является заражение во время родов (Nahmias A. и соавт., 1971; Main D., Main E., 1984; Harger J. и соавт., 1989).

После прямой экспозиции с ВПГ у новорожденного может развиться ограниченная вирусная репликация в месте вхождения вируса (кожа, глаза, рот) или более серьезное прогрессирующее герпетическое заболевание с включением в патологический процесс мозга (энцефалит) либо других органов. Механизм, ответственный за контроль прогрессии вирусной репликации в месте вхождения инфекции, неизвестен. В предотвращении распространения заболевания на центральную нервную систему ребенка трансплацентарные материнские антитела могут оказаться малоэффективными, поскольку интранейральная трансмиссия вирусных частиц обеспечивает им привилегированное место, недоступное для циркулирующих гуморальных и клеточных защитных механизмов. Материнские

антитела оказываются более полезными при диссеминированной инфекции, которая может быть следствием вирусемии, или при вторичном экстенсивном распространении инфекции от клетки к клетке, как это бывает при пневмониях, развивающихся после аспирации инфицированных секретов (Yeager A. и соавт., 1980; Prober C. и соавт., 1987; Whitley R., 1988).

У небольшого процента детей сразу после рождения обнаруживаются повреждения кожи или глаз, у них отсутствуют хориоретиниты, энцефалиты или поражения других органов. Часто они рождаются у матерей, у которых был длительный безводный период в родах. Прогноз антивирусной терапии у таких детей более благоприятный (Whitley R., 1988).

Герпетическая болезнь, являющаяся следствием инфицирования ребенка в родах или в неонатальном периоде, может проявляться в генерализованной (диссеминированной) или локализованной форме.

Наиболее неблагоприятен прогноз диссеминированных инфекций, за исключением случаев, когда новорожденный был инфицирован внутриутробно. Признаки диссеминированной инфекции обычно появляются на 4-5-й день. Поражаются в основном печень, мозг и надпочечники, но в процесс могут быть вовлечены также гортань, трахея, легкие, пищевод, желудок, кишечник, селезенка, почки, поджелудочная железа, сердце. У 60-75% новорожденных с диссеминированной формой герпетической инфекции имеется энцефалит. Отмечаются повышенная возбудимость, судороги, респираторный дистресс, желтуха, кровоизлияния, шок и характерные везикулярные высыпания, которые часто считаются патогномичными для инфекции. В то же время более чем у 20% новорожденных с диссеминированной инфекцией кожных пузырьков вообще не бывает. Диагностика в таких случаях бывает затруднена, поскольку другие клинические признаки часто неспецифичны и напоминают проявления неонатального сепсиса. Наиболее частая причина смерти детей с генерализованным процессом — пневмония или диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия (Whitley R., 1988; Whitley R., Gnann J., 1992).

Инфицирование мозга ВПГ приводит к развитию энцефалита, который может протекать локально или служить одним из проявлений диссеминированной формы (Whitley R.J., Hutto C., 1985; Whitley R.J. и соавт., 1988). Около трети новорожденных с неонатальной ВПГ-инфекцией имеют только энцефалитный компонент болезни. У детей с диссеминированной инфекцией вирус проникает в мозг, вероятно, через кровь, что вызывает множественные очаги кортикального геморрагического некроза. В отсутствие признаков диссеминированной инфекции энцефалит, по-видимому, является следствием ретроградной аксональной трансмиссии вируса. Из

клинических проявлений преобладают судороги, сонливость, повышенная возбудимость, тремор, плохой аппетит, нестабильность температуры, экзофтальм, признаки поражения пирамидного пути. В 25–40% культур цереброспинальной жидкости обнаруживается ВПГ.

Без лечения 50% детей умирают. У выживших, за редким исключением, имеются неврологические повреждения (задержка психомоторного развития, часто в ассоциации с микроцефалией, кисты головного мозга, спастичность, слепота, хориоретинит, неспособность к обучению).

Инфекция кожи, глаз или рта проявляется характерными локальными поражениями. Кластеры пузырьков вначале возникают на поверхности тела, находившейся в прямом контакте с вирусом во время родов, а затем (10–11-й день жизни) могут распространиться и на другие части тела. Рецидивы могут возникать в течение первых 6 мес и более. У 30% детей с данной локализованной формой инфекции имеют место и неврологические повреждения (Whitley R., Hutto C., 1985; Whitley R. и соавт., 1988). Бактериальные инфекции новорожденных могут маскировать герпетическую инфекцию. Микроорганизмы, проникая через плаценту, инфицируют плод и вызывают врожденные дефекты. У 50% новорожденных, инфицированных внутриутробно ВПГ, признаки поражения кожи или слизистых оболочек отсутствовали. Такую вирусную инфекцию трудно распознать без применения специальных методов диагностики.

Диагноз врожденной инфекции у новорожденного устанавливается на основании выделения патогена из клеток крови, ликвора и других источников и выявления повышенного уровня антител IgM на патоген в пуповинной крови. Признаки повреждения (гидроцефалия, гепатоспленомегалия, микроцефалия, хориоретинит) могут обнаруживаться при рождении или становятся явными через годы (задержка умственного развития, глухота, рак) (Hart C., 1988).

Трансплацентарное инфицирование ВПГ происходит редко. Сведений о документированных случаях трансплацентарного заражения мало. По данным С. Hutto и соавт. (1987), наблюдавших 13 больных детей, смерть наступила в 31% случаев, у выживших впоследствии наблюдались нервные припадки. Неонатальный герпес встречается в США у одного на 5–20 тыс. новорожденных. Данные о частоте неонатального герпеса в нашей стране практически отсутствуют.

Оценка риска неонатальной герпетической инфекции в настоящее время пересматривается. Ранее при наличии генитального герпеса у матери во время родов риск инфицирования ребенка при естественных родах считался порядка 40–60%, риск гибели или серьезных осложнений в случае инфицирования — 50% (табл. 3).

Герпетическая инфекция у новорожденных от матерей с генитальным герпесом

Генитальный герпес у матери	Гипотрофия	Низкая масса тела или незрелость	Врожденная или перинатальная инфекция
Первичный	7-54%	30-35%	30-50%
Возвратный	Реже	Реже	0,4-8%

Встречаются и более высокие цифры, характеризующие летальность — от 50 до 90% (Кудашов Н.И. и соавт., 1990). Сейчас эти цифры приводятся только для первичной инфекции. При этом, согласно имеющимся сообщениям, у 60-80% матерей, родивших ВПГ-инфицированных новорожденных, имелась бессимптомная герпетическая инфекция во время беременности (Whitley R. и соавт., 1980; Overall J., 1994). Для женщин с рецидивирующим генитальным герпесом риск инфекции у новорожденных оценивается в 3-4% (Sweet R., Gibbs R., 1990; Brown A. и соавт., 1991).

Материнские антитела не полностью защищают новорожденных (Sweet R., Gibbs R., 1990). Трансплацентарно приобретенные антитела против ВПГ могут защищать новорожденного от диссеминированной герпетической инфекции, но не локализованной, как, например, энцефалит, который часто бывает фатальным (Main D., Main E., 1984). У взрослых роль антител к ВПГ в регуляции латентности или реактивации вируса не вполне понятна; по-видимому, она не столь значима. Однако у новорожденных наличие трансплацентарных антител оказывается важным фактором, поскольку диссеминированное заболевание редко наблюдается у детей с высокими титрами нейтрализующих антител (Frenkel L. и соавт., 1989; Harger J. и соавт., 1990).

Наши наблюдения свидетельствует, что все новорожденные от женщин с типичной формой рецидивирующего генитального герпеса родились своевременно и имели нормальную массу тела (Атаева Г.Б., 1992; Маслюкова Т.В. и соавт., 1993). Матерями новорожденных с гипотрофией были только женщины с атипичным течением генитального герпеса. У некоторых новорожденных I-й группы имелись симптомы внутриутробной инфекции, но грубых нарушений со стороны центральной нервной системы не отмечалось. У новорожденных 2-й группы (от женщин с атипичной формой ВПГ-инфекции) чаще встречались симптомы внутриутробного инфицирования, а также выявлялись при ультразвуковом исследовании кисты в головном мозге, увеличение печени, тимомегалия.

Проведенные нами исследования показали, что все новорожденные, матери которых страдали возвратным генитальным герпесом и

прошли курс лечения вне беременности, имели нормальную массу тела (Атаева Г.Б., 1992). В группе женщин с генитальным герпесом, прошедших курс лечения вне беременности, родились 9 здоровых детей из 18, тогда как в группе женщин, не получивших лечения вне беременности, здоровыми родились только 4 ребенка из 15. Количество осложнений и заболеваний на одного ребенка у женщин из последней группы было выше (2,2 против 1,4). Кроме того, в этой группе отмечалось рождение детей с более тяжелой патологией (чаще наблюдались внутриутробная гипотрофия и внутриутробная пневмония).

Анализ состояния клеточного звена иммунной системы у новорожденных от матерей с генитальным герпесом не выявил достоверных различий между группами, несмотря на очевидную тенденцию к увеличению процента В-клеток у новорожденных от женщин с атипичной формой генитального герпеса по сравнению с новорожденными от женщин с типичной формой заболевания и здоровых женщин (Ванько Л.В. и соавт., 1992; Маслюкова Т.В. и соавт., 1993). Дети, рожденные от матерей из первых двух групп отличались также более высоким уровнем в сыворотке крови IgA, в то время как в контрольной группе его концентрация у подавляющего большинства новорожденных была недостаточной для измерения.

Нами проведены иммунологические исследования в группе новорожденных с генерализованной формой герпетической инфекции и в контрольной группе детей (Вудайгири Ч.Ш., 1994; Ванько Л.В. и соавт., 1996). Содержание IgA и IgM при рождении у больных детей было выше ($p < 0,05$), чем в контроле, а средняя концентрация IgG — существенно ниже ($p < 0,05$). Учитывая, что значительная часть IgG у новорожденных имеет материнское происхождение, можно предположить, что дети с генерализованной формой герпетической инфекции трансплацентарно получили иммуноглобулина этого класса меньше (табл. 4). Эти данные могут служить основа-

Таблица 4

Концентрация сывороточных IgA, IgM и IgG
(в мг%) у новорожденных с герпетической
инфекцией ($M \pm SD$)

Класс иммуноглобулинов	Новорожденные с герпетической инфекцией	Здоровые новорожденные
A	10,7 ± 9,0	5,7 ± 1,1
M	29,9 ± 14,9	24,0 ± 1,1
G	706,4 ± 205,7	1002,0 ± 132,7

нием для включения иммуноглобулинотерапии в комплекс лечения детей с указанной патологией.

Результаты исследования содержания Т- и В-популяций лимфоцитов в периферической крови новорожденных с герпетической инфекцией представлены в табл. 5. Относительное содержание этих клеток у новорожденных с генерализованной формой герпетической инфекции по сравнению со здоровыми детьми снижено незначительно, тогда как снижение их абсолютного содержания оказалось статистически достоверным ($p < 0,05$).

Таблица 5

Содержание Т-лимфоцитов и их субпопуляций и В-лимфоцитов в периферической крови новорожденных с герпетической инфекцией

Тип клеток	Новорожденные с герпетической инфекцией	Здоровые новорожденные
Т-лимфоциты		
CD3 ⁺ : %	64,8 ± 6,8	69,0 ± 9,1
·10 ⁶ /мл	1,34 ± 0,57*	4,4 ± 1,8
CD4 ⁺ : %	48,8 ± 4,4	48,0 ± 3,9
·10 ⁶ /мл	1,01 ± 0,43*	3,072 ± 0,7
CD8 ⁺ : %	20,9 ± 3,7	18,8 ± 1,5
·10 ⁶ /мл	0,44 ± 0,19*	1,2 ± 0,4
В-лимфоциты		
CD19 ⁺ : %	11,3 ± 4,5	13,5 ± 5,9
·10 ⁶ /мл	0,24 ± 0,14*	0,83 ± 0,3

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверные отличия от показаний здоровых новорожденных.

При изучении иммунного статуса новорожденных особый интерес представляет влияние герпетической инфекции на содержание двух субпопуляций Т-лимфоцитов — Т-хелперов/индукторов и Т-супрессоров/цитотоксических эффекторов, включающих клетки как с регуляторными, так и с эффекторными функциями. В табл. 5 представлены данные об абсолютном и относительном содержании двух субпопуляций Т-лимфоцитов, выделенных соответственно их фенотипам (CD4⁺ и CD8⁺), у здоровых новорожденных и у новорожденных с герпетической инфекцией.

Процент Т-клеток с хелперной/индукторной и цитотоксической/супрессорной активностью в обеих группах был сходным. Абсолютное количество клеток исследуемых субпопуляций Т-лимфоцитов у больных новорожденных было значительно ниже, чем в контрольной группе.

Таким образом, при значительном снижении абсолютного содержания лимфоцитов всех исследованных фенотипов существенных изменений в соотношении этих клеток не наблюдается. Мы считаем, что снижение абсолютного содержания Т- и В-лимфоцитов в периферической крови новорожденных в острой фазе герпетической инфекции может быть обусловлено действием ВПГ на иммунную систему новорожденного при отсутствии избирательного поражения какого-либо типа лимфоцитов. Очевидна необходимость поиска эффективных методов, которые могли бы быть использованы с уверенностью и с малыми осложнениями, для коррекции состояния иммунной системы у новорожденных с герпетической инфекцией.

Новорожденным проводилось комплексное обследование и лечение в отделении патологии новорожденных нашего Центра, руководимом проф. Н. И. Кудашовым. Большинство детей, кроме специфического лечения ацикловиром (препятствующим репликации ВПГ), получали иммуноглобулинотерапию. 8 из 34 детей с генерализованной герпетической инфекцией умерли в раннем неонатальном периоде. Динамика уровня иммуноглобулинов всех исследуемых классов у выживших детей характеризовалась его достоверным повышением как во время лечения, так и после его окончания. У детей, которые впоследствии умерли, также наблюдалось определенное увеличение концентрации иммуноглобулинов, однако оно не было статистически достоверным. На основании этих данных можно предположить, что у новорожденных с неблагоприятным исходом по сравнению с выжившими детьми развитие гуморального иммунитета было угнетено.

Иммунный статус новорожденного является важным фактором, определяющим тяжесть и течение герпетической инфекции. Эффективная терапия в таких случаях невозможна без понимания механизма любых иммунологических изменений. Мы изучали роль этой инфекции в модуляции уровней Т- и В-лимфоцитов, составляющих основу иммунных реакций, в периферической крови в процессе терапии.

У новорожденных с генерализованной герпетической инфекцией происходят существенные изменения клеточного компонента иммунной системы. Процент Т-лимфоцитов в процессе лечения у них практически не изменялся, тогда как абсолютное содержание этих клеток достоверно увеличивалось в процессе лечения ($p < 0,05$), хотя и после окончания лечения не достигало величин, определяемых у здоровых детей (табл. 6).

Относительное содержание В-лимфоцитов в периферической крови больных новорожденных, несколько сниженное по сравнению со здоровыми детьми при рождении, в процессе лечения увеличива-

Таблица 6

Динамика содержания Т- и В-лимфоцитов в периферической крови новорожденных с герпетической инфекцией в процессе лечения

Тип клеток	До лечения	Во время лечения	После окончания лечения
CD3 ⁺ :			
%	64,8 ± 6,8	65,40 ± 10,5	66,5 ± 6,6
·10 ⁶ /мл	1,341 ± 0,573	2,396 ± 0,950	3,356 ± 1,323
CD4 ⁺ :			
%	48,8 ± 4,4	48,4 ± 9,7	49,3 ± 6,3
·10 ⁶ /мл	1,005 ± 0,430	1,764 ± 0,739	2,558 ± 0,910*
CD8 ⁺ :			
%	20,9 ± 3,7	22,2 ± 3,98	24,5 ± 3,5
·10 ⁶ /мл	0,436 ± 0,188	0,821 ± 0,356	1,236 ± 0,461*
CD19 ⁺ :			
%	11,3 ± 4,5	16,2 ± 5,3	18,8 ± 6,5*
·10 ⁶ /мл	0,241 ± 0,143	0,581 ± 0,299	0,964 ± 0,467*

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверные отличия от показаний до лечения.

лось, но недостоверно. Наблюдалось значительное увеличение абсолютного содержания В-лимфоцитов, которое при рождении детей с герпетической инфекцией было значительно ниже, чем у здоровых, однако при определении после курса лечения оно даже несколько превышало контрольные величины.

Полученные данные позволяют предположить участие иммунных факторов в механизме генерализованной формы герпесвирусной инфекции. Развитию дефектов в иммунной системе у матери и плода способствуют иммуносупрессорные факторы, действующие на организм беременной. Важным является также снижение или нарушение трансплацентарного перехода противогерпетических антител к плоду. Все это может приводить к диссеминации вируса, одновременному поражению нескольких органов и развитию генерализованной герпесвирусной инфекции у новорожденных.

Нами проведен сравнительный анализ содержания основных популяций лимфоцитов в периферической крови в двух группах новорожденных с герпетической инфекцией, сформированных с учетом исхода заболевания, — выживших либо умерших в течение первого месяца жизни. До лечения абсолютное содержание Т-лимфоцитов было значительно выше ($p < 0,05$), а В-лимфоцитов — ниже у выживших детей по сравнению с умершими. В процессе лечения у выживших новорожденных выявлено статистически достоверное увеличение абсолютного содержания обеих субпопуляций Т-лимфоцитов.

В группе новорожденных, которые впоследствии умерли, в процессе терапии было достоверно увеличено абсолютное содержание Т-хелперов по сравнению с моментом поступления в отделение. Достоверного увеличения ни абсолютного, ни относительного содержания Т-клеток с фенотипом супрессоров/цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺) не наблюдалось. Наиболее выраженная разница между изученными группами больных детей выявлена в степени увеличения содержания субпопуляции Т-хелперов/индукторов (CD4⁺) в течение курса лечения.

Таким образом, включение препаратов иммуноглобулина для внутривенных вливаний в дополнение к терапии специфическим химиопрепаратом ацикловиром помогает в лечении новорожденных с тяжелой герпетической инфекцией, повышая их иммунорезистентность в отношении других внедряющихся микроорганизмов. Следует заметить, что в препаратах иммуноглобулина содержатся анти тела разной специфичности, в том числе к антигенам ВПГ.

Исходы заболевания у наблюдавшихся больных новорожденных не всегда были благоприятными, и все же более чем у 47% наступило выздоровление. Из 34 новорожденных с диссеминированной формой герпетической инфекции у 2 (5,9%) развился детский церебральный паралич, у 2 (5,9%) — устойчивый гемипарез, у 2 (5,9%) — компенсированная гидроцефалия, кальцификаты, у 4 (11,8%) — длительная гепатомегалия, кальцификаты в печени. 8 (23,5%) детей умерли (включая случаи смерти после 1 мес жизни).

Анализ результатов исследований позволяет сказать, что развитию внутриутробной герпетической инфекции способствуют такие факторы, как гормональная иммуносупрессия будущей матери, проводившаяся в связи с бесплодием или невынашиванием беременности, применение иммунодепрессантов и т.п.

В профилактике тяжелых осложнений герпесвирусной инфекции большую роль играет своевременно начатая специфическая терапия — “терапия по подозрению”, основанием для которой достаточны такие факторы, как особенности клиники и результаты ультразвукового исследования головного мозга, эпидемический анамнез матери и др. (Кудашов Н.И., 1990, 1994). “Терапия по подозрению” облегчает течение болезни, препятствует развитию грубых церебральных и висцеральных изменений, снижает риск летального исхода.

В предотвращении серьезных последствий у новорожденных большую роль играет ранняя постановка диагноза и лечение инфицированных ВПГ новорожденных.

3.6. Диагностика, лечение и профилактика генитального герпеса у женщин репродуктивного возраста

3.6.1. Диагностика герпетической инфекции

Существует несколько подходов к диагностике ВПГ-инфекции. Алгоритмы диагностического обследования основаны на клинических симптомах плюс лабораторные тесты (предпочтительно простые). Решающим фактором для успешной лабораторной диагностики сексуально передаваемых инфекций является сбор образцов. Соскобы для выявления ВПГ необходимо брать из “подозрительных” повреждений кожи и слизистых оболочек. Часть материала помещают в пенициллиновые флаконы, содержащие раствор Хенкса или забуференный физиологический раствор с антибиотиками, и используют сразу для вирусологических исследований или в замороженном состоянии хранят при -20°C . Оставшийся материал наносят на предметные стекла для цитологического исследования. Из свежих пузырьков можно взять везикулярную жидкость, используя пастеровскую пипетку или шприц.

Мазки-отпечатки из соскобов клеток эпителия в области повреждений на коже или слизистой оболочки наружных половых органов, соскобов эпителия шейки матки, а также из осадков, полученных после центрифугирования цереброспинальной жидкости, окрашивают по Папаниколау после фиксации спиртом. Проводят также цитологические исследования клеток кожи, слизистой оболочки полости рта, конъюнктивы или роговицы новорожденного. Диагностическим признаком герпетической инфекции является наличие в мазках гигантских многоядерных клеток и изменений ядерного хроматина — появление внутриядерных включений (Бикбулатов Р.М. и соавт., 1987; Цинзерлинг А.В., 1986; Main D., Main E., 1984; Naib Z., 1989). Для герпетических вагинитов и эндоцервицитов характерно наличие в мазках значительного количества лейкоцитов. ВПГ часто находится в ассоциации с другими микроорганизмами (стафилококком, стрептококком, хламидиями, грибами).

Недостатком цитологического метода является его малая специфичность. В настоящее время этот метод чаще используется в сочетании с флуоресцентной меткой специфических антител к антигенам вируса (метод флуоресцирующих антител — МФА) для оценки количества антигенсодержащих клеток, локализации и интенсивности свечения (Станиславская В.К. и соавт., 1987; Давыдова А.А. и соавт., 1988; Lafferty W. и соавт., 1987; Botcherby M.

и соавт., 1987; Вујко М. и соавт., 1988). МФА используется также для обнаружения вирусных антигенов в инфицированных культурах клеток. Принцип МФА основан на визуальном учете результата специфического взаимодействия флюоресцирующих антител с соответствующим антигеном. Образовавшийся при реакции меченый флюорохромом комплекс антиген-антитело обнаруживается по характерному свечению в сине-фиолетовых лучах люминесцентного микроскопа.

Лабораторную диагностику ВПГ можно проводить, выявляя вирусные антигены при обработке инфицированных клеток в культуре или срезов и мазков-отпечатков из патологического материала. Существуют прямой и непрямой варианты МФА. Прямой МФА выполняют с использованием противовирусных антител, меченных флюорохромом, и используют для выявления вирусных антигенов. Прямой иммунофлюоресцентный тест с моноклональными антителами высокоспецифичен, чувствителен, и требует высокого профессионализма при проведении.

Непрямой МФА также применяют для выявления специфических ВПГ-антигенов. При этом используют известную иммунную сыворотку, которую наносят на препарат клеток, последний дополнительно обрабатывают флюоресцирующими антителами к глобулину иммунной сыворотки. Специфическое свечение клеток после реакции свидетельствует о наличии в них вирусного антигена. В пораженных ВПГ клетках в начальной стадии наблюдается яркое гранулярное свечение в ядрах, в поздней стадии появляется свечение в цитоплазме.

Непрямой МФА чаще применяют для выявления противовирусных антител: на инфицированную культуру клеток наносят двукратные разведения испытуемой сыворотки, избыток сыворотки отмывают и добавляют флюоресцирующие антитела к человеческому глобулину. О присутствии антител в сыворотке судят по наличию специфической флюоресценции в инфицированных клетках. Непрямой МФА успешно применялся для выявления антител к ВПГ и оценки их динамики в сыворотке крови беременных (Малевич Ю.К. и соавт., 1984, 1985, 1986; Баринский И.Ф. и соавт., 1986; Sullender W. и соавт., 1988).

В последние годы для постановки диагноза герпетической инфекции все чаще используется иммуноферментный анализ. Широкое распространение получил метод иммуноферментного определения антигенов ВПГ в биологических пробах (слюне, моче, крови, содержимом цервикального канала, пузырьков на коже или слизистой оболочке наружных половых органов). Этот метод чувствителен и специфичен (Львов Н.Д. и соавт., 1987; Эбралидзе Л.К. и соавт., 1991; Alexander I. и соавт., 1985; Walford A. и соавт., 1986; Baker D.

и соавт., 1989). Привлекательность этого метода исследования заключается в объективности, легкости автоматизированной обработки и пригодности для скрининга. Однако достаточно распространено мнение о его меньшей чувствительности по сравнению с прямой иммунофлюоресценцией и выявлением вируса в культуре.

Наиболее достоверным методом диагностики герпетической инфекции является выделение инфицирующего агента. Но ВПГ не может быть выделен в бесклеточной среде, поскольку является облигатным внутриклеточным паразитом. Его можно выделить с помощью культуры клеток (Бюл. ВОЗ, 1985; Prober С. и соавт., 1988) или заражением животных. Материал для вирусологического исследования получают путем выделения жидкости из кожных пузырьков и инокуляции в клеточную культуру, при соскобе со дна эрозий, слизистой оболочки уретры, стенок влагалища и цервикального канала. Исследуют также цереброспинальную жидкость, кал, мочу, слизь из горла, носоглотки, конъюнктивы новорожденного. Образцы исследуют в течение нескольких часов после получения или сохраняют при -70 либо -20°C (Main D., Main E., 1984; Vujko M. и соавт., 1988).

В некоторых лабораториях для выделения ВПГ используют 12-дневные куриные эмбрионы, которые заражают, помещая 0,3 мл инокулама на хорионаллантоисную оболочку, а также новорожденных мышей, заражаемых интрацеребрально, и кроликов, которым инокулируют инфекционный материал в роговую оболочку глаза. При нанесении ВПГ на хорионаллантоисную оболочку наблюдаются макроскопические изменения в виде очагов пролиферации с некротическими участками в центре. Виремия у куриных эмбрионов наблюдается в первые сутки после заражения и держится на высоком уровне до гибели куриного зародыша (Козлова В.И., Пухнер А.Ф., 1995).

ВПГ размножается в культуре тканей различного происхождения (диплоидные фибробласты, клетки почек кролика, клетки VERO, клетки человеческого амниона и др.). В зараженных культурах вирус вызывает образование гигантских многоядерных клеток, округлых клеток и их конгломератов, в которых обнаруживаются внутриядерные включения. Оценивается цитопатогенный эффект, характерный для репликации ВПГ (клеточная дегенерация, округление клеток, открепление от поверхности стекла). Цитопатогенное действие проявляется на 2–3-й день, однако при большой дозе вируса уже через 8 ч может отмечаться округление отдельных клеток и появление гигантских клеток с внутриядерными включениями. Характер цитопатогенного действия определяется в большой степени генотипом инфицирующего вируса, а морфологическое выражение зависит от вида клеточных культур.

В последнее время для раннего выявления и идентификации типа ВПГ используется МФА, определяющий вирусные антигены в клетках инфицированных культур. Установлено, что инфицирование клеточных культур ВПГ сопровождается выраженными изменениями метаболизма клеток: активизацией окислительно-восстановительных митохондриальных ферментов, повышением активности ферментов белкового и углеводного обмена, выходом из клеток лизосомальных гидролитических ферментов и индукцией патологических митозов (Бикбулатов Р.М. и соавт., 1987). По-видимому, митохондриальный аппарат клетки с самых ранних этапов ВПГ-инфекции активно реагирует на воздействие вируса и обеспечивает его энергией для проникновения и последующего биосинтеза. Анализ клеточной культуры являлся традиционно оптимальным диагностическим методом для герпетической инфекции. Метод чувствителен и специфичен, однако имеет ряд недостатков, таких как малая пропускная способность в связи с трудоемкостью и необходимостью длительного культивирования, высокая стоимость, трудоемкость и сложность поддержания постоянно высокого качества. Все это ограничивает его клиническое применение.

В последние годы в ряде лабораторий разрабатываются методы диагностики, основанные на геномной специфике вирусов (Синагатуллина Н.М., 1992; Fung J. и соавт., 1985; Qadri S. и соавт., 1988). С помощью методов генной инженерии или химического синтеза создаются зонды, обладающие родовой, видовой или штаммовой специфичностью в реакции гибридизации нуклеиновых кислот. По сравнению с серологическим анализом ДНК-гибридизация, используемая для выявления ВПГ, обладает более высокой чувствительностью и позволяет характеризовать непосредственно активное начало вируса — его геномную нуклеиновую кислоту. Однако метод гибридизации нуклеиновых кислот не применялся в практике широко из-за сложности воспроизведения в клинике и преимущественного использования в качестве метки для ДНК-зондов радиоактивного фосфора.

В связи с разработкой на основе оригинальной отечественной методики мечения ДНК биотином, способа проведения гибридизационного анализа, а также комплекта реактивов для выявления ряда инфекционных агентов в нашем Центре в последнее время этот метод выявления ВПГ у женщин группы риска используется для клинических целей (Синагатуллина Н.М., 1992). Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — это праймерспецифическая амплификация ДНК в клинических образцах теплостабильным полимеразным ферментом до точки, где реакционный продукт может быть обнаружен путем электрофореза в агарозном геле, гибридизацией нуклеиновых кислот или основанной на иммуноферментном тесте колориметрической реакцией.

ПЦР высокочувствительна и специфична. Недостатками ее являются ложночувствительные реакции из-за загрязнения посторонней ДНК или субоптимального праймер-матричного соотношения, предотвращаемые хорошим ПЦР-планированием и техникой, а также чувствительность к интерференции нуклеазами, кровью и т.д. (последнее — проблема с соскобами клеток из шейки матки). Громоздкость теста долгое время препятствовала его применению в обычных диагностических лабораториях. Значительное упрощение в последнее время техники ПЦР приблизило этот метод к уровню диагностической лаборатории. И все же вопрос диагностической значимости получаемых результатов продолжает дискутироваться.

Серологическая диагностика герпетической инфекции, имеющая ретроспективное диагностическое значение для подтверждения недавней или прошлой инфекции, у взрослых не представляет большой клинической ценности, так как у 80–90% взрослых людей имеются антитела к ВПГ. В таких случаях серологическое исследование не может выявить наличие активной инфекции. Однако отсутствие антител к обоим типам ВПГ отвергает диагноз генитального герпеса. Если в образцах крови, взятых в острый период, не обнаружены антитела к ВПГ, а затем в течение 2–3 нед они появились, можно говорить о первичной герпетической инфекции. Серийное исследование для выявления антител может быть полезным, если мать приобретает первичную инфекцию поздно в период гестации и плоду переходит очень мало антител (Назаров Р.О. и соавт., 1985; Whitley R., 1988; Harger J. и соавт., 1990).

В настоящее время имеется возможность идентификации антител к разным типам ВПГ благодаря выделению гликопротеина G (gG), характерного только для ВПГ-2 (Coleman R. и соавт., 1983; Roizman B. и соавт., 1984; Lee F. и соавт., 1985; Sullender W. и соавт., 1988). В течение недели после первичного генитального герпеса 2-го типа антитела отсутствуют или определяются в очень малых количествах. В более поздние сроки в сыворотке обнаруживаются антитела к более крупным гликопротеинам gB и gD, к белкам с молекулярной массой 75 000–96 000 дальтон преимущественно gE, и к молекулам с молекулярной массой 130 000 дальтон преимущественно gG (Sullender W. и соавт., 1988). Для таких поздних сывороток характерна сильная реакция на p35 и ICP4. Впоследствии наблюдалось дальнейшее увеличение количества антител ко всем полипептидам, особенно с молекулярной массой 66 000 дальтон, возможно, VP16 (Kahlon J. и соавт., 1986). Пациенты с первичной генитальной ВПГ-2-инфекцией сначала продуцировали антитела к gG. Затем появлялись антитела к gB, gD, gE, p35 и ICP4. Возвратная генитальная инфекция вела к более низкому повышению уровня антител, возможно, параллельно уменьшению количества вируса или антигенной нагрузки в месте инфекции.

3.6.2. Профилактика и лечение генитального герпеса

Лечение при генитальном герпесе преследует следующие цели: 1) предотвращение инфекции; 2) укорочение клинического курса болезни и снижение частоты осложнений первичной инфекции, таких как асептический менингит и задержка мочи; 3) предупреждение развития латентности и клинических рецидивов после первичной генитальной инфекции; 4) предотвращение последующих рецидивов болезни у лиц с выявленной латентностью; 5) предотвращение передачи болезни.

Лечение герпетической инфекции представляет сложную задачу и проводится в двух направлениях: применение противовирусных химиопрепаратов и использование средств, повышающих резистентность организма (интерферон и его индукторы, иммуномодуляторы и вакцины).

При широком арсенале предложенных в последние годы противовирусных препаратов и иммуномодулирующих средств лечение генитального герпеса остается нелегкой задачей. Для терапии заболеваний, вызываемых ВПГ, используются препараты, обладающие противовирусной активностью, такие как теброфен, флореналь, бонафтон, алпизарин, мегосин, ремантадин, риодоксол, метисазон, дезоксирибонуклеаза. Их назначают внутрь и часто одновременно местно в виде мазей.

Высокую противовирусную активность проявляют препараты типа ацикловира — 9-(2-гидрокси)этоксиметилгуанина, избирательно ингибирующего репликацию ВПГ (Gnapp J. и соавт., 1983; Laskin O., 1984). В инфицированных ВПГ клетках продуцируется вирусная тимидинкиназа, которая отличается от клеточной тимидинкиназы. Вирус-специфический фермент фосфорилирует ацикловир до его монофосфатной формы, которая не встречается в значительных количествах в неинфицированных клетках. Ацикловир-монофосфат затем фосфорилируется клеточными ферментами до трифосфатной формы. Активная форма — ацикловир-трифосфат, являясь конкурентным ингибитором вирусной ДНК-полимеразы, концентрируется в ВПГ-инфицированных клетках, где его содержание в 40–100 раз выше, чем в не инфицированных ВПГ клетках. Вирусные ДНК-полимеразы обладают заметно большей аффинностью к ацикловир-трифосфату, чем клеточные ДНК-полимеразы. ДНК-полимеразы ВПГ утилизируют ацикловир-трифосфат как субстрат. После включения ацикловир-трифосфата в ДНК-цепь синтез ДНК заканчивается (Gnapp J. и соавт., 1983). Таким образом, механизм действия ацикловира — избирательное угнетение синтеза вирусной ДНК.

Системное лечение ацикловиром сопровождается сокращением времени экскреции вируса и снижением степени тяжести первого эпизода генитальной герпетической инфекции, а также влияет на скорость появления последующих рецидивов (Bryson Y. и соавт., 1983; Corey L. и соавт., 1983; Wald A. и соавт., 1994). Хроническая супрессивная терапия ацикловиром ассоциируется с уменьшением степени возвратной инфекции. Многие исследователи тщательно изучали влияние лечения ацикловиром на иммунный ответ. Показано, что лечение первого эпизода генитального герпеса (оральное или внутривенное введение ацикловира) приводит к снижению уровня или замедлению ответа антителами (Ashley R., Corey L., 1984; Bernstein D. и соавт., 1984; Ashley R. и соавт., 1988), что позволило авторам предположить важность антител в определении тяжести возвратной генитальной инфекции. D. Gold и соавт. (1988) показали связь высокого уровня антител к gB с более тяжелыми рецидивами после прекращения терапии.

Изучение клеточного иммунитета выявило снижение и замедление лимфоцитарной бласттрансформации на антиген ВПГ у больных с первым эпизодом генитального герпеса, леченных ацикловиром (Lafferty W. и соавт., 1984). У пациентов с трансплантацией костного мозга, получавших ацикловир с целью профилактики или лечения герпетической инфекции (Wade J. и соавт., 1984; Ljungman P. и соавт., 1986), ответ лимфоцитов был ниже, чем у больных, получавших плацебо.

Длительная химиопрофилактика ацикловиром генитальной инфекции сопровождается заметным снижением клинической реактивации ВПГ и снижением уровня специфических антител (Gold D. и соавт., 1988). В то же время Frenkel L. и соавт. (1989) не обнаружили уменьшения количества нейтрализующих антител и выявили увеличение бластного ответа лимфоцитов на ВПГ-антиген в процессе хронической терапии ацикловиром.

Таким образом, острая системная терапия ацикловиром приводит к торможению гуморальных и клеточных иммунных реакций на ВПГ-инфекцию и к более тяжелому первому рецидиву. Возможно, ответ антителами уменьшается при хронической терапии этим препаратом на фоне сниженной активности вируса. Остается выяснить, чем обусловлен механизм измененного иммунного ответа — снижением репликации вируса, уменьшающей антигенную стимуляцию, или более прямым влиянием ацикловира на иммунную систему.

При первичной герпетической инфекции гениталий требуется госпитализация. Ацикловир вводят внутривенно из расчета 5 мг на 1 кг массы тела 3 раза в день в течение 5 дней. Таблетированные формы применяют при первичной герпетической инфекции,

некоторых возвратных формах, а также для профилактики тяжелых частых возвратных форм. Следует отметить, что известные в настоящее время противогерпетические химиопрепараты неспособны полностью элиминировать вирус из организма и существенно влиять на латентное течение заболевания. Эта терапия может быть успешной лишь при начале ее в первый день заболевания, что практически нереально.

Ацикловиру следует отдавать предпочтение при лечении пациентов с первичным генитальным герпесом (Corey L. и соавт., 1982, 1983; Baker D., 1983, 1990; Stone K., Whittington W., 1990; Thin R., 1991; Kaplowitz L. и соавт., 1991, 1992; de Ruitter A., Thin R., 1994). Однако доказана эффективность ежедневного использования этого препарата для редукции вспышек клинического генитального герпеса у лиц с частыми рецидивами: ускоряется выздоровление, снижается частота рецидивов. Препарат применяется длительно — месяцами и годами (Gold D. и соавт., 1988; Sweet R., Gibbs R., 1990; Kaplowitz L. и соавт., 1992). Для первичного генитального герпеса используется также 5% мазь с ацикловиром, которая способствует укорочению периода болей, выделения вируса и ускорению заживления повреждений. У женщин с возвратным герпесом местное употребление ацикловира (смазывание очагов повреждений 6 раз в день в течение недели) менее эффективно. Обработку очагов необходимо проводить в перчатках.

Генитальный герпес характеризуется длительным рецидивирующим течением и постоянной персистенцией вируса в организме, поэтому лечение должно быть комплексным, так как ни один из химиопрепаратов, подавляющих репродукцию вируса, не способен при изолированном применении элиминировать вирус из организма. Есть данные, свидетельствующие об утяжелении течения рецидивов заболевания сразу после длительного курса применения ацикловира, что ставит вопрос об индуцированном ацикловиром угнетении иммунной системы (Wade J. и соавт., 1982; Bernstein D. и соавт., 1984; Ashley R. и соавт., 1988; Gold D. и соавт., 1988; Frenkel L. и соавт., 1989). Беременным женщинам ацикловир назначают редко, в основном только перед родами (Lissauer T., Jeffries D., 1989; Brown A. и соавт., 1989).

Достаточно перспективным направлением борьбы с герпетической инфекцией является использование и других химиопрепаратов (алпизарин, хелипин, зоверакс, веролекс) в комбинации с лечебными средствами, повышающими резистентность организма (реоферон, индукторы интерферонов, иммуномодуляторы, специфические и неспецифические для ВПГ иммуноглобулины, вакцины). Больные генитальным герпесом получают поливитамины, нуклеинат натрия,

противогерпетический гамма-глобулин. Нуклеинат натрия повышает репарационную способность тканей. Назначают его перорально по 0,4–1 г в сутки в 3–5 приемов ежедневно в течение 10–30 дней. В связи с тем что у больных герпесом существенно снижено интерферонообразование, при обострении, кроме химиопрепаратов, используют интерферон и его индукторы, гормоны тимуса и другие иммуномодуляторы, корригирующие специфические и неспецифические реакции иммунитета (Гребенюк В.Н. и соавт., 1983; Назаров Р.О. и соавт., 1984; Мельников В.Р. и соавт., 1990; Иванова Д.С. и соавт., 1990; Bernstein D. и соавт., 1984; Haneke E., 1984; Boulanger J., Herrman U., 1985; Gondri J., 1986).

Для лечения рецидивов возвратного генитального герпеса назначают α -ИФН. Рекомбинантный α -ИФН вводят 1 раз в день в дозе $5 \cdot 10^6$ МЕ подкожно в течение 5 дней. Затем следует 3-месячный поддерживающий период, когда его применяют по 10^6 МЕ 3 раза в неделю. Результатом является тенденция к уменьшению продолжительности рецидивов и экскреции вируса. В нашей стране накоплен большой опыт применения для лечения генитального герпеса интерферона и интерфероногенов. В.И. Козлова и соавт. (1969, 1971, 1975) изучали профилактический и лечебный эффект применения интерфероногенов поли И:Ц, поли А:У, ИДУ и ИВС, лейкоцитарного интерферона и иммунного гамма-глобулина. Авторами разработаны схемы лечения лейкоцитарным интерфероном и интерфероногеном ИВС вызванных ВПГ воспалительных заболеваний гениталий. Наиболее эффективным оказалось лечение мазевыми аппликациями: тампоны с 50% содержанием интерферона и интерфероногена вводят в цервикальный канал на протяжении не менее 2 нед. Мазевые аппликации (50% интерфероногена или 500 МЕ интерферона в 1 г) наносят ежедневно на область поражения до 6 раз в день. Излечение наблюдается у 73% больных генитальным герпесом, у остальных отмечено улучшение состояния. Авторы отдают предпочтение лейкоцитарному интерферону и синтетическому интерфероногену поли А:У ввиду их лучшей переносимости, высокого процента излечения и способности к удлинению в 4–5 раз межрецидивного периода после лечения.

В остром периоде используется препарат интерлок, полученный биосинтетически в культуре лейкоцитов донорской крови (Козлова В.И., Пухнер А.Ф., 1995). Он содержит не менее 5000 МЕ α -ИФН, который подавляет репликацию широкого спектра вирусов, блокируя внутриклеточную репродукцию вирусных частиц. Интерлок выпускается в ампулах по 500 000 МЕ в лиофилизированной форме, вводится внутримышечно ежедневно в течение 2 нед. При существенных нарушениях Т-клеточного звена иммунитета у

больных с рецидивирующим генитальным герпесом используют тактивин — иммуномодулирующее средство, получаемое из тимусов телят. При иммунодефицитных состояниях он нормализует количественные и функциональные показатели Т-системы иммунитета, стимулирует продукцию лимфоцитов, синтез ИФН, восстанавливает активность ЦТЛ. Препарат вводят по 50 мкг подкожно 5–8 инъекций через день. При этом местно применяют противовирусные средства. В случае упорно рецидивирующего герпеса для профилактики рецидивов курс лечения повторяют каждые 3–6 мес. Препарат тимоптин, по составу и действию сходный с тактивинном, содержит комплекс полипептидов из тимуса телят. Он оказывает иммуномодулирующее действие, индуцируя пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников Т-лимфоцитов в зрелые иммунокомпетентные клетки, нормализует кооперативное взаимодействие Т- и В-лимфоцитов, стимулирует мегакариоцитарный росток, активизирует фагоцитарную функцию лейкоцитов. Препарат вводят подкожно в дозе 100 мкг — 4–5 инъекций на курс с интервалом между инъекциями 4 дня.

В качестве неспецифического лечения у больных генитальным герпесом используют антибиотики с целью предотвращения вторичной инфекции, запрещают носить тесную одежду, рекомендуют отдых в теплой комнате, область повреждений при этом следует оставлять открытой. Пациенткам с выраженной дизурией назначают солевые ванны. Стратегические мероприятия при профилактике генитального герпеса должны быть направлены, как и при других передаваемых половым путем инфекциях, на предотвращение передачи ВПГ — сексуальной, через полученные из крови препараты, от матери новорожденному ребенку.

Альтернативным подходом в предотвращении первичной герпетической инфекции, но чаще в предупреждении или уменьшении клинических проявлений хронического заболевания в межрецидивном периоде (в отсутствие острых проявлений) является применение герпетической вакцины с целью активации иммунного ответа и десенсибилизации организма (Белокриницкий Д.В. и соавт., 1987; Сметник В.П. и соавт., 1989; Семенова Т.Б. и соавт., 1991; Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1995; Corey L., Spear P., 1986; Sweet R., Gibbs R., 1990).

Большинство случаев возвратной герпетической инфекции обусловлены реактивацией эндогенного латентного вируса в нервной ткани. У индивидуумов с возвратным герпесом обычно выявляются циркулирующие антитела, часто в высоких титрах, но сами они, по-видимому, не способны предотвращать рецидив.

Вакцина против генитального герпеса должна препятствовать заболеванию и ограничивать инфицирование диким вирусом. Она

применяется в виде курсов внутриважных инъекций (Козлова В.И., Пухнер А.Ф., 1995). Первая инъекция одновременно является пробой на наличие реакции ГЗТ на ВПГ. Противорецидивная вакцинаотерапия проводится 2 раза в год (5 внутриважных инъекций по 0,2 мл с интервалом 2-3 дня). Применение живой вакцины предпочтительнее, так как она индуцирует более высокий ответ. Появление в литературе сведений, которые дают основание предположить наличие онкогенных свойств у ВПГ-2, снизило интерес к живой вакцине (Salmi T. и соавт., 1987). Разрабатываются иммуногенные вакцины с использованием α -гликопротеиновых единиц ВПГ-2 (Corey L., Spear P., 1986; Vuars N. и соавт., 1994), что должно исключить возможность развития латентной герпетической инфекции и проявления онкогенных потенциалов вакцин.

Исследования на экспериментальных моделях позволяют делать обнадеживающие выводы по поводу иммуноотерапевтического влияния вакцин, приготовленных с использованием гликопротеинов ВПГ и полученных по технологии рекомбинантных ДНК (Bernstein D. и соавт., 1991; Vuars N. и соавт., 1994; Fleck M. и соавт., 1994; Stanberry L., 1994). Вакцинация гликопротеином D (gD) обеспечивала существенную защиту морских свинок после системного или вагинального заражения ВПГ (Vuars N. и соавт., 1994). При этом наиболее легкое течение заболевания, коррелирующее с высоким иммунным ответом, наблюдалось при введении gD в полном адьюванте Фрейнда или в синтетическом адьюванте (мурамил-трипептид-фосфатидилэтаноламин). У вакцинированных животных наблюдались высокие титры антител к gD, высокий уровень пролиферативного ответа лейкоцитов на gD, кроме того, были индуцированы специфические к gD цитотоксические Т-клетки, рестриктированные по антигенам 2-го класса ГКГС.

М. Накао и соавт. (1994) представили интересные данные об иммуноотерапевтическом действии белка, состоящего из gD ВПГ и человеческого ИЛ-2 (gD-ИЛ-2). Введение его мышам, вагинально инфицированным ВПГ, сразу после появления первичных поражений уменьшало длительность и тяжесть заболевания и значительно препятствовало его рецидивированию.

Представляется перспективным использование вакцины с синтетическим адьювантом, который дополнительно активизирует механизмы неспецифической резистентности к инфекции и исключает возможность образования гранулем в месте введения, наблюдаемую при применении полного адьюванта Фрейнда.

Комплексное применение противовирусных препаратов, лейкоцитарного ИФН, индукторов эндогенного ИФН и герпетической вакцины является, по мнению В. И. Козловой и А. Ф. Пухнера (1995),

этиопатогенетическим лечением. Такая комбинация лекарственных средств оказывает более выраженное иммуностимулирующее действие, чем применение их в отдельности. И. Ф. Баринский и А. К. Шубладзе (1981) показали, что последовательное введение герпетической вакцины и лейкоцитарного интерферона усиливает гуморальные и клеточные факторы иммунитета и позволяет избежать иммуносупрессивного влияния ИФН.

Мерами предупреждения генитального герпеса являются: применение кондомов, проведение гигиенических процедур после полового акта; воздержание от половых сношений при появлении настораживающих клинических симптомов; изменение рискованного сексуального поведения групп риска (использование кондомов); адекватная стерилизация повреждающих кожу инструментов; совершенствование знаний и повышение квалификации медицинского персонала в данной области; оказание врачами консультативной помощи. Сдерживающее влияние на неконтролируемое распространение генитального герпеса должны оказать регистрация и учет больных, диспансеризация и санитарное просвещение.

Группами риска развития генитального герпеса являются: 1) лица с рискованным сексуальным поведением (имеющие большое число сексуальных партнеров); 2) лица, имеющие контакты с представителями этой группы; 3) сексуально активные лица (студенты, молодые взрослые люди). Особое внимание в комплексе профилактических мероприятий следует уделять вторичной профилактике, направленной на устранение осложнений после инфицирования ВПГ и препятствующей дальнейшему распространению заболевания. Необходимо обследование всех половых партнеров заболевшей женщины, так как у мужчин ВПГ может персистировать в мочеполовом тракте без каких-либо клинических проявлений, создавая резервуар инфекции.

Таким образом, борьба с генитальным герпесом должна проводиться в трех направлениях:

1. Специфическое лечение.
2. Неспецифическое лечение.
3. Профилактические меры.

Предлагаются новые подходы к управлению ВПГ-инфекцией, основанные на достижениях молекулярной биологии и генетической инженерии (Chatterjee S. и соавт., 1992; Wong K., Chatterjee S., 1992; Yu M. и соавт., 1994; Yamada O. и соавт., 1994). Форма антивирусной генной терапии, названная **внутриклеточной иммунизацией** (Baltimore D., 1988), включает внутриклеточную экспрессию множества молекулярных типов, специфически предназначенных для угнетения вирусной репликации. Таким способом посредством генерации вирусрезистентных клеток предполагается прерывать литическую инфекцию.

Эффективность антивирусной генной терапии предсказывается на основании: 1) стабильной экспрессии генов, кодирующих разновидности молекул, производимых в существенных количествах для угнетения вирусных функций; 2) отсутствия клеточной токсичности угнетающих вирусы молекул; 3) высокоэффективной, нетоксичной системы генной доставки. Подходящими белками-мишенями могут быть кодированные вирусным геномом регуляторные белки, экспрессирующиеся рано в цикле вирусной репликации (ICP4 и ICP27 для ВПГ).

Необходимо решить прежде всего следующие вопросы: выбор оптимальной системы генной доставки, использование конститутивных или индуцированных промоторов, оптимизация вирусных ингибиторных молекул индивидуально или в комбинации, тканеспецифические мишени или экспрессия, частота вирусных “ускользающих” мутантов, стабильность и специфичность защиты, потенциал для токсичности. Предстоит, например, выяснить, будет ли трансдукция нервной клетки с вектором, предназначенным экспрессировать молекулу, которая сильно ингибирует необходимую раннюю функцию ВПГ *in vitro*, такую как ICP4 и ICP27, защищать против последующей встречи с вирусом и/или развивать латентное состояние. Или, скажем, будет ли вектор, предназначенный отменять ICPO-экспрессию, разрушать переход от латентной ВПГ-инфекции к продуктивной, тем самым индуцируя постоянное, клинически молчащее, латентное состояние. Хотя многие вопросы пока остаются без ответа, предполагается, что основы для внутриклеточной иммунизации заложены и наступает новая эра в контроле вирусных заболеваний, которыми человечество страдает тысячи лет.

Глава 4

ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ

К списку инфекций, передаваемых половым путем (20 этиологических агентов), которые способны влиять на плод и осложнять беременность, М. Godley (1989) добавил еще два вируса из группы герпеса, вирус простого герпеса и вирус цитомегалии. В настоящее время практически во всех странах мира наблюдается рост числа заболеваний, вызываемых ВПГ, в частности заболеваний генитальным герпесом, параллельно общему увеличению инфицированности населения. Генитальный герпес начинает представлять значительную проблему в акушерстве и гинекологии, что обусловлено прежде всего ролью ВПГ в инфицировании плода и новорожденного. Герпетическая инфекция может приводить к невынашиванию беременности, развитию врожденных уродств и, протекая недоброкачественно на фоне физиологического иммунодефицитного состояния у новорожденных, приобретает крайне тяжелые формы заболевания, исходом которых может быть гибель или инвалидизация ребенка.

Инфекционные заболевания при беременности, особенно в развивающихся странах, несмотря на достижения фармакологии, являются серьезной акушерской проблемой и для матери, и для ее потомства. Плод может быть инфицирован *in utero* или, что бывает чаще, при прохождении через родовые пути. Инфекция обычно вызывается одним ВПГ или, в сообществе его с другими вирусами либо с эндогенной флорой нижнего генитального тракта.

Влияние герпетической инфекции на течение беременности и состояние плода реализуется двумя механизмами: 1) инфицированием плода, околоплодных вод, плаценты и оболочек, причем наблюдается разная степень распространения инфекции (генерализованная инфекция плода и плаценты, локальная инфекция плода, тератогенное воздействие на эмбрион и плод, латентная инфекция плода с клиническими проявлениями в постнатальном периоде); 2) косвенными влияниями в виде лихорадки, нарушения общего гомеостаза вследствие тяжелого течения инфекции, нарушения функции фетоплацентарного комплекса, нарушения иммунного и гормонального баланса.

При первичной ВПГ-инфекции во время беременности вирус может входить в фетоплацентарное звено вследствие материнской вiremии. В I триместре беременности герпетическая инфекция вызывает тяжелые врожденные аномалии и спонтанный аборт. Результаты недавних исследований позволяют прийти к выводу, что первичная инфекция во II и особенно в III триместре беременности представляет еще больший риск для плода и новорожденного.

Перинатальная заболеваемость и смертность имеют место у 40–50% плодов и новорожденных, у матерей которых первый эпизод генитального герпеса проявился во время беременности (Baker D., 1990). При рецидивах заболевания в период беременности частота заболевания новорожденного значительно ниже, однако риск его все же существенен (около 3–4%).

4.1. Особенности иммунного статуса беременных женщин с генитальным герпесом

Многочисленные наблюдения свидетельствуют, что частота возникновения герпетической инфекции и тяжесть заболевания выше у иммунокомпromетированных лиц — больных с первичным и вторичным иммунодефицитом, в частности больных СПИДом и лиц, подвергшихся иммунодепрессивной терапии, а также у новорожденных ввиду незрелости их иммунной системы (Lopez C., 1984; Kahlon J. и соавт., 1986; Corey L., Spear P., 1986). Наблюдаемое в последние годы резкое ухудшение экологической обстановки и увеличение психоэмоционального напряжения у людей снижают резистентность организма к оппортунистической инфекции, в том числе к ВПГ. Обладая тропизмом к иммунокомпетентным клеткам, ВПГ в свою очередь может снижать сопротивляемость организма к другим инфекционным агентам.

Принято считать, что клинический исход первичной герпетической инфекции определяется иммунным статусом организма. В случае снижения активности защитных механизмов происходят обострения инфекционного процесса и заболевание приобретает рецидивирующий характер. Активация инфекции с различными клиническими проявлениями или без таковых периодически происходит под влиянием разного рода факторов внешней среды (ультрафиолетовое облучение, переохлаждение, перегревание и т.п.), переутомления, нервного напряжения, стресса и др. Наиболее показательна роль изменения иммунного статуса при реактивации герпетической инфекции у больных СПИДом, онкологических больных и при трансплантации органов у реципиентов, получающих цитостатические средства (Pass R. и соавт., 1978; Mann S. и соавт., 1984; Whitley R. и соавт., 1984; Safrin S. и соавт., 1991).

Предпосылками для возникновения часто рецидивирующих форм герпетической инфекции служит наличие дефектов в системе клеток-эффекторов цитотоксичности, ответственных за естественную резистентность к вирусным инфекциям. У больных генитальным герпесом уровень естественной цитотоксической активности снижен

(Борисова А.М. и соавт., 1991). Показано, что одним из факторов, угнетающих антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ), являются простагландины (ПГ), содержание которых в очаге репликации ВПГ повышено (Baker D., 1983). При оценке влияния экзогенных ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} на АЗКЦ отмечено, что цитотоксическая активность снижалась у здоровых на 70%, у больных на 37%. Другими словами, у больных генитальным герпесом нарушена чувствительность лимфоцитов к действию ПГ, что может служить одним из механизмов адаптации иммунокомпетентных клеток к функционированию в условиях повышенного содержания ПГ.

У больных с ВПГ-инфекцией имеет место иммунодефицитное состояние, сопровождающееся угнетением функциональной активности иммунокомпетентных клеток и клеток моноцитомакрофагального ряда, а также нарушением регуляторных взаимоотношений в иммунной системе (Sheridan J., Aurelian L., 1983; Kahlon J. и соавт., 1986). Роль моноцитов как регуляторов иммунного ответа определяется балансом хелперных (продукция ИЛ-1) и супрессорных (продукция ПГ) факторов. Инфицирование ВПГ иммунокомпетентных клеток является одной из причин нарушения продукции ИЛ-1 и ИЛ-2 и отвечаемости на них лимфоцитов, что может обуславливать дефекты пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток, а также функционирования зрелых клеток-эффекторов при герпетической инфекции (Rinaldo C., 1990).

У больных с обострением ВПГ-инфекции наблюдалось угнетение пролиферации иммунокомпетентных клеток в ответ на стимуляцию митогеном (ФГА) и специфическим антигеном. При снижении пролиферативного ответа на антигены ВПГ-2 у больных без лечения часты рецидивы генитального герпеса. Редукция вирусных антигенов при супрессии ацикловиром и раннее лечение рецидивов увеличивало ответ. Низкий уровень пролиферации на антигены ВПГ у больных с частыми рецидивами может быть обусловлен снижением иммунного ответа или толерантностью, индуцированной избытком антител. Такой тип ответа, по мнению L. Frenkel и соавт. (1989), может служить маркером частых рецидивов генитального герпеса в будущем. Лечение ацикловиром увеличивало ответ, но не снижало частоты рецидивов.

Подавляющее большинство исследований, представленных в печати, посвящены изучению функциональной активности клеток иммунной системы при герпетической инфекции, причем в основном у женщин вне беременности. В связи с отсутствием достаточных сведений о характере нарушений иммунной системы у беременных женщин с генитальным герпесом мы провели исследование, которое выявило определенные изменения иммунного статуса беременных

женщин с длительной рецидивирующей ВПГ-инфекцией и типичными клиническими проявлениями (Атаева Г.Б., 1992; Кулаков В.И. и соавт., 1995).

С помощью метода проточной цитофлуориметрии изучали содержание лимфоцитов разных фенотипов в периферической крови женщин с типичной (1-я группа) и атипичной (2-я группа) клиническими формами генитального герпеса, а также у беременных, не инфицированных ВПГ (контрольная группа). Субпопуляционный анализ лимфоцитов периферической крови выявил статистически достоверные различия в относительном и абсолютном содержании Т-хелперов (CD4⁺) и В-клеток (CD19⁺) между группой женщин с типичной формой рецидивирующего генитального герпеса и контролем (табл. 7). Различие в относительном содержании Т-лимфоцитов (CD3⁺) в этих группах не было статистически значимым, но в абсолютном было достоверным. Оценка средних показателей в группе беременных с атипичной формой ВПГ-инфекции не выявила значительных различий с контрольной группой в содержании клеток всех типов.

Таблица 7

Фенотипическая характеристика лимфоцитов периферической крови беременных с типичной и атипичной формами ВПГ-инфекции и беременных, не инфицированных ВПГ

Тип клеток	Типичная форма	Атипичная форма	Контроль
CD3 ⁺ :			
%	49,8 ± 13,2	62,4 ± 7,3	59,7 ± 13,9
·10 ⁹ /л	0,84 ± 0,4*	1,2 ± 0,7	1,20 ± 0,5
CD4 ⁺ :			
%	31,9 ± 8,5*	43,6 ± 9	43,6 ± 9,2
·10 ⁹ /л	0,5 ± 0,2*	0,8 ± 0,5	0,84 ± 0,3
CD8 ⁺ :			
%	24,3 ± 8,7	20,9 ± 5,6	19,3 ± 7,9
·10 ⁹ /л	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2
CD19 ⁺ :			
%	11,4 ± 7,0	7,3 ± 3,5	8,8 ± 6,3
·10 ⁹ /л	0,2 ± 0,2	0,11 ± 0,04	0,14 ± 0,1
CD16 ⁺ :			
%	9,75 ± 4,3	6,9 ± 3,8	11,5 ± 6,2
·10 ⁹ /л	0,14 ± 0,08	0,10 ± 0,05	0,23 ± 0,1

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверные отличия от показаний контроля.

При определении концентрации иммуноглобулинов основных классов в сыворотке крови не обнаружено достоверных различий в их уровне между группами беременных (табл. 8), хотя у части женщин 1-й группы наблюдались высокие уровни IgA и IgM.

Таблица 8

Концентрация иммуноглобулинов А, М и G (в мг%) в сыворотке крови беременных с ВПГ-инфекцией и женщин контрольной группы

Беременные	IgA	IgM	IgG
С типичной формой генитального герпеса	223,5 ± 103,0	220,1 ± 117,0	1144,7 ± 312,8
С атипичной формой генитального герпеса	187,6 ± 106,4	188,6 ± 77,6	1149,5 ± 387,4
Контроль	203,1 ± 91,5	193,0 ± 65,0	1178,6 ± 301,2

Итак, для беременных женщин с рецидивирующим генитальным герпесом типичной формы было характерно снижение абсолютного содержания CD3⁺-лимфоцитов за счет значительного уменьшения CD4⁺-субпопуляции. В предотвращении заражения ВПГ важную роль играют специфические антитела, а за элиминацию уже развившейся инфекции в основном ответственны реакции клеточного иммунитета. Поэтому для оптимального иммунного ответа при рецидиве важно нормальное содержание CD4⁺-клеток, которые после стимуляции вирусом продуцируют γ -ИФН и другие лимфокины, активирующие макрофаги, стимулирующие рост и созревание клеток-предшественников и антителообразующих клеток, а также пролиферацию антигенспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов. У беременных с атипичной формой ВПГ-инфекции подобных достоверных изменений в содержании CD4⁺-клеток не наблюдалось. Более высокое содержание В-лимфоцитов у женщин 1-й группы не сопровождалось достоверным изменением концентрации сывороточных иммуноглобулинов.

Мы решили выяснить, изменяется ли содержание Т-лимфоцитов и их субпопуляций у женщин, получавших иммуноглобулинотерапию. Беременным, страдающим генитальным герпесом с наличием в анамнезе случаев гибели детей от генерализованной герпетической инфекции, частых спонтанных аборт, неразвивающихся беременностей или с угрозой прерывания настоящей беременности проводили курс внутривенных введений препаратов иммуноглобулина человека (по 25 мл капельно через день 3 раза). После такого лечения у большинства больных улучшилось общее состояние, исчезла угроза прерывания беременности. Исследование состояния иммунной

Таблица 9

Иммунный статус беременных с генитальным герпесом до и после курса иммуноглобулинотерапии

Показатель	До лечения	После лечения
CD3 ⁺ (%)	58,6 ± 12,7	65,0 ± 11,4
CD4 ⁺ (%)	35,2 ± 11,0	45,2 ± 7,0
CD8 ⁺ (%)	27,4 ± 8,8	22,0 ± 4,4
CD19 ⁺ (%)	9,7 ± 3,8	7,3 ± 3,7
IgG (мг%)	1080,22 ± 217,3	1130,4 ± 222,5
IgA (мг%)	196,8 ± 97,9	187,7 ± 46,2
IgM (мг%)	206,6 ± 91,3	228,2 ± 118,3

системы непосредственно после курса иммуноглобулинотерапии выявило тенденцию к увеличению содержания Т-лимфоцитов за счет субпопуляции Т-хелперов (табл. 9).

Ретроспективная оценка роли интенсивной гормональной терапии, применявшейся у женщин с генитальным герпесом до и во время беременности в связи с эндокринными нарушениями, которая может вызывать иммуносупрессию, показала значимость этого фактора в развитии внутриутробной герпетической инфекции (Кудашов Н.И., 1992). Наличие одновременно с герпетическими воспалительных изменений генитального тракта является тоже одним из основных факторов внутриутробного инфицирования, так как при этом снижается трансплацентарная передача плоду материнских противогерпетических IgG.

Антитела, нейтрализующие инфекционность ВПГ в присутствии комплемента, могут обнаруживаться через 1–2 нед после инфекции (Kohl S. и соавт., 1982), тогда как комплементнезависимые нейтрализующие антитела — через 2–3 нед (Reeves W. и соавт., 1981). Нейтрализующие антитела предотвращают адсорбцию или пенетрацию вируса в клетку-мишень. Они оказывают непосредственное воздействие на свободный внеклеточный вирус или связываются с полипептидами, представленными на мембране инфицированной клетки. Нейтрализующие антитела могут участвовать в АЗКЦ, которая присутствует на ранних стадиях инфекции, ограничивая распространение ВПГ путем разрушения инфицированных клеток после синтеза вирусных белков, но перед освобождением вирусных потомков. Пассивный перенос материнских антител, имеющих высокие титры таких антител, которые участвуют в АЗКЦ, ассоциируется с защитой новорожденных от герпетической инфекции (Kohl S. и соавт., 1988).

Поскольку роль пассивно передаваемых антител в предотвращении развития герпетической инфекции у новорожденного ребенка

представляет особый интерес, мы провели сравнительный анализ состояния специфического противовирусного иммунитета у матерей больных новорожденных, которым проводилась гормональная иммуносупрессивная терапия и матерей, не получавших ее, а также у детей, родившихся у всех этих женщин (Кудашов Н.И. и соавт., 1996; Александровский А.В., 1996).

Уровни антител у матерей, которым проводилась гормональная терапия, были ниже, чем у матерей, не получавших гормонотерапию (табл. 10). Различие в количестве противогерпетических антител между этими двумя группами матерей было статистически достоверным ($p < 0,05$).

Таблица 10

Содержание противогерпетических IgG (в опт. ед.) в сыворотке крови матерей и новорожденных детей (M ± m)

Обследованные женщины	Мать	Ребенок
С гормонотерапией (n = 46)	1,15 ± 0,07	1,01 ± 0,06
Без гормонотерапии (n = 24)	1,3 ± 0,04	1,2 ± 0,05
p	< 0,05	< 0,05

Как следует из табл. 10, у детей, матерям которых проводилась иммуносупрессивная терапия, уровень антител был также достоверно ниже, чем у детей, родившихся от матерей, не получавших гормонов. Иными словами, гормональная иммуносупрессивная терапия, проводимая до или во время беременности, влияет на уровень гуморального противовирусного иммунитета у беременных с генитальным герпесом; следствием этого является более низкий уровень трансплацентарно переданных антител у новорожденных детей.

Природа и уровень гуморального ответа у больных рецидивирующим генитальным герпесом широко варьируют. У некоторых индивидуумов появляются IgM, но они не могут служить надежным маркером рецидива. Рецидивы ВПГ могут приводить к повышению низкого уровня нейтрализующих, гемагглютинирующих и комплемент-фиксирующих антител, хотя во многих случаях изменение этого показателя не могло быть продемонстрировано. Тем не менее можно сказать, что в основном для больных с частыми рецидивами характернее более высокие титры антител, чем для больных с редкими рецидивами. Титры IgG-антител к отдельным вирусным полипептидам были более высокими через 12–18 мес после первичной инфекции, чем в первые месяцы после инфицирования (Arvin A. и соавт., 1983; Burke R. и соавт., 1989).

Таким образом, результаты иммунологического исследования свидетельствуют об определенных изменениях иммунного статуса беременных женщин с генитальным герпесом типичной формы. Они выражаются в уменьшении абсолютного содержания CD3⁺-лимфоцитов за счет значительного уменьшения субпопуляции CD4⁺-клеток, и в некотором увеличении содержания В-лимфоцитов. Последнее не сопровождалось достоверным изменением концентрации иммуноглобулинов в периферической крови. Иммуноглобулинотерапия приводила к увеличению у беременных женщин с генитальным герпесом содержания CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови. У женщин, которым до или во время беременности проводилась гормональная терапия, выявляемые уровни противогерпетических антител в периферической крови ниже, чем у женщин, не получавших гормонотерапию.

4.2. Влияние герпетической инфекции на течение и исход беременности

Анализ литературы позволяет сделать вывод, что беременность существенно не влияет на эпидемиологию и клиническое течение герпетической инфекции. В то же время существует мнение, что факторы, ассоциированные с беременностью (возможно, изменения клеточного иммунитета), могут увеличивать риск тяжелой инфекции. У беременных герпетическая инфекция может быть диссеминированной и локализованной, первичной и возвратной (рецидивирующей). Диссеминированная инфекция, помимо кожи и слизистых оболочек наружных половых органов, может поражать многие внутренние органы (Anderson J., Nicholls M., 1972; Goyette R. и соавт., 1974; Young E. и соавт., 1976; Hensleigh P. и соавт., 1979; Peacock J., Sarubbi F., 1983; Whitley R., 1988). У беременных диссеминированная форма герпетической инфекции встречается редко (Эбралидзе Л.К. и соавт., 1991; Whitley R., 1988), причем более чем в 50% таких случаев имеет место смерть матери. Среди плодов в этих ситуациях смертность тоже высока, хотя летальный исход у них не обязательно коррелирует со смертью матери. Однако у детей, рожденных путем кесарева сечения во время острой инфекции у матери, признаков неонатальной инфекции не отмечено (Whitley R., 1988).

Обычной формой герпетической инфекции у беременных является локализованная генитальная (Малевич Ю.К. и соавт., 1986; Коломиец А.Г. и соавт., 1989, 1990; Gibbs R. и соавт., 1988; Prober C., Arvin A., 1989; Baker D., 1990). Как показали проспективные исследования, с использованием цитологического и вирусологического

скрининга (Nahmias A. и соавт., 1983; Stagno S., Whitley R., 1985), генитальный герпес у беременных встречался примерно в 1% случаев.

Более частой формой герпетической инфекции во время беременности является возвратная (Vujko M. и соавт., 1988; Harger J. и соавт., 1989). Активация латентной герпетической инфекции в организме беременной увеличивает потенциальную опасность трансплацентарной передачи ВПГ плоду (Коломиец А.Г. и соавт., 1985). Решающим условием для трансплацентарной передачи ВПГ, по мнению авторов, является не просто вирусемия, возникшая в результате первичного инфицирования, а вирусемия достаточно длительная и выраженная, с высокой концентрацией ВПГ в крови, развивающаяся на фоне действия различных факторов, снижающих иммунную реактивность организма.

Обычно наличие ВПГ у матери в ранние сроки беременности не представляет большой опасности для плода, так как возможность восходящего инфицирования плодного яйца маловероятна (Petersen E., 1990). Наличие ВПГ в нижних отделах генитального тракта в конце беременности представляет значительно большую опасность. Инфицирование плода ВПГ в таком случае (если оно происходит) обычно случается во время родов вследствие контакта с инфицированными материнскими генитальными секретами. Частота выделения вируса из цервикального канала при возвратной инфекции низка, что уменьшает риск его попадания плоду при родах (Adams H. и соавт., 1976; Guinan M., 1981; Nahmias A. и соавт., 1983). У беременных с бессимптомной формой генитального герпеса по сравнению с типичной отмечается большее варьирование частоты экскреции ВПГ. Выделение вируса во время родов происходит у 0,01–0,39% женщин (Bolognese R. и соавт., 1976; Rattrau M. и соавт., 1978; Nahmias A. и соавт., 1983; Vontver L. и соавт., 1982; Nerurkar L. и соавт., 1988).

Имеются данные, согласно которым при бессимптомной инфекции выделение вируса из цервикального канала определяется в 3–4% изучаемой популяции беременных женщин с генитальным герпесом в анамнезе (Scher J. и соавт., 1982). В других работах также указывается на 4% положительных культур из цервикального канала беременных женщин с асимптоматической герпетической инфекцией и отсутствием генитального герпеса в анамнезе, правда, принадлежащих к самым низким социальным слоям населения (Harger J. и соавт., 1983; Meiland H. и соавт., 1988). Имеются сведения о том, что от 60 до 80% новорожденных, у которых развивается неонатальный герпес, имеют матерей с бессимптомным генитальным герпесом, а данные о наличии герпеса в прошлом у

матери или ее сексуального партнера отсутствуют (Nahmias A. и соавт., 1983; Whitley R. и соавт., 1983, 1988). Только у 27% матерей больных детей в анамнезе имелись свидетельства перенесенной во время беременности герпетической инфекции и лишь у половины из них отмечены признаки генитального герпеса у партнера. A. Brown и соавт. (1991) подтвердили более высокую частоту неонатального герпеса у детей, родившихся у матерей с первичной герпетической инфекцией (33%), чем у матерей с рецидивирующей формой генитального герпеса (3%).

Первичное инфицирование ВПГ матери во время беременности ассоциируется с внутриутробным инфицированием плода. Внутриутробная инфекция, вызванная ВПГ, встречается редко (примерно в 5% случаев). Существуют по крайней мере три пути проникновения ВПГ к эмбриону и плоду:

1) **восходящий, или транспервикальный**, когда ВПГ из слизистой оболочки влагалища или цервикального канала проникает через плодные оболочки в околоплодные воды ввиду снижения защитных свойств цервикальной слизи или в связи с врачебными манипуляциями;

2) **гематогенный, или трансплацентарный**, когда находящийся в крови матери ВПГ проникает через плаценту к плоду по пупочной вене;

3) **трансовариальный**, когда ВПГ проникает из брюшной полости по маточным трубам.

Клинические проявления ВПГ-инфекции у плода определяются в основном двумя факторами: **сроком гестации**, в который происходит инфицирование, и **путем проникновения возбудителей**. Неблагоприятный для плода исход беременности, наблюдаемый при герпетической и других вирусных инфекциях, связан главным образом с гематогенным путем передачи инфекционного агента. При этом могут иметь место тяжелые диссеминированные поражения фетоплацентарного комплекса, мозга, печени, легких и других жизненно важных органов плода, обусловленные трансплацентарной передачей вируса. Исследование плаценты при неонатальном герпесе может помочь в определении способа передачи ВПГ.

Инфицирование плода ВПГ в I триместре беременности может привести к поражениям, характерным и для других внутриутробных инфекций: микро- и гидроцефалии, внутричерепному кальцинозу, катаракте, порокам развития. Инфицирование во II и III триместрах вызывает гепатоспленомегалию, анемию, желтуху, хориоретинит, гипотрофию, пневмонию, менингоэнцефалит.

Нередко внутриутробное инфицирование плода ВПГ вызывает повреждения, из-за которых его дальнейшее развитие становится

невозможным (Baker D., 1990). Поражение плода в основном происходит при первичном ВПГ у матери, когда вирус имеет место в отсутствие антител (Komogous J. и соавт., 1977; Ledger W., 1979; Hain J. и соавт., 1980; Reikwan T., 1981; Haneke E., 1984). При рецидиве плоду доставляются материнские трансплацентарные нейтрализующие антитела, которые оказывают защитное или по меньшей мере облегчающее влияние на течение приобретенной плодом инфекции (Yeager A. и соавт., 1980; Prober C. и соавт., 1987).

Существует мнение, что около 15–34% всех беременностей при заболевании матери в период гестации генитальным герпесом заканчиваются спонтанными абортами (Haneke E., 1984; Kunkel M., Oberender H., 1985). У женщин с генитальным герпесом, инфицированных в первой половине беременности (особенно при первичной инфекции), риск спонтанного аборта наиболее высок, хотя точная частота его не установлена (Whitley R. и соавт., 1988). M. Vujko и соавт. (1988) выявили высокий процент (64) случаев латентной инфекции ВПГ-2 в группе беременных женщин, у которых прежде имелись спонтанные аборты, при этом в контрольной группе данный тип инфекции был обнаружен только у 5% беременных. Наличие этой латентной инфекции представляет большой риск, поскольку она может активироваться на фоне происходящих при беременности физиологических изменений в организме женщины. Это может происходить без явных клинических симптомов и приводить к бесплодию или невынашиванию беременности.

При инфицировании матери после 20 нед гестации повышается частота преждевременных родов и опасность прямой передачи ВПГ новорожденному. В поздние сроки гестации ВПГ может разрушать оболочки и вызывать хориоамниониты, которые часто являются причиной преждевременных родов или перинатальной смерти. Трансплацентарная передача ВПГ происходит при вирусемии у матери, особенно в последние месяцы беременности. При заболевании плода в позднем периоде беременности наблюдаются случаи поражения мозга, глаз, легких. Внутриутробные пневмонии, вызванные ВПГ, характеризуются тяжелым течением и трудно поддаются лечению. При внутриутробном инфицировании ВПГ-2 в III триместре беременности у новорожденных может быть поражена кожа (герпетические высыпания или изъязвления). При этом риск инфицирования плода особенно высок у беременной или роженицы с герпетической инфекцией при наличии высыпаний в родовом канале.

Роль первичного генитального герпеса, возникшего во время беременности, как причины внутриутробной инфекции или недоношенности недостаточно определена. Трудно выяснить, является ли

внутриутробное инфицирование результатом первичной, а не возвратной материнской инфекции. Первое клиническое проявление генитального герпеса во время беременности вполне может быть следствием реактивации латентной инфекции через месяцы и даже годы. Это предположение основано на выявлении у многих таких женщин антител к антигену ВПГ-2 (gG) сразу после появления клинических симптомов ВПГ-инфекции. W. Sullender и соавт. (1988) считают целесообразным тестирование сывороток беременных женщин в их первый визит к врачу, в III триместре беременности и во время родов для оценки последствий ВПГ-2-инфекции, приобретенной во время беременности, для матери, плода и новорожденного.

При анализе данных литературы создается впечатление, что беременность в основном не влияет на скорость возврата ВПГ и тяжесть рецидивов. Первичная инфекция может сопровождаться более тяжелыми клиническими проявлениями. Однако ввиду отсутствия результатов объемного и продолжительного серологического контроля бессимптомного вирусного распространения или рецидивности ВПГ-1 и ВПГ-2 в течение беременности нет оснований для предположения об увеличении частоты рецидивов во время беременности (Hart C., 1988).

A. Brown и соавт. (1987) представили данные об исходе беременности у 29 женщин с генитальным герпесом. Первичное заболевание было диагностировано у 15 из них, рецидив заболевания — у 14. Оказалось, что исход для новорожденных в значительной степени зависел от формы генитального герпеса: серьезная перинатальная патология выявлена у 6 новорожденных из 15, матери которых имели первичную герпетическую инфекцию, и ни у одного из тех, у кого матери страдали рецидивирующей формой заболевания.

Исход беременности зависит также от срока гестации, в который развивалось герпетическое заболевание у матери (Sweet R., Gibbs R., 1990). Так, из 5 случаев ВПГ-инфекции в I триместре беременности было одно осложнение — аборт. Гистологическое исследование показало изменения, характерные для герпетического хориоамнионита. Из 5 случаев заболевания во II триместре не было ни одного случая преждевременных родов. При заболевании матери в III триместре у 4 из 5 женщин были преждевременные роды, у 3 — внутриутробная задержка роста плода, у 2 новорожденных — неонатальный герпес, причем у одного из них со смертельным исходом.

Кроме клинически выраженного генитального герпеса, существуют, как уже говорилось, атипичные и бессимптомные его формы. Бессимптомная форма, без каких-либо клинических проявлений, особенно опасна для плода. При проведении скрининга бессимптомное носительство установлено у $24,3 \pm 5,6\%$ практически здоровых

женщин; среди больных эндоцервицитами, цервицитами, аднекситами антиген ВПГ выявлялся у $31,8 \pm 4,0\%$; среди женщин, длительно и с малым эффектом лечившихся антимикробными и противогрибковыми препаратами по поводу хронических гинекологических заболеваний, инфицированность генитального тракта обнаружена у $42,8 \pm 7,2\%$. ВПГ из родовых путей был выявлен у 26% женщин (Власова М.А. и соавт., 1991). Осложнения во время беременности у вирусоносителей встречались в 1,7 раза, а преждевременные роды наступали в 3,2 раза чаще, чем у неинфицированных женщин.

Инфицирование плода в подавляющем большинстве (85%) случаев происходит при прохождении им родового канала во время родов, при наличии очагов поражения в области вульвы или шейки матки или при бессимптомном выделении ВПГ. У большинства новорожденных, у которых развилась неонатальная герпетическая болезнь, матери не имели клинических проявлений генитального герпеса во время родов и генитального герпеса в анамнезе (Whitley R. и соавт., 1980; Nahniias A. и соавт., 1983; Whitley R. и соавт., 1983, 1988). Эти женщины составляли 60–80% числа матерей, у детей которых после рождения развились симптомы герпетической инфекции (Whitley R. и соавт., 1988). В странах, где проявляют заботу о матерях, большинство детей с неонатальной ВПГ-инфекцией рождаются от матерей, у которых отсутствуют симптомы генитального герпеса (Whitley R. и соавт., 1980, 1988; Boehm F. и соавт., 1981). И все же вертикальная передача ВПГ-инфекции происходит и при первичном, и при возвратном генитальном герпесе, при наличии клинических проявлений заболевания и без таковых. При наличии активных герпетических проявлений у матери или у медицинского персонала возможно и постнатальное инфицирование новорожденного, хотя такие случаи относительно редки (менее 5%).

4.2.1. Общая клиническая и иммунологическая характеристика обследованных беременных

В нашем Центре было проведено исследование, целью которого являлась оптимизация акушерской тактики на основе изучения клинических особенностей течения беременности и характера нарушений иммунной системы у беременных женщин с типичной и атипичной формами генитального герпеса (Атаева Г.Б., 1992; Кулаков В.И. и соавт., 1992, 1995).

Под наблюдением находились 93 беременные женщины. 1-ю группу составили женщины с типичной, 2-ю группу — с атипичной клинической формой генитального герпеса, 3-ю — не обследованные во время беременности матери новорожденных детей с клиническими

проявлениями лабораторно подтвержденной герпетической инфекции, 4-ю (контрольную) — не инфицированные ВПГ женщины с физиологическим течением беременности. Диагноз ВПГ-инфекции подтверждали, выявляя антигены вируса с помощью иммуноферментного метода и вирусную ДНК с помощью ДНК-зондов в клетках мочи, слюны и эпителии шейки матки (табл. 11).

Таблица 11

Выявление у обследованных женщин ВПГ в клинических образцах (в %)

Группа женщин	Моча	Слюна	Цервикальный эпителий	Цервикальная слизь
1-я — с типичной формой генитального герпеса	92,9	73,3	75	77,8
2-я — с атипичной формой генитального герпеса	84,6	90,9	71,4	63,6
3-я — матери новорожденных с ВПГ-инфекцией	85,7	76,9	100	93,2
4-я — контроль	0	0	0	0

В плане наличия хронической экстрагенитальной инфекции как фактора риска развития внутриутробной ВПГ-инфекции, группы были сходны. Большинство обследованных перенесли в детском и юношеском возрасте различные инфекционные и воспалительные заболевания экстрагенитальной локализации. Наиболее частыми были хронические и острые заболевания ЛОР и дыхательных органов. Существенных различий в частоте экстрагенитальной патологии в группах не выявлено.

Учитывая данные литературы о роли герпеса в генезе воспалительных заболеваний гениталий (Сметник В.П. и соавт., 1989; Марченко Л.А. и соавт., 1992), мы провели анализ гинекологических заболеваний у обследованных женщин и установили, что по их числу и структуре выделенные группы различались (табл. 12).

В группе женщин с типичной формой генитального герпеса (1-й) был наиболее высок процент гинекологических заболеваний, особенно воспалительного характера. Здесь чаще, чем в других группах, имели место хронические заболевания придатков (60,9%), отмечался высокий процент кольпита и эрозии шейки матки (52,2%) и с равной частотой встречались эндометрит и первичное и вторичное бесплодие (по 17,4%). Число гинекологических заболеваний на одну женщину в этой группе составило 2,4. К бесплодию может приводить воспалительный процесс гениталий, в развитии которого имеет значение нарушение целостности тканей и защитных барьеров

Гинекологические заболевания, перенесенные обследованными женщинами

Диагноз	1-я группа (n = 23)		2-я группа (n = 19)		3-я группа (n = 30)		4-я группа (n = 21)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Хронические воспалительные заболевания придатков	14	60,9	8	42,1	5	16,6	1	4,8
Эрозия шейки матки	12	52,2	8	42,1	11	36,7	3	14,3
Кольпит	12	52,2	11	57,9	8	26,7	1	4,8
Эндометрит	4	17,4	1	5,3	0	0	0	0
Миома, аденомиоз	3	13	1	5,3	2	6,6	0	0
Дисфункция яичников	3	13	0	0	1	3,3	2	9,5
Бесплодие первичное	4	17,4	2	10,5	1	3,3	0	0
Бесплодие вторичное	4	17,4	0	0	0	0	0	0
Число заболеваний на одну женщину	2,4		1,4		0,9		0,3	

при оперативных вмешательствах. Однако высокий процент бесплодия в 1-й группе не может быть объяснен этой причиной, так как операция на половых органах была проведена в этой группе только одной женщине.

Во 2-й группе — женщин с атипичной формой ВПГ-инфекции — обращала на себя внимание высокая частота кольпита (57,9%). Хронические заболевания придатков и эрозия шейки матки встречались несколько реже — у 42,1%. Первичное бесплодие отмечено у 10,5%. На одну женщину в этой группе приходилось 1,4 заболевания.

У матерей новорожденных с герпетической инфекцией (3-я группа) наиболее частыми в анамнезе были эрозия шейки матки (36,7%) и кольпит (26,7%), хронические заболевания придатков отмечались реже (16,6%). Число заболеваний на одну женщину в этой группе составило 0,9.

В контрольной (4-й) группе отмечался самый низкий процент перенесенных гинекологических заболеваний: у 14,3% женщин — эрозия шейки матки, у 9,5% — дисфункция яичников, реже отмечались хронические заболевания придатков и кольпит (по 4,8%). Число заболеваний на одну женщину составило 0,3.

Таким образом, в группе беременных с типичной формой генитального герпеса количество гинекологических заболеваний было наибольшим. Здесь отмечен и более высокий процент первичного

и вторичного бесплодия. В группе с атипичной формой генитального герпеса число гинекологических заболеваний было меньше. Наименее отягощенный гинекологический анамнез из инфицированных ВПГ женщин был в 3-й группе.

Внутриутробное инфицирование плода ВПГ нередко вызывает такие повреждения, которые делают невозможным его дальнейшее развитие. В большинстве подобных случаев предполагается восходящая инфекция, хотя не исключена и возможность ее трансплацентарного перехода. Поражение плода, приводящее к спонтанному аборту, в основном происходит в первой половине беременности при наличии у матери первичной ВПГ-инфекции в отсутствие противовирусных антител.

У обследованных нами беременных в группах с типичной и с атипичной формами ВПГ-инфекции в анамнезе с высокой частотой отмечались самопроизвольные выкидыши (82,5 и 84,2% соответственно). В 3-й группе процент женщин с самопроизвольными выкидышами в анамнезе был значительно ниже (46,7). В контрольной группе беременных, в клинических образцах которых не было выявлено ни антигенов ВПГ, ни фрагментов ДНК этого вируса, спонтанные абортс отмечались у 19% женщин (табл. 13).

Таблица 13

Характеристика репродуктивной функции обследованных женщин

Показатель	1-я группа (n = 23)		2-я группа (n = 19)		3-я группа (n = 30)		4-я группа (n = 21)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Искусственный аборт	16	69,6	12	63,2	15	50,0	8	38,1
Самопроизвольные выкидыши	19	82,5	16	84,2	14	46,7	4	19
Внематочная беременность	1	4,3	1	5,3	0	0	0	0
Самопроизвольные роды	6	26,1	14	73,7	30	100	12	57,1
Кесарево сечение	0	0	0	0	0	0	0	0
Преждевременные роды	0	0	0	0	4	13,3	0	0
Неразвивающаяся беременность	3	13	0	0	4	13,3	0	0
Мертворождения	3	13	3	15,9	9	30,0	0	0

Низкий процент родов в 1-й группе свидетельствует о значительном снижении репродуктивной функции женщин с типичной фор-

мой ВПГ-инфекции. В анамнезе матерей новорожденных с герпетической инфекцией (3-я группа) был существенно выше процент неразвивающихся беременностей и мертворождений, чем в остальных группах. Следует отметить, что только в этой группе имелись преждевременные роды. Поскольку эти женщины не обследовались во время беременности и раньше у них не было признаков генитального герпеса, можно предположить, что в данном случае имела место первичная или бессимптомная форма герпетической инфекции, хотя нельзя исключить и атипичную форму заболевания.

На основании наших наблюдений можно сделать вывод, что наиболее значимыми факторами (за исключением типичных клинических проявлений генитального герпеса), сопутствующими ВПГ-инфекции истораживающими в отношении необходимости ее исключения симптомами заболевания могут служить следующие (в порядке снижения их диагностической значимости): кольпит → эрозия шейки матки → самопроизвольные выкидыши → хронические заболевания придатков → эндометрит → первичное и вторичное бесплодие.

Наши наблюдения, как и результаты, представленные в литературе (Hart C., 1988), показали, что беременность в основном не влияет на скорость возврата ВПГ или тяжесть рецидивов. У 15 женщин из 20 в группе с типичной формой герпетической инфекции было обострение генитального герпеса во время данной беременности, причем наибольший процент обострений отмечался во II триместре, но обострения заболевания возникали не чаще, чем до беременности. У беременных женщин, получивших лечение до беременности, частота обострений не снижалась.

Анализ течения данной беременности показал, что самым частым осложнением в 1-3-й группах была угроза ее прерывания (табл. 14). Наиболее высоким ее процент был в 1-й группе (74,0), достоверно отличаясь от соответствующих данных 2-й (57,9%), 3-й (43,3%) и 4-й (14,3%) групп. Второе место по частоте занимал ранний токсикоз, чаще отмечавшийся у больных 1-й (47,8%) и 3-й (36,7%) групп, а также поздний токсикоз, чаще встречавшийся во 2-й группе (47,4%). Отмечалась тенденция к повышению частоты анемии до 26,3% во 2-й и до 33,3% в 3-й по сравнению с 1-й группой. У 1/3 женщин первых трех групп встречались инфекции дыхательных путей. Наиболее высокий процент случаев обострения хронического пиелонефрита отмечен во 2-й группе (26,3). Однако мы не наблюдали ни одного случая обострения этих заболеваний после родов, что, возможно, обусловило неосложненное течение послеродового периода даже при наличии фактора риска.

Реактивация латентных вирусов и персистенция их в организме повышают риск поражения плода или прерывания беременности в

Особенности течения данной беременности у обследованных женщин

Осложнения беременности и экстрагенитальные заболевания	1-я группа (n = 23)		2-я группа (n = 19)		3-я группа (n = 30)		4-я группа (n = 21)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ранний токсикоз	11	47,8	4	21,1	11	36,7	7	33,3
Поздний токсикоз	5	21,7	9	47,4	7	23,3	5	23,8
Угроза прерывания беременности	17	74,0	15	57,9	13	43,3	3	14,3
ОРВИ, ангина, фарингит, трахеит, обострение хронического бронхита	8	34,8	6	31,6	11	36,7	1	4,8
Анемия	5	21,7	5	26,3	10	33,3	1	4,8
Обострение хронического пиелонефрита, мочекаменная болезнь	1	4,3	5	26,3	2	6,6	2	9,5
Число осложнений и заболеваний на одну женщину	2,7		2,3		1,9		0,9	

связи с изменениями, описанными при герпетическом поражении плаценты (Мельникова В.Ф. и соавт., 1984; Цинзерлинг А.В., Калашникова Е.П., 1979; Цинзерлинг А.В., Шастина Г.В., 1988). При инфицировании ВПГ гематогенным или восходящим путем в плаценте возникает некротическое поражение ворсин трофобласта, в ворсинах хориона появляются небольшие лейкоцитарные инфильтраты и крупные гистиоциты с распадающимися ядрами, обнаруживаются пиронинофильные внутриядерные включения, при электронной микроскопии в ядре и цитоплазме клеток выявляются вирусные частицы. В ткани плаценты обнаруживаются антигены ВПГ.

В. Ф. Мельникова и соавт. (1984), исследовав 40 плацент, отметили во всех их слоях и в оболочках типичные структурные изменения, обусловленные ВПГ-инфекцией, причем их характер при инфицировании ВПГ 1-го и 2-го типа был идентичен. В эпителии амниона ядра с неравномерно распределенным хроматином имели неровные контуры или были крупными, бесструктурными, гиперхромными с отчетливым ободком просветления на периферии. На значительных участках амниона клетки подвергались ацидофильному некрозу. Ядра синцитио- и цитотрофобласта увеличивались, становились гиперхромными, в них выявлялся антиген ВПГ. На поверхности ворсин с некротизированной эпителиальной выстилкой обнаруживались фибриноидные массы, иногда склеивающие соседние ворсины. В строме ворсин отмечались распадающиеся клетки с гиперхромными

ми ядрами, лимфоидная инфильтрация, плазмочиты, фибробластная реакция.

В ворсинчатом хорионе наблюдалось поражение сосудов: ядра набухшего эндотелия крупные и гиперхромные; стенки сосудов гомогенизированы и резко утолщены; очаговые и диффузные инфильтраты вокруг сосудов и в их стенке; просветы сужены или облитерированы. В некоторых сосудах эндотелий слущен, имеются тромбы, в капиллярах ворсин обнаруживаются сгустки крови. В базальной пластинке наблюдаются круглоклеточные лимфоидные инфильтраты и немногочисленные плазмочиты. Эти скопления клеток иногда подвергались мелкоглыбчатому распаду, ацидофильный некроз наблюдался в децидуальных клетках. Отмечались участки фиброза, кальциноза и кисты.

Проведенное нами морфологическое изучение плацент и их оболочек после родов у 12 женщин с генитальным герпесом выявило изменения, сходные с описанными выше, которые можно считать характерными для герпетического поражения последа: дистрофию и некроз эпителиальных клеток амниона с появлением крупных гиперхромных ядер с ободком просветления вокруг ядра, такие же клетки определялись и в хориальной пластинке; дистрофические изменения синцитиальных клеток ворсин, фиброз стромы ворсин, отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве, изменения сосудистой сети ворсинок с утолщением стенок сосудов стволовых ворсин; набухание эпителия, лейкоцитарную инфильтрацию в виде небольших скоплений лимфоидных клеток, множественные мелкие петрификаты. В трех наблюдениях характер воспалительных изменений был более выраженным и проявился как продуктивно-некротический плацентит. Характерные для ВПГ-инфекции изменения в клетках наблюдались во всех слоях плаценты, встречались дистрофические изменения и очаги некроза с участками обызвествления и образованием кист. Отмечались очаги поражения сосудистого русла ворсин и базальной пластинки.

Учитывая тот факт, что патологические изменения в плаценте могут приводить к изменению содержания плацентарных белков в материнском кровотоке (Татаринов Ю.С., 1983; Татаринов Ю.С. и соавт., 1985; Васильева З.Ф. и соавт., 1987; Посисеева Л.В. и соавт., 1987; Waites G. и соавт., 1989), мы сочли целесообразным для оценки состояния развивающейся плаценты определять уровни ряда плацентарных белков в сыворотке венозной крови беременных.

При физиологически протекающей беременности трофобластический β_1 -гликопротеин (ТБГ), оказывающий регуляторное иммуносуппрессивное действие (Татаринов Ю.С., 1983; Петров Р.В. и соавт., 1986), обнаруживается в крови с ранних сроков беременности

и концентрация его с увеличением срока возрастает, достигая максимальных величин в III триместре беременности. У женщин с ВПГ-инфекцией отмечено значительное снижение по сравнению с контролем содержания ТБГ в сыворотке крови во второй половине беременности, что может свидетельствовать о недостаточно адекватной белоксинтетической функции трофобласта (рис. 8). У большинства женщин с генитальным герпесом отмечалась прямая корреляция содержания ТБГ с клиническим состоянием и исходом беременности.

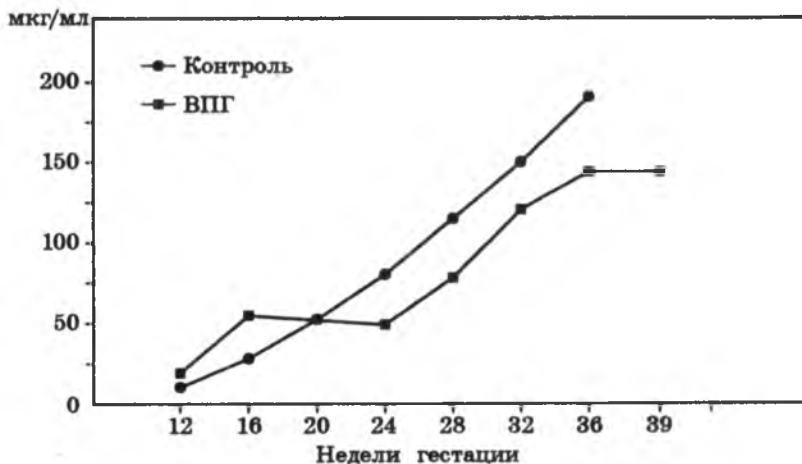


Рис 8. Концентрация трофобластического β_1 -гликопротеина в сыворотке крови беременных с герпетической инфекцией и женщин с физиологически протекающей беременностью.

При неблагоприятном исходе беременности патологические изменения встречаются не только в трофобласте, но и в децидуальной оболочке. Это может быть причиной более легкого проникновения белков, синтезирующихся во время беременности децидуальными клетками, в материнский кровоток, а также изменения содержания этих белков в связи с изменением количества или функциональной активности продуцирующих белки клеток. В связи с этим мы решили определить концентрации плацентарного α_1 -микроглобулина (ПАМГ-1) и α_2 -микроглобулина фертильности (АМГФ).

Концентрация ПАМГ-1 у здоровых беременных женщин достаточно невысокая на протяжении всей беременности, у женщин с герпетической инфекцией значительно увеличивалась, но увеличение средних показателей происходило за счет высокой продукции этого белка только у 25% женщин (табл. 15).

Таблица 15

Уровень ПАМГ-1 в сыворотке крови беременных с генитальным герпесом и женщин с физиологической беременностью при сроке 12-38 нед

Беременные	n	Уровень ПАМГ-1 (в нг/мл)	Процент случаев с уровнем ПАМГ-1 выше 35 нг/мл
С физиологической беременностью	180	5,0 (0,0-30,0)	0
С генитальным герпесом	29	31,6 (2,0-150,0)	25,6

Оценка уровня АМГФ, способного действовать угнетающе на клетки иммунной системы (Гулянский Л.Н. и соавт., 1987; Rockley A., Bolton A., 1989), выявила снижение его у беременных с генитальным герпесом по сравнению с показателем у здоровых женщин с физиологическим течением беременности (табл. 16).

Таблица 16

Уровень АМГФ (в мкг/мл) в сыворотке крови беременных с генитальным герпесом и при физиологической беременности

Триместр беременности	Физиологическая беременность	Генитальный герпес
I	1,6 (0,7-3,0)	0,64 (0,14-1,6)
II	0,42 (0,2-0,8)	0,33 (0,0-0,6)
III	0,3 (0,1-0,4)	0,184 (0,0-0,8)

Сопоставление результатов оценки сывороточных уровней ТБГ, ПАМГ-1 и АМГФ с клиническими проявлениями показало, что у большинства женщин с выраженными изменениями концентрации исследуемых плацентарных белков во время беременности возникают те или иные осложнения. По нашему мнению, данные о содержании ТБГ, являющегося одним из показателей функциональной активности трофобласта, выполняющего роль иммуносупрессорного органа и определяющего состояние и развитие плода, могут достаточно надежно информировать о неблагоприятном течении беременности. Определение уровня ПАМГ-1 и АМГФ также может быть использовано с целью раннего выявления внутриутробного страдания плода и прогноза течения беременности.

4.2.2. Особенности течения родов у женщин с генитальным герпесом

В наблюдаемых группах всего было 75 родов, из них своевременных 71, преждевременных 4, запоздалых родов не было. Из своевременных родов 50 были самопроизвольными и 25 — оперативными (кесарево сечение). Из 4 случаев преждевременных родов у 3 женщин они были самопроизвольными и у одной произведено кесарево сечение.

Значительных различий в общей продолжительности родов, длительности безводного промежутка и величине кровопотери между группами не было. Преждевременное излитие околоплодных вод наблюдалось во всех группах почти с одинаковой частотой. Сведения об осложнениях и оперативных пособиях в родах представлены в табл. 17 и 18.

Таблица 17

Осложнения родового акта у обследованных женщин

Осложнения в родах	1-я группа (n = 17)		2-я группа (n = 16)		3-я группа (n = 30)		4-я группа (n = 12)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Преждевременное излитие вод	4	23,5	1	6,3	6	20,0	2	16,7
Раннее излитие вод	0	0	0	0	5	16,7	0	0
Аномалии родовой деятельности	0	0	1	6,3	1	3,3	0	0
Острая и хроническая гипоксия плода	3	17,6	1	6,3	10	33,3	0	0
Частичное плотное прикрепление плаценты	1	5,9	0	0	1	3,3	0	0
Гибель плода	0	0	0	0	2	6,6	0	0
Травмы родовых путей:								
разрыв промежности	2	11,8	1	6,3	4	13,3	2	16,7
разрыв шейки матки	0	0	0	0	1	3,3	0	0

Из 75 родильниц 25 родоразрешены путем кесарева сечения. В плановом порядке прооперированы 20, в экстренном — 5 женщин.

Кесарево сечение в 1-й и 2-й группах было выполнено более чем у половины женщин, в 3-й — у 23,3%, в 4-й группе эта операция не проводилась. У 9 женщин 1-й группы беременность закончилась операцией кесарева сечения по относительным показаниям, а также в связи с обострением ВПГ-инфекции или выявлением антигенов ВПГ в клетках цервикальной слизи в последние сроки

беременности. У 9 женщин 2-й группы данная беременность закончилась операцией кесарева сечения, так же как в 1-й группе по относительным показаниям и в связи с наличием ВПГ в родовых путях в конце III триместра беременности. У 7 женщин 3-й группы операция кесарева сечения выполнена при доношенной беременности по абсолютным и относительным показаниям без учета наличия ВПГ. Данные о показаниях к операции кесарева сечения в 1-й, 2-й и 3-й группах женщин представлены в табл. 19. Как следует из табл. 19, в этих группах отмечалась острая (чаще на фоне хронической) гипоксия плода (33,3, 33,3 и 42,9%), чего не наблюдалось в контрольной группе.

Таблица 18

Характеристика оперативных вмешательств в родах у обследованных женщин

Характер оперативных вмешательств	1-я группа (n = 17)		2-я группа (n = 16)		3-я группа (n = 30)		4-я группа (n = 12)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Кесарево сечение	9	53	9	56,3	7	23,3	0	0
Ручное отделение плаценты и выделение последа	1	5,9	0	0	1	3,3	0	0
Ручное обследование стенок послеродовой матки	1	5,9	0	0	0	0	0	0
Рассечение промежности	1	5,9	0	0	6	20,1	0	0
Амниотомия	7	41,1	4	25	13	43,3	8	66,7

Операции кесарева сечения проводились в связи с обострением ВПГ-инфекции или выявлением антигенов ВПГ в клетках цервикальной слизи в последние сроки беременности, а также с учетом суммы относительных показаний (2-3 и более) для матери и плода. По данным табл. 19, наиболее частыми показаниями к этой операции были: ВПГ-инфекция, возраст первородящей старше 30 лет, острая гипоксия плода, привычное невынашивание, длительное бесплодие. Кесарево сечение проводилось также при упорной слабости родовой деятельности, тяжелой нефропатии и миопии высокой степени.

Таким образом, показаниями к кесареву сечению являлась герпетическая инфекция, а также относительные показания со стороны плода и матери. Поздних послеродовых кровотечений у обследованных не отмечалось.

Среди других оперативных вмешательств наибольший удельный вес составила амниотомия, так как роды в основном велись в плановом порядке.

Показания к операции кесарева сечения у женщин 1-3-й групп

Показания	1-я группа (n = 9)		2-я группа (n = 9)		3-я группа (n = 7)	
	n	%	n	%	n	%
Обострение генитального герпеса или наличие ВПГ в родовых путях	3	33,3	3	33,3	0	0
Острая и хроническая гипоксия плода	3	33,3	3	33,3	3	42,9
Упорная слабость родовой деятельности, отсутствие эффекта от родовозбуждения	0	0	2	22,2	1	14,2
Рубец на матке после кесарева сечения или консервативной миомэктомии	0	0	1	11,1	0	0
Возраст первородящей	4	44,4	5	55,5	1	14,2
Нефропатия	0	0	1	11,1	1	14,2
Привычное невынашивание	2	22,2	4	44,4	0	0
Длительное бесплодие	2	22,2	1	11,1	1	14,2
Индукцированная беременность	0	0	0	0	1	14,2
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	0	0	0	0	1	14,2
Прогрессирующая миопия высокой степени, склеропластика	0	0	0	0	1	14,2

Послеродовой период у большинства родильниц протекал удовлетворительно, без осложнений. У 3 женщин из 3-й группы он осложнился эндометритом, причем у одной из них после кесарева сечения и у одной после ручного отделения плаценты. Эндометрит развился у 3 рожениц из 2-й группы после кесарева сечения. У одной из этих женщин имело место позднее послеродовое кровотечение, по поводу чего была произведена вакуум-аспирация содержимого полости матки. Еще у одной роженицы из 2-й группы после кесарева сечения развился инфильтрат передней брюшной стенки в области послеоперационного шва.

При появлении клинических признаков эндометрита (повышение температуры тела, болезненность матки, изменение характера лохий) проводилось микробиологическое исследование содержимого полости матки и выявление антигенов или ДНК ВПГ. Определялась чувствительность к антибиотикам выявленных штаммов микробов.

Ни в одном случае в содержимом полости матки у рожениц с эндометритом ВПГ не был обнаружен. При микробиологическом исследовании наиболее часто выделялись ассоциации аэробных и анаэробных бактерий (стрептококки групп D и B, энтеробактерии, эпидермальный и золотистый стафилококк, бактероиды, пептококк, анаэробная грамположительная палочка). Проводился комплекс лечебных мероприятий, включающий антибактериальные препараты, инфузионную терапию, гепарин, десенсибилизирующие и утеротонические средства. Все роженицы с эндометритом были выписаны в удовлетворительном состоянии.

Средняя продолжительность пребывания родильниц в стационаре после самопроизвольных родов составила 5–7 дней, после кесарева сечения — 8–10 дней. У 30% женщин с возвратной формой генитального герпеса отмечен его рецидив после родов.

Таким образом, значительных различий в общей продолжительности родов, длительности безводного промежутка и величине кровопотери в обследуемых группах выявлено не было. Эндометрит имел место в основном во 2-й и 3-й группах, у женщин с типичной формой герпетической инфекции это осложнение встречалось реже. Непосредственной связи эндометрита с ВПГ не установлено.

В первых двух группах женщин процент операций кесарева сечения, проведенных в связи с ВПГ-инфекцией и по сумме относительных показаний со стороны плода и матери, был в 2 раза выше, чем в 3-й группе, где эта операция проводилась без учета наличия ВПГ-инфекции.

4.2.3. Состояние здоровья новорожденных, родившихся у женщин с генитальным герпесом

У 75 родильниц родились 74 живых плода и 2 мертвых (антенатальная гибель). Данные о массе тела новорожденных представлены в табл. 20.

Таблица 20

Масса тела новорожденных (в г) у обследованных женщин

Группа матерей	менее 2500	2501–3000	3001–3500	3501–4000	более 4000
1-я — с типичным генитальным герпесом	0	2	11	4	0
2-я — с атипичным генитальным герпесом	1	3	9	2	1
3-я — группа риска	6	3	9	9	3
4-я — контрольная	0	1	6	6	0

У женщин с типичной формой ВПГ-инфекции дети родились массой от 2900 до 4000 г (в среднем $3316 \pm 1,5$ г), ростом от 50 до 54 см (в среднем $51,7 \pm 1,5$ см), с оценкой по шкале Апгар от 3 до 9 баллов. У 1 новорожденного этой группы отмечались внутриутробный лизис мозга, резкое увеличение печени, паравертебральная пневмония, у 1 — ателектаз легких, у 1 имелось подозрение на порок сердца.

Новорожденные у матерей с атипичной формой генитального герпеса родились массой тела от 1500 до 4100 г (в среднем $3228,8 \pm 2,6$ г), ростом от 43 до 54 см (в среднем $51,1 \pm 3,0$ см), с оценкой по шкале Апгар от 3 до 9 баллов. У 6 новорожденных этой группы отмечалась асфиксия от легкой до тяжелой степени, у 4 — внутриутробная гипотрофия I, II и III степени, у 3 — симптом гипервозбудимости, у 1 — угнетения центральной нервной системы, у 2 — дисциркуляторная энцефалопатия, у 2 — врожденный везикулез, у 1 — конъюгационная желтуха, у 1 — врожденная косолапость, у 6 — внутриутробная пневмония, выявлялись и другие нарушения. При ультразвуковом исследовании новорожденных от женщин с атипичной формой генитального герпеса у 3 обнаружено увеличение печени, у 2 — кисты головного мозга, у 1 — тимомегалия.

У 27 женщин 3-й группы роды были своевременные и у 3 — преждевременные. Новорожденные имели массу тела от 980 до 4100 г (в среднем $2984,6 \pm 2,1$ г), рост от 40 до 58 см (в среднем $50,5 \pm 2,5$ см), с оценкой по шкале Апгар от 0 до 9 баллов. При ультразвуковом исследовании у 4 детей выявлены кисты в головном мозге, у 1 — функционирующее овальное окно, сморщивание сердца, неполный и тотальный ателектаз легких, гидротическая пневмония, у 3 — гепатомегалия, у одного ребенка было запавшее переносье, дистальное расположение мизинцев ног. Эти дети поступили в отделение патологии новорожденных Центра в связи с тяжелым состоянием и подозрением на герпетическую инфекцию. После анализа клинической картины и результатов вирусологического обследования диагноз был подтвержден.

В 4-й (контрольной) группе женщин 12 родов были своевременными и самопроизвольными. Дети родились массой в среднем $3458,3 \pm 1,6$ г, ростом $52,0 \pm 1,2$ см, оценкой по шкале Апгар от 7 до 9 баллов. Заключение: все новорожденные практически здоровы.

Анализ средних показателей состояния клеточного звена иммунной системы новорожденных у обследованных женщин не выявил достоверных различий между группами, несмотря на очевидную тенденцию к увеличению процента В-клеток во 2-й и 3-й группах новорожденных по сравнению с 1-й и 4-й (табл. 21).

Таблица 21

Фенотипическая характеристика лимфоцитов периферической крови новорожденных от обследованных женщин (в %, $M \pm m$)

Клеточные маркеры	Группа женщин			
	1-я	2-я	3-я	4-я
CD3 ⁺	72,7 ± 8,5	60,3 ± 17,2	61,7 ± 16,5	59,5 ± 15,7
CD4 ⁺	48,1 ± 14,2	44,9 ± 14,7	44,0 ± 18,5	49,0 ± 12,5
CD8 ⁺	22,6 ± 4,0	18,0 ± 8,0	20,4 ± 6,1	21,6 ± 4,9
CD19 ⁺	7,1 ± 2,7	12,1 ± 6,6	10,7 ± 7,4	7,4 ± 5,2

Дети, рожденные у матерей из 2-й и 3-й групп, отличались также наличием в сыворотке крови IgA, который у подавляющего большинства новорожденных из 1-й и 4-й групп не обнаруживался (табл. 22).

Таким образом, почти все новорожденные от женщин с типичной формой ВПГ-инфекции родились своевременно и с нормальной массой тела. У некоторых из них имелись симптомы внутриутробной инфекции, но грубых нарушений со стороны центральной нервной системы не отмечалось. Существенных отклонений от нормы иммунологических показателей у этих детей также не отмечено.

Таблица 22

Концентрация IgA, IgM и IgG (в мг%) в сыворотке крови новорожденных от обследованных женщин ($M \pm m$)

Группа женщин	IgA	IgM	IgG
1-я	0	19,0 ± 15,1	669,0 ± 268,0
2-я	12,4 ± 8,8	36,2 ± 21,9	972,1 ± 305,1
3-я	15,6 ± 10,5	44,8 ± 44,5	786,6 ± 300,0
4-я	0	21,3 ± 21,5	784,3 ± 228,2

В группе новорожденных у женщин с атипичной формой ВПГ-инфекции чаще встречались симптомы внутриутробного инфицирования, а также кисты в головном мозге, увеличение печени, тимомегалия. При иммунологическом исследовании у них выявлено увеличение процента В-лимфоцитов и наличие IgA в сыворотке крови.

В 3-й группе женщин, у которых до рождения данного ребенка не был установлен диагноз герпетической инфекции, имелось наибольшее число детей с выраженной неврологической симптоматикой, кистами в головном мозге и внутриутробной гипотрофией. В этой группе имела место также антенатальная гибель плодов.

При аутопсии у одного плода выявлены признаки антенатальной асфиксии с мацерацией кожных покровов и аутолизом внутренних органов. На фоне фетоплацентарной недостаточности (оболочечное прикрепление пуповины, варикозное расширение вен пуповины) отмечалось образование массивных гематом пупочного канатика и хориальной пластинки с множественными инфарктами. Кроме того, выявлены множественные пороки развития: аплазия мочеиспускательного канала, пузырно-прямокишечный свищ. При гистологическом исследовании обнаружены явления аутолиза. У другого плода обнаружены явления антенатальной асфиксии, аутолиз внутренних органов, мацерация кожных покровов на фоне фетоплацентарной недостаточности. При гистологическом исследовании плаценты выявлены везикулит, базальный децидуит с наличием в инфильтрате крупных клеток с гиперхромными ядрами.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что атипичная и бессимптомная формы ВПГ-инфекции представляют для беременной большую опасность, чем рецидивирующая типичная, ввиду высокого риска рождения больного ребенка.

Таким образом, генитальная герпетическая инфекция у беременных может быть диссеминированной или локализованной, первичной или возвратной. Чаще всего акушеру-гинекологу приходится иметь дело с рецидивирующей формой генитального герпеса у беременной. Вертикальная передача ВПГ-инфекции происходит и при первичном, и при возвратном генитальном герпесе, с клиническими проявлениями заболевания и без таковых. Исход беременности зависит также от срока гестации, в который развивается герпетическое заболевание у матери. Новорожденный может приобрести ВПГ внутриутробно, во время родов и постнатально.

4.2.4. Влияние специфического лечения генитального герпеса у женщин вне беременности на течение и исход последующей беременности

Нами проводилось динамическое наблюдение за состоянием и течением беременности у 18 женщин с генитальным герпесом, которые до настоящей беременности наблюдались и получили специфическое лечение у старшего научного сотрудника Л. А. Марченко в отделении гинекологической эндокринологии нашего Центра (руководитель — проф. В. П. Сметник). Типичная форма генитального герпеса была установлена у 13 женщин, атипичная — у 5. Причиной обращения женщин с атипичной формой явились гибель первого ребенка в возрасте 6 мес от генерализованной герпетической инфекции, диагностированной после его смерти, неоднократно повторяю-

щиеся неразвивающиеся беременности, не поддающаяся лечению эрозия шейки матки, привычное невынашивание беременности.

Лечение женщин вне беременности проводилось в зависимости от стадии заболевания согласно рекомендациям И. Ф. Баринского и соавт. (1986) с учетом трех фаз течения рецидива заболевания.

В первой фазе (рецидив заболевания) женщины получали бонафтон, метациклин, аскорбиновую кислоту, гамма-глобулин, алпизарин, левамизол. Местно применялись мази "Госсипол", "Мегосин", "Бонафтон", "Алпизарин", примочки с ДНКазой.

Во второй фазе (стихание рецидива) назначали витамины В₁ и В₆, хлорид или глюконат кальция, аутогемотерапию, тазепам, тавегил, элеутерококк, дибазол, местно — мази "Госсипол", "Мегосин", "Бонафтон", "Алпизарин".

В третьей фазе (ремиссия) проводилось 4-6 курсов терапии герпетической вакциной (в течение не менее 2 мес после рецидива) после курса общеукрепляющего и симптоматического лечения.

В течение всей беременности эти женщины находились под наблюдением аспиранта Г. Б. Атаевой во 2-м акушерском отделении нашего Центра (руководитель — проф. Б. Л. Гуртовой). Для оценки эффективности лечения данную группу (основную) сравнивали с группой беременных с рецидивирующей формой генитального герпеса, не получавших специфического лечения вне беременности (контрольная группа).

Количество гинекологических заболеваний в основной группе было выше, чем в контрольной (табл. 23). Это свидетельствует о том, что основную группу составили женщины, вынужденные обратиться к врачу в связи с наличием большего числа заболеваний или ввиду

Таблица 23

Гинекологические заболевания, перенесенные женщинами, получившими и не получившими лечение вне беременности

Заболевание	Основная группа (n = 18)		Контрольная группа (n = 17)	
	n	%	n	%
Хронические заболевания придатков	10	55,6	9	52,9
Эрозия шейки матки	10	55,6	8	47,1
Кольпит	10	55,6	10	58,8
Эндометрит	5	27,8	0	0
Миома, аденомиоз	4	22,2	0	0
Дисфункция яичников	3	16,7	0	0
Бесплодие	7	38,9	1	5,9
Число заболеваний на одну женщину	2,7		1,6	

более выраженной симптоматики. Следует отметить, что 38% женщин, забеременевших после специфического лечения по поводу генитального герпеса вне беременности, до лечения продолжительное время страдали бесплодием.

Таблица 24

Особенности течения данной беременности у женщин, получивших и не получивших лечение вне беременности

Осложнения беременности и экстрагенитальные заболевания	Основная группа (n = 18)		Контрольная группа (n = 17)	
	n	%	n	%
Ранний токсикоз	10	55,6	3	17,6
Поздний токсикоз	4	22,2	6	35,3
Угроза прерывания беременности	12	66,7	11	64,7
ОРВИ, ангина, фарингит, трахеит	4	22,2	2	11,8
Анемия	6	33,3	2	11,8
Обострение хронического пиелонефрита	1	5,6	3	17,6
Обострение генитального герпеса	10	55,6	7	58,8
Обострение экстрагенитального герпеса	0	0	4	23,5
Самопроизвольные выкидыши	0	0	1	5,9
Неразвивающаяся беременность	0	0	2	11,8
Преждевременные роды	0	0	1	5,9
Число осложнений и заболеваний на одну женщину	2,6		2,5	

У 82,6% всех женщин с типичной формой генитального герпеса наблюдалось обострение герпетической инфекции во время данной беременности, причем наибольшее число обострений приходилось на II триместр. Количество обострений заболевания во время беременности у женщин, получавших лечение вне беременности, не уменьшилось.

По числу зафиксированных осложнений беременности (табл. 24) основная и контрольная группы практически не различались (в среднем 2,6 и 2,5 осложнения на одну женщину). Однако в основной группе (женщины, прошедшие курс лечения вне беременности) не было случаев прерывания беременности. В контрольной группе

(женщины, не получавшие лечения вне беременности) у 1 женщины произошел самопроизвольный выкидыш в срок 12 нед гестации, у 2 женщин беременность перестала развиваться при сроке 9–10 нед, у 1 женщины имели место преждевременные роды.

Женщинам, имевшим в анамнезе гибель детей от генерализованной герпетической инфекции, частые спонтанные аборт, неразвивающиеся беременности, или с угрозой прерывания настоящей беременности был проведен курс лечения препаратами иммуноглобулина человека для внутривенного введения (по 25 мл капельно через день 3 раза). После такой терапии у большинства больных улучшилось общее состояние, исчезла угроза прерывания беременности, хотя у 2 из 18 женщин после иммуноглобулинотерапии наблюдалось выраженное обострение специфического инфекционного процесса. Исследование состояния иммунной системы непосредственно после курса терапии выявило тенденцию к увеличению содержания Т-лимфоцитов за счет субпопуляции Т-хелперов (см. табл. 9).

У 17,6% женщин с рецидивирующим генитальным герпесом, не получавших специфического лечения вне беременности или иммуноглобулинотерапии во время беременности, имела место потеря беременности (самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность). Тогда как применяемые вне беременности и во время беременности курсы лечения помогали избежать ее осложнения у женщин с этой инфекцией.

Настоящие роды в основной и контрольной группах были самопроизвольными или проводились путем кесарева сечения — в зависимости от акушерской ситуации и наличия у беременных антигена или ДНК вируса в родовых путях в последние 3 нед беременности. К кесареву сечению в обеих группах прибегали одинаково часто. В контрольной группе у 1 женщины родилась двойня. Существенных различий в общей продолжительности родов, длительности безводного промежутка и величине кровопотери между группами не выявлено.

Послеродовой период у женщин основной группы протекал удовлетворительно, без осложнений. В контрольной группе у 3 женщин он осложнился эндометритом, развившимся после кесарева сечения. У одной из этих больных возникло позднее послеродовое кровотечение, потребовавшее проведения вакуум-аспирации содержимого полости матки.

Все новорожденные от женщин с генитальным герпесом, прошедших курс лечения вне беременности, имели нормальную массу тела. В группе детей, рожденных от женщин, не получивших лечения вне беременности, 1 ребенок родился с малой массой тела по причине преждевременных родов, а у 4 новорожденных с нормальной массой имелись признаки внутриутробной гипотрофии.

Клиническая характеристика новорожденных от женщин с ВПГ-инфекцией, получивших и не получивших лечение вне беременности

Осложнения в неонатальном периоде	Основная группа (n = 18)		Контрольная группа (n = 15)	
	n	%	n	%
Асфиксия новорожденного	3	16,7	5	30,0
Врожденный везикулез	1	5,6	2	13,3
Омфалит	0	0	1	6,6
Морфофункциональная незрелость	2	11,1	2	13,3
Внутриутробная пневмония	3	16,7	4	26,7
Синдром дыхательных расстройств	1	5,6	2	5,6
Дисциркуляторная энцефалопатия	1	5,6	2	13,3
Внутриутробная гипотрофия	2	11,1	5	30,0
Синдром гипервозбудимости	2	11,1	1	6,6
Синдром угнетения ЦНС	1	5,6	1	6,6
Конъюгационная желтуха	2	11,1	0	0
Гепатоспленомегалия	1	5,6	0	0
Ателектаз легких	1	5,6	0	0
Врожденный порок сердца	0	0	1	6,6
Тимомегалия	1	5,6		
Мышечная дистония	3	16,7	1	6,6
Аномалии развития нижних конечностей	1	5,6	2	13,3
Конъюнктивит	0	0	1	6,6
Число осложнений и заболеваний на одного ребенка	1,4		2,2	

В табл. 25 приведены возникшие в неонатальном периоде осложнения, которые характеризуют состояние здоровья новорожденных от женщин основной и контрольной групп.

Что касается состояния здоровья новорожденных при рождении, то у женщин с генитальным герпесом основной группы родились 9 здоровых детей без какой-либо патологии, тогда как в контрольной группе таких новорожденных было только 4. Число осложнений и заболеваний на одного ребенка у женщин контрольной группы было выше, чем в основной (соответственно 2,2 и 1,4). Кроме того, в контрольной группе родились дети с более тяжелой патологией (чаще это были внутриутробная гипотрофия и внутриутробная пневмония).

Таким образом, анализ полученных нами данных свидетельствует о более благоприятном исходе беременности у женщин, которые до нее прошли курс лечения по поводу генитального герпеса.

4.3. Принципы ведения беременных с генитальным герпесом, некоторые подходы к профилактике и лечению

Из вышеизложенного очевидно, насколько важно предупреждение перинатального инфицирования плода ВПГ. Существенную помощь в этом оказывает своевременная диагностика. Можно выделить следующие этапы внутриутробной диагностики: 1) диагностика во внутриутробном периоде развития; 2) ранняя (доклиническая) диагностика в момент рождения ребенка; 3) диагностика внутриутробной инфекции при появлении ее клинических признаков.

Диагностика внутриутробной инфекции ввиду неспецифичности ее клинических проявлений во время беременности чрезвычайно трудна. Предположительный диагноз помогают поставить косвенные методы — оценка состояния здоровья матери: определение у нее наличия инфекции, специфического иммунного ответа, метаболических сдвигов в организме, а также ультразвуковой и другие инструментальные методы исследования. Однако точный диагноз можно поставить только при использовании прямых методов, направленных на выделение возбудителя инфекции у эмбриона, плода и из частей плодного яйца. Выделение ВПГ у плода возможно только инвазивными методами, позволяющими получить аспират хориона, околоплодные воды или кровь плода. Применение этих методов ограничено, так как сопряжено с опасностью для плода и матери.

Как и при других вирусных заболеваниях, лучшим способом предотвращения ВПГ-инфекции является первичное, хотя оно может иметь неспецифическую основу. Оценивается роль скрининга ВПГ при беременности. В США практикуется скрининг в последние недели гестации (от 32 нед до родов) всех женщин с возвратным герпесом. Во многих клиниках Великобритании в эту группу включают и женщин с первоначальной атакой, не имевших рецидивов в течение беременности, а также женщин, сексуальные партнеры которых имели возвратный герпес (Woolley P. и соавт., 1988).

Результаты проведенной нами оценки изменений уровней трофобластического β_1 -гликопротеина (ТБГ), плацентарного α_1 -микроглобулина (ПАМГ-1) и α_2 -микроглобулина фертильности (АМГФ) в сыворотке в совокупности с данными клинического наблюдения свидетельствовали о том, что у большинства беременных с выраженными изменениями концентрации этих плацентарных белков имели место осложнения беременности. Данные о содержании ТБГ — одного из показателей функциональной активности трофобласта, по нашему мнению, могут достаточно надежно информировать о неблагоприятии в течении беременности. Оценка уровней ПАМГ-1

и АМГФ также может быть использована с целью раннего выявления внутриутробного страдания плода и прогноза течения беременности.

В связи со сказанным мы включили оценку содержания плацентарных белков в разработанную нами схему обследования беременных с генитальным герпесом (рис. 9).



Рис. 9. Схема обследования беременных с генитальным герпесом.

Способы лечения герпетической инфекции у беременных ограничены. Препараты типа ацикловира применяются в основном местно. Такая терапия уменьшает продолжительность выделения вируса у больных с первичной и рецидивирующей инфекцией и тяжесть локальных симптомов, но существенно не влияет на последующие рецидивы. Большинство авторов остерегаются системного применения ацикловира даже в поздние сроки беременности в связи с возможностью значительного, хотя и четко не определенного, риска для плода. Вопрос о возможности применения этого препарата у беременных дискутируется (Prober С. и соавт., 1992). Профилактическое лечение ацикловиrom во время беременности не рекомендовалось до подтверждения его безопасности и эффективности.

Имеются публикации с результатами непреднамеренного назначения этого препарата беременным женщинам (Andrews E. и соавт., 1988) и плацебо-контролируемого исследования (Stray-Pederson B., 1990), в котором ацикловир применялся по 200 мг 4 раза в сутки в последнюю неделю беременности.

В последние годы возрастает уверенность в безопасности использования ацикловира в поздние сроки беременности, что делает возможным изменить тактику ведения родов у женщин с генитальным герпесом (Абазова Ф.И., Хахалин Л.И., 1995). Применение ацикловира в последние 2 нед перед предполагаемым сроком родов снижало инфицированность ВПГ в 10 раз, предотвращало развитие неонатального герпеса и позволяло в ряде случаев отказаться от родоразрешения путем кесарева сечения.

Химиотерапия (ацикловир и его аналоги) может иметь значение только в лечении первичной инфекции в последние недели беременности или в профилактике у детей, рожденных от матерей с цервикальной инфекцией при родах.

Показания к лечению тяжелых диссеминированных форм герпетической инфекции у беременных и лечению новорожденных ацикловиром абсолютны. Кроме ацикловира, в этих случаях используется пассивная иммунизация. Представлены свидетельства о возможности предотвращения внутриутробной и перинатальной инфекции с помощью гамма-глобулина (Plotkin S., 1981, 1992).

Препараты нормального иммуноглобулина человека для внутривенных вливаний мы применяли для лечения беременных женщин с рецидивирующей формой генитального герпеса, которых относили к группе риска. В III триместре беременности 11 беременным с типичной формой рецидивирующего генитального герпеса и 7 беременным с атипичной формой ВПГ-инфекции, у которых в анамнезе отмечались гибель детей от генерализованной герпетической инфекции, частые спонтанные аборт, неразвивающаяся беременность или имела угроза прерывания настоящей, проводили курс такого лечения (по 25 мл капельно через день 3 раза). В результате у большинства больных исчезла угроза прерывания беременности, улучшилось общее состояние. Непосредственно после курса иммуноглобулинотерапии выявлялась тенденция к увеличению содержания Т-лимфоцитов (с $58,6 \pm 12,7$ до $65,0 \pm 11,4\%$), в основном за счет субпопуляции Т-хелперов (с $35,2 \pm 11,0$ до $45,2 \pm 7,0\%$). Уровень иммуноглобулинов А, М и G практически не изменялся. Исход беременности был благоприятным.

М. Рагг и соавт. (1994) представили интересные экспериментальные данные о защитной роли местного иммунитета слизистой оболочки влагалища мыши, который был значительно угнетен при беременности или введении прогестерона. Преобладание эстрадиола (введение депо-эстрадиола) делало мышей рефрактерными

к инокуляции ВПГ-2, а преобладание прогестерона (введение депо-провера) в момент интравагинальной инокуляции ВПГ-2 способствовало развитию инфекции. Инфекция сопровождалась снижением экспрессии антигенов 2-го класса ГКГС на клетках эпителия, уменьшением содержания CD8⁺-Т-лимфоцитов в эпителии и строме, плазматических клеток и лимфоидных узелков в строме. Показано, что предварительное введение ослабленного ВПГ индуцирует иммунитет, благодаря чему предотвращается последующее вагинальное инфицирование диким типом вируса или существенно угнетается вирусная репликация в эпителии.

Высокий уровень половых гормонов, угнетенный клеточный иммунитет, наличие супрессорных факторов в плазме могут препятствовать естественной противовирусной резистентности при беременности. Гормональные, иммунологические и сосудистые изменения при беременности могут способствовать усиленной репликации вируса (Osborne N., Adelson M., 1990). В последние годы рекомендации по ведению беременных женщин с генитальным герпесом пересматриваются.

Вопрос о способе родоразрешения беременных с генитальным герпесом требует особого внимания, поскольку в преобладающем большинстве случаев герпетическая инфекция передается новорожденному матерью во время родов. Частота внутриутробного инфицирования оценивается как 1 случай на 200 000 родов (Whitley R., Gnapp J., 1992).

Обсуждается необходимость кесарева сечения для всех женщин, у которых имело место симптоматическое или бессимптомное выделение вируса в последние недели беременности. E. Petersen (1990) считает обязательным абдоминальное родоразрешение при определении ВПГ-инфекции в сроки близкие к родам. Некоторые авторы отмечают возможность его проведения даже через 4–6 ч после разрыва оболочек (Main D., Main E., 1984). R. Sweet и R. Gibbs (1990) рекомендуют кесарево сечение беременным, у которых вирус подтвержден лабораторно или имеются активные поражения гениталий незадолго до родов, при условии, если срок после разрыва плодного пузыря не превысил 4 ч. Однако авторы отмечали положительные результаты и при проведении кесарева сечения спустя 6 часов после разрыва плодного пузыря.

Не все врачи-клиницисты придерживаются изложенной выше схемы. Так, D. Jeffries (1991) согласен, что инфицирование ВПГ и 1-го, и 2-го типов представляет серьезную угрозу для новорожденных. Но, как считает автор, трансплацентарное инфицирование в ранние сроки беременности очень редко служит причиной врожденных уродств, поэтому для вмешательств в подобных случаях не может быть никаких оснований. Большинство инфекций у новорожденного

приобретаются от матери во время родов. Тем не менее, по мнению автора, дородовой скрининг вирусной экскреции не представляет какой-либо ценности для предсказания возможности экспозиции с вирусом во время родов, поэтому он не обязателен. Кесарево сечение должно проводиться только женщинам с выраженными герпетическими повреждениями половых органов во время родов. Но даже и при наличии таких повреждений у женщин, имеющих в анамнезе рецидивы возвратного генитального герпеса, риск герпетической инфекции у новорожденного невелик. Наличие герпетических повреждений у матери во время родов служит причиной развития заболевания у новорожденного в 40% случаев, а наличие их после 32 нед гестации — в 10% (Nahmias A. и соавт., 1971).

Итак, в настоящее время разработаны достаточно специфические и чувствительные методы диагностики герпетической инфекции, что, несомненно, важно для выявления ее у беременных женщин. Однако пока они не получили широкого распространения. Такие методы диагностики необходимы для своевременного лечения и выработки тактики ведения родов у женщин с генитальным герпесом.

В вопросе акушерской тактики точки зрения исследователей расходятся. Многие авторы ограничивают показания к кесареву сечению, другие, напротив, расширяют их, поскольку эта операция предотвращает неонатальное заражение ВПГ при прохождении плода по инфицированным родовым путям. В группах наблюдавшихся нами женщин с типичной и атипичной формами течения герпетической инфекции процент операций кесарева сечения, проведенных в связи с ее обострением или выявлением антигенов ВПГ в клетках цервикальной слизи в последние сроки беременности, а также по сумме относительных показаний со стороны плода и матери, был в 2 раза выше, чем в группе, где кесарево сечение проводилось без учета наличия ВПГ-инфекции.

Степень трансмиссии вируса от матери к плоду варьирует в зависимости от стадии болезни у матери. Первичное ВПГ-инфицирование в течение I триместра беременности представляет высочайший риск внутриутробного инфицирования для плода (Brown A. и соавт., 1987). Очень высок риск неонатального заражения герпесом при появлении клинических симптомов впервые в последнем месяце беременности, даже если это не истинно первичная форма инфекции, а первый эпизод рецидивирующего герпеса, который в связи с наличием материнских противогерпетических антител несколько менее опасен. Родоразрешение в этом случае необходимо проводить путем кесарева сечения и, если возможно, до разрыва плодных оболочек во избежание восходящей инфекции. Если кесарево сечение по каким-либо причинам провести невозможно или оно проводится

поздно, после длительного (более 4–6 ч) безводного периода, нужно подумать о возможности применения ацикловира.

Вопрос о способе родоразрешения женщин с рецидивирующей формой генитального герпеса сложен. Риск неонатальной инфекции в этих случаях значительно ниже, чем при первичном заболевании, — не выше 2–5%. Кесарево сечение необходимо, только если активные герпетические повреждения присутствуют в течение последней недели беременности или во время родов. При рождении ребенка через естественные родовые пути необходимо наблюдение за новорожденным с обязательным вирусологическим обследованием с целью выявления ранних симптомов инфекции. Наличие дополнительных факторов риска, таких как преждевременные роды, длительный безводный период, множественные цервиковагинальные очаги поражения, является основанием для назначения химиотерапии.

Известно, что почти в 70% случаев инфицирование новорожденных происходит от матерей с бессимптомным течением генитального герпеса. В некоторых случаях фактором риска служит наличие у партнера в анамнезе рецидивов этого заболевания. Из экономических соображений и ввиду малого прогностического значения рутинные исследования с использованием культуры клеток для выявления ВПГ в III триместре всем беременным проводить не рекомендуется. Считается, что в большинстве случаев для адекватного выбора тактики ведения беременности и родов достаточно тщательного сбора анамнеза у пациентки и ее партнера и клинического обследования родового канала перед родоразрешением (Никонов А.П., 1995).

Акушерская тактика, применяемая в нашем Центре, представлена на рис. 10.

Медицинский персонал должен быть бдительным и постоянно помнить о возможности постнатального инфицирования новорожденного. При необходимости сделать анализы для исключения или редуцирования экскреции вируса окружающими (персонал, посетители), у которых имеются оролабиальные или кожные повреждения, напоминающие герпетические.

Приводим рекомендации по ведению беременности и родов соответственно разработанной нами схеме.

1. Изучение анамнеза беременных или планирующих беременность женщин с целью выявления эпизодов генитального герпеса у самой женщины или ее половых партнеров в прошлом.

2. Клиническое обследование половых органов, выявление подозрительных на герпетическое поражение участков слизистой оболочки или кожи с последующим вирусологическим подтверждением.



Рис. 10. Схема ведения беременных с генитальным герпесом.

3. Наблюдение за течением беременности, состоянием фетоплацентарного комплекса, состоянием иммунной системы беременной. Проведение общеукрепляющей, симптоматической терапии, по показаниям (при существенных изменениях иммунного статуса, угрозе прерывания беременности и др.) — иммуноглобулинотерапии.

4. Определение тактики ведения родов в зависимости от результатов предварительных клинических и вирусологических наблюдений, тщательное клиническое обследование родовых путей и наружных половых органов.

Однако даже при строгом соблюдении всех этих рекомендаций не исключен риск неонатального ВПГ-инфицирования ребенка матерью с бессимптомным генитальным герпесом, первичным или рецидивным, возникшим незадолго до родов. Поэтому с целью профилактики возможного инфицирования ВПГ врачам необходимо проводить просветительную работу среди беременных, разъяснять опасность этой инфекции для новорожденного, рекомендовать применение таких же мер предосторожности, как для предупреждения заражения другими передаваемыми половым путем заболеваниями, особенно в III триместре беременности.

ОСНОВНАЯ ЦИТИРУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Абазова Ф.И., Хазалин Л.Н. // Информ. аналит. бюл. "Заболевания, передаваемые половым путем." - 1995. - № 3. - С. 23.
- Абдумуратова Д.А. Морфогенез и иммунологическая характеристика лимфатических узлов плода человека.: Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1990.
- Аджимамедова Т.С., Черемушкина Л.А., Герасимова Л.П., Рожкова М.В. // Труды 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. - М., 1981. - Т. 166. - Вып. 34. - С. 58.
- Александровский А.В. Клинико-иммунологическая характеристика новорожденных с герпесвирусной инфекцией. Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1996.
- Атаева Г.Б. Особенности течения беременности и родов у женщин с генитальным герпесом. Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1992.
- Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н. Герпес. Этиология, диагностика, лечение. - М., 1986.
- Барышев Б.Б. Эмбриональное развитие небных миндалин. Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1980.
- Белохрицкий Д.В., Карпович Л.Г., Баринский И.Ф. и др. // Вопр. вирусол. - 1987. - № 2. - С. 229.
- Бикбулатов Р.М., Мамедова С.А., Кукашева З.Ш. // Методы исследования в молекулярной, общей и медицинской вирусологии. - М., 1987. - С. 185.
- Борисова А.М., Алексеева А.Б., Саидов М.З. и др. // Иммунология. - 1991. - № 6. - С. 60.
- Брагина Н.К., Студеникин В.М., Нгуен Т.Т. // Педиатрия. - 1989. - Т. 9. - С. 96.
- Букринская А.Г. Вирусология. - М., 1986.
- Бюл. ВОЗ. - 1985. - Т. 63, № 2. - С. 1.
- Ванько Л.В. // Вестн. АМН СССР. - 1986. - № 1. - С. 39.
- Ванько Л.В., Сулейманова Н.С., Разумовская И.Н., Сухих Г.Т. // Бюл. эксп. биол. - 1989. - Т. 107, № 2. - С. 222.
- Ванько Л.В., Тимощук О.А., Николаева М.А. и др. // Бюл. эксп. биол. - 1992. - Т. 113, № 6. - С. 626.
- Ванько Л.В., Сухих Г.Т. // Акуш. и гин. - 1993. - № 4. - С. 9.
- Ванько Л.В., Кудашов Н.И., Шейкар Ч. и др. // Иммунология. - 1996. - № 1. - С. 50.
- Васильева З.Ф., Шабалин В.Н. Иммунологические основы акушерской патологии. - М., 1984.
- Васильева З.Ф., Шляхтенко Т.Н., Анчикова С.И. и др. // Вестн. АМН СССР. - 1987. - № 1 - С. 17.
- Власова М.А., Островская О.В., Львов Н.Д., Никитина А.А. // Вопр. вирусол. - 1991. - № 6. - С. 501.
- Воробьев А.И. (ред.). Руководство по гематологии. - М., 1985.
- Вудайгири Ч. Шейкар. Клинико-иммунологическая характеристика генерализованных (диссеминированных) форм герпетической инфекции у новорожденных. Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1994.
- Говалло В.И. Трансплантация тканей в клинической медицине. - М., 1979.
- Говалло В.И. Иммунология репродукции. - М., 1987.
- Говалло В.И., Сидельникова В.М. // Акуш. и гин. - 1983. - Т. 12. - С. 25.
- Горлина Н.К., Головистиков И.Н., Татаршинов Ю.С., Стенина М.А. // Онтогенез. - 1983. - Т. 14, № 2. - С. 205.
- Гребенюк В.Н., Кузнецов В.П., Рыкова М.П. и др. // Вестн. дерматол. - 1983. - № 10. - С. 15.

- Григорек Х., Имельска Д., Мадалинтски К. и др. // Акуш. и гин. – 1990. – № 1. – С. 38.
- Гулянский Л.Н., Петрунин Д.Д., Федоров Г.Н., Татаринев Ю.С. // Бюл. экспер. биол. – 1987. – Т. 103, № 7. – С. 65.
- Давыдова А.А., Захарова Н.А., Рыбникова М.В., Опарина Н.М. // Труды НИИ эпид., микробиол. и инфекц. болезней. – Алма-Ата, 1988. – Т. 35. – С. 150.
- Иванова Д.С., Негреску И.Я., Сиркис С.И. // Здравоохранение. – 1990. – № 4. – С. 10.
- Иммунологические методы / Ред. Х. Фримель. – М., 1979.
- Иммунологические методы исследований / Ред. И. Лефтковитс, Б. Пернис. – М., 1988.
- Каламкарян А.А., Делекторский В.В., Гребенюк В.Н. и др. // Вестн. дерматол. – 1982. – № 4. – С. 4.
- Кешишян Е.С., Козлова А.Е., Фролова М.И. и др. // Вопр. охр. мат. – 1990. – Т. 35, № 6. – С. 67.
- Кидралиева А.С., Сидельникова В.М., Сутих Г.Т., Ванько Л.В. // Иммунологические аспекты репродуктивного здоровья. – М., 1995. – С. 248.
- Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий – М., 1995.
- Коломиец А.Г., Малевич Ю.К., Коломиец Н.Д. // Акуш. и гин. – 1985. – № 6. – С. 9.
- Коломиец А.Г., Коломиец Н.Д. // Здравоохр. Белоруссии – 1986. – № 11. – С. 60.
- Коломиец А.Г., Малевич Ю.К., Коломиец Н.Д. Многоликий герпес: клинко-патогенетический полиморфизм герпетической инфекции. – Минск, 1988.
- Коломиец А.Г., Вотьяков В.И., Подковырина И.И. и др. // Акуш. и гин. – 1990. – № 5. – С. 68.
- Константинова И.В., Каламкарян А.А., Гребенюк В.Н. и др. // Иммунология. – 1981. – № 2. – С. 36.
- Кудашов Н.И., Озерова О.Е., Ворошилова Т.П., Львов Н.Д. // Акуш. и гин. – 1990. – № 1. – С. 24.
- Кудашов Н.И., Озерова О.Е., Львов Н.Д. и др. // Педиатрия. – 1992. – № 1. – С. 38.
- Кудашов Н.И., Ванько Л.В., Александровский А.В. и др. // Материалы 1 – й Всерос. научно-практ. конференции “Применение полимеразной цепной реакции для диагностики инфекционных заболеваний. Методы лечения.” – Сочи, 1996. – С. 27.
- Кулаков В.И., Ванько Л.В., Гуртовой Б.Л. и др. // Иммунологические аспекты репродуктивного здоровья. – М., 1995. – С. 238.
- Львов Н.Д., Никитина А.А., Свешников П.Г. и др. // Методы исследования в молекулярной, общей и медицинской вирусологии. – М., 1987. – С. 176.
- Малевич Ю.К., Коломиец А.Г., Герасимович Г.И., Коломиец Н.Д. // Акуш. и гин. – 1984. – № 11. – С. 77.
- Малевич Ю.К., Коломиец А.Г. // Здравоохр. Белоруссии. – 1985. – № 9. – С. 19.
- Малевич Ю.К., Коломиец А.Г., Русак О.В., Коломиец Н.Д. // Акуш. и гин. – 1986. – № 10. – С. 69.
- Малевич Ю.К. // Итоги и достижения научных исследований в гинекологии. – М., 1988. – С. 15.
- Малевич Ю.К. // Респ. межвед. сборник научных работ. – Минск, 1989. – С. 115.
- Малыгин А.М. // Цитология. – 1985. – Т. 727, № 10. – С. 1091.
- Мальцева Н.Н., Эбралидзе Л.К., Звонарев А.Ю. // Труды НИИ эпид., микробиол. и инфекц. болезней. – Алма-Ата, – 1988. – Т. 36. – С. 135.

- Марченко Л.А., Сметник В.П., Атаева Г.Б. и др. // Иммунологические аспекты репродуктивного здоровья. – М., 1992. – С. 67.
- Марченко Л.А. Генитальный герпес у женщин вне беременности (клиника, диагностика и лечение). Дис. ... докт. мед. наук. – М., 1997.
- Маслюкова Т.В., Ванько Л.В., Подрез Л.А. и др. // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 1993. – № 5. – С. 6.
- Матвеева Н.К., Разумовская И.Н., Мизалкевич Я. и др. // Акуш. и гин. – 1990. – № 1. – С. 43.
- Мельников В.Р., Кобринский Г.Д., Львов Н.Д. и др. // Вестн. АМН СССР. – 1990. – № 9. – С. 35.
- Мельникова В.Ф., Цинзерлинг А.В., Михайлова Л.Е. и др. // Арх. пат. – 1984. – Т. 46. – Вып. 10. – С. 51.
- Милер И. Иммуитет человеческого плода и новорожденного. – Прага, 1983.
- Назаров Р.О., Бостанджян М.Г., Бижан У.И. // Вопр. охр. мат. – 1985. – № 11. – С. 61.
- Никонов А.П. // Информ. аналит. бюл. "Заболевания, передаваемые половым путем." – 1995. – № 3 – С. 12.
- Новые методы иммуноанализа / Ред. У. П. Коллинз. – М., 1991.
- Петров Р.В., Сотникова Н.Ю., Кривоносов С.К., Бабакова Л.А. // Акуш. и гин. – 1986. – № 10. – С. 63.
- Петров Р.В. Иммунология. – М., 1987.
- Петрунин Д.Д., Грязнова И.М., Петрунина Ю.А., Татаринцев Ю.С. // Акуш. и гин. – 1977. – № 1. – С. 64.
- Петрунин Д.Д., Козляева Г.А., Татаринцев Ю.С. и др. // Акуш. и гин. – 1981. – № 6. – С. 16.
- Петрунин Д.Д., Петрунина Ю.А. // Иммунологические аспекты репродуктивного здоровья. – М., 1995. – С. 214.
- Посисеева Л.В., Городков В.Н., Головкова Н.А. и др. // Акуш. и гин. – 1987. – № 1. – С. 47.
- Пуцнер А.Ф., Козлова В.И. // Вирусные заболевания гениталий. – М., 1977.
- Работникова Е.Л., Хлыстова З.С. // Иммунология. – 1985. – № 4. – С. 80.
- Романова Л.К. // Вестн. АМН СССР. – 1983. – № 11. – С. 44.
- Романова Л.К., Тимощук О.А., Ванько Л.В. и др. // Морфология. – 1992. – Т. 102, № 3. – С. 117.
- Рябчиков О.П. // Бюл. exper. биол. – 1980. – Т. 89, № 5. – С. 626.
- Рябчиков О.П. Становление Т – клеточной системы иммунитета в пренатальном онтогенезе человека. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1983.
- Савельева Г.В., Дживелегова Г.Д., Шалина Р.И. и др. // Гемореология в акушерстве. – М., 1986. – С. 68.
- Савенко В.А. Эмбриональное развитие глоточной миндалины человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1989.
- Самозвалова А.В. Становление Т – лимфоидной системы у новорожденных детей в ранний неонатальный период. Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1987.
- Семенова Т.Б., Посева Т.А., Карпович Л.Г. и др. // Вестн. дерматол. – 1987. – № 6. – С. 43.
- Семенова Т.Б., Красников Д.Г. // Педиатрия. – 1990. – № 10. – С. 88.
- Семенова Т.Б., Красников Д.Г., Судариков А.Р. // Акуш. и гин. – 1990. – № 6. – С. 70.
- Семенова Т.Б., Федоров С.М., Джумиго П.А., Мичурина Е.А. // Вестн. дерматол. – 1991. – № 2. – С. 67.
- Семенова Т.Б. // Информ. аналит. бюл. "Заболевания, передаваемые половым путем." – 1995. – № 3 – С. 8.
- Сидельникова В.М. Спонтанные аборт. – М., 1986.

Сидельникова В.М., Бурлев В.А., Бубнова Н.И. и др. // Акуш. и гин. – 1994. – № 4. – С. 14.

Сидорович И.Г., Новиков В.И. // Проблемы и перспективы современной иммунологии. – Новосибирск, 1988. – С. 133.

Синагатуллина Н.М. Разработка диагностических тест-систем для выявления инфекционных агентов с использованием нерадиоактивных ДНК – зондов. Дис. ... канд. биол. наук. – М., 1992.

Сметник В.П., Марченко Л.А., Давлятова Н.Р., Львов Н.Д. // Акуш. и гин. – 1989. – № 10. – С. 60.

Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – СПб, 1995.

Станиславская В.К., Близняк В.В., Бикбулатов Р.М., Демидова С.А. // Лаб. дело. – 1987. – № 2. – С. 49.

Старцева Н.М. Состояние системы интерлейкинов – 1 и – 2 при физиологической беременности. Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1990.

Сухих Г.Т., Мадалиньски К., Ванько Л.В. и др. // Акуш. и гин. – 1990. – № 1. – С. 40.

Сухих Г.Т., Дадаляян Л.Г., Ванько Л.В. и др. // Акуш. и гин. – 1992. – № 3–7. – С. 30.

Татаринов Ю.С., Масюкевич В.Н. // Бюл. exper. биол. – 1970. – Т. 69. – № 6. – С. 66.

Татаринов Ю.С. // Успехи совр. биол. – 1983. – № 1. – С. 57.

Татаринов Ю.С., Олефиренко Г.А., Петрунин Д.Д. // Успехи сов. биол. – 1985. – № 6. – С. 465.

Тимощук О.А. Становление иммунной системы легкого у плода человека. Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992.

Торубарова Н.А., Кошель И.В., Яцык Г.В. Кроветворение плода и новорожденного. – М., 1993.

Федосеева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук Л.В. и др. Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях. – М., 1993.

Фель В.Я. Нарушение цитодифференцировки при малигнизации и проблема иммунного надзора. – Л., 1977.

Фриденштейн А.Я., Чертков И.Л. Клеточные основы иммунитета. – М., 1969.

Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ. – Новосибирск, 1988. – С. 154.

Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. – М., 1995.

Хайруллин Р.М. Эмбриональный гистогенез крови плода человека и иммуноморфологическая характеристика ее лимфоцитов. Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1989.

Хамоева Ю.А. Функциональное состояние моноцитарного звена иммунной системы при физиологической беременности и гестозе. Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992.

Хлыстова З.С., Малайцев В.В., Богданова И.М., Работникова Е.Л. // Бюл. exper. биол. – 1985. – Т. 100. – № 12. – С. 727.

Хлыстова З.С., Шмелева С.П., Рябчиков О.П. и др. // Тезисы докл. конф. "Гистогенез и регенерация." – М., 1986. – С. 75.

Хлыстова З.С. Становление системы иммуногенеза плода человека. – М., 1987.

Цинзерлинг А.В., Калашикова Е.П. // Арх. пат. – 1979. – № 10. – С. 49.

Цинзерлинг А.В. // Арх. пат. – 1986. – № 9. – С. 7.

Цинзерлинг А.В., Шастина Г.В. // Вопр. охр. мат. – 1988. – № 4. – С. 34.

Чернышов В.П., Теличкун С.В. // Иммунологические аспекты репродукции. – М., 1995. – С. 163.

- Чуич Н.А. // Бюл. экспер. биол. – 1980. – Т. 89. – № 1. – С. 38.
- Шабалов Н.П., Цинзерлинг А.В., Индикова М.Г. и др. // Вопр. охр. мат. – 1984. – № 10. – С. 29.
- Шауш А. // Дерматология и венерология. – Киев, 1988. – Вып. 23 – С. 97.
- Шахламов В.А., Ванько Л.В., Черников В.П., Фукс Б.Б. // Арх. анат. – 1982. – № 12. – С. 82.
- Эбралидзе Л.К., Хамаганова И.В., Мальцева Н.Н. // Вестн. дерматол. – 1990. – № 8. – С. 60.
- Эбралидзе Л.К., Хамаганова И.В., Мальцева Н.Н. // Вестн. дерматол. – 1991. – № 6. – С. 23.
- Abbas K.A., Lichtman A.H., Pober J.S. Cellular and Molecular Immunology. – Philadelphia, 1994.
- Abo T., Miller C.A., Gathland A.L., Balch H.M. // J. Exp. Med. – 1983. – Vol. 157. – P. 273.
- Abo T., Miller C.A., Balch C.M. // Eur. J. Immunol. – 1984. – Vol. 14. – P. 616.
- Aboagye-Matiesen G., Toth F.D., Hager H. et al. // Antiviral Res. – 1993. – Vol. 22. – P. 91.
- Abramson J.S., Mills E.L. // Rev. Infect. Dis. – 1988. – Vol. 10. – P. 326.
- ACOG Technical Bulletin: Perinatal Herpes Simplex Virus Infections. – 1988. – № 122.
- Alexander I., Ashley C.R., Smith K.J. // J. Clin. Pathol. – 1985. – Vol. 38. – P. 554.
- Anderson J.M., Nicholls M.W.N. // Br. Med. J. – 1972. – Vol. 1. – P. 632.
- Andersson U., Bird J., Britton S. // J. Immunol. – 1980. – Vol. 10. – P. 888.
- Andersson U. // Acta Paediatr. Scand. – 1985. – Vol. 74. – P. 568.
- Andrews E.B., Tilson H.H., Hurin B.A.L. et al. // Am. J. Med. – 1988. – Vol. 85. – P. 123.
- Arvin A.M., Hensleigh P.A., Prober C.G. et al. // N. Engl. J. Med. – 1986. – Vol. 315. – P. 796.
- Ashley R.L., Militoni J., Lee F. et al. // J. Clin. Microbiol. – 1988. – Vol. 26. – P. 662.
- Asma G.E.M., Berch R.L., Vossen J.M. // Clin. Exp. Immunol. – 1983. – Vol. 53. – P. 42.
- Athanassakis I., Bleackley R., Paetkau V. et al. // J. Immunol. – 1987. – Vol. 138. – P. 37.
- Athanassakis-Vassiliadis J., Galanopoulos V., Gugoriou M., Pamatheakis Y. // Cell. Immunol. – 1990. – Vol. 128. – P. 438.
- Azad I., Okamura H., Beer A. // Obstet. Gynecol. – 1972. – Vol. 40. – P. 186.
- Azad N., Agrawal L., Emanuel M. – A. // Am. J. Reprod. Immunol. – 1991. – Vol. 26. – P. 160.
- Baker D.A. // Clin. Obstet. Gynecol. – 1983. – Vol. 26. – P. 165.
- Baker D.A., Gonik B., Mitch P.O. // Obstet. Gynecol. – 1989. – Vol. 73. – P. 322.
- Baker D.A. // Clin. Obstet. Gynecol. – 1990. – Vol. 33. – P. 253.
- Baker D.A. // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 1992. – Vol. 4. – P. 676.
- Baley J.E. // Clin. Perinatol. – 1988. – Vol. 15. – P. 755.
- Baley J.E., Schacter B.Z. // J. Immunol. – 1985. – Vol. 134. – P. 3042.
- Baltimore D. // Nature. – 1988. – Vol. 335. – P. 35.
- Beaman K., Hoversland R. // J. Reprod. Fertil. – 1988. – Vol. 82. – P. 691.
- Beaman K.D., Nichols T.C., Kang J.A. et al. // Early Embryo Development, Uterus Preparation and Role of Cytokines in Implantation and Labour. – Lyon, 1994. – P. 89.
- Beer A.E. // J. Reprod. Immunol. – 1983. – Vol. 1. – P. 88.
- Beer A.E., Quebbeman J., Zhu X. // Reproductive Immunology. / Ed. D. Clark and B. Croy. – Amsterdam, 1986. – P. 261.

- Behar E., Carp H., Livnen A., Gazit E.* // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 1991. - Vol. 26. - P. 143.
- Bell S.C., Billington W.D.* // *Immunol. Rev.* - 1983. - Vol. 75. - P. 5.
- Bell S.C., Billington W.D.* // *J. Reprod. Immunol.* - 1986. - Vol. 9. - P. 303.
- Bell S.C., Patel S.R., Hales M.N.* // *J. Reprod. Fertil.* - 1985. - Vol. 74. - P. 261.
- Bellanti J.A., Zeligs B.J., Sordelli D.O.* // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* - 1985. - Vol. 76. - P. 101.
- Ben-Hur T., Rosen-Wolff A., Lamade W. et al.* // *Virology.* - 1988. - Vol. 163. - P. 397.
- Berg E.L., Goldstein L.A., Jutila M.A. et al.* // *Immunol. Rev.* - 1989. - Vol. 108. - P. 5.
- Berland M.* // *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.* - 1991. - Vol. 86. - P. 639.
- Bernstein D.I., Stanberry L.R., Kappels J.C. et al.* // *J. infect. Dis.* - 1988. - Vol. 157. - P. 1178.
- Bernstein D.I.* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 1989. - Vol. 33. - P. 1511.
- Bernstein D.I., Harrison C.J., Jencki L.J. et al.* // *J. Immunol.* - 1991. - Vol. 146. - P. 3571.
- Bertagnoli M., Herrmann S.* // *J. Immunol.* - 1990. - Vol. 145. - P. 1706.
- Beutler B., Cerami A.* // *Nature.* - 1986. - Vol. 320. - P. 584.
- Biondi A., Poli G., Parravicini C.* // *Immunology of the Neonate* / Ed. G. R. Burgio, L. A. Hansson, and A. G. Ugazio. - Berlin, 1987. - P. 59.
- Biron C.A., Welsh R.M.* // *Fed. Proc.* - 1985. - Vol. 44. - P. 1314.
- Biron C.A., Bryon K.S., Sullivan J.L.* // *N. Engl. J. Med.* - 1989. - Vol. 320. - P. 1731.
- Bishop G.A., Marlin S., Schwartz S., Glorioso J.* // *J. Immunol.* - 1984. - Vol. 133. - P. 2206.
- Blacklaws B.A., Nash A.A., Dardy G.* // *J. Gen. Virol.* - 1987. - Vol. 68. - P. 1103.
- Blacklaws B.A., Krishna S., Minson A.C., Nash A.A.* // *Virology.* - 1990. - Vol. 177. - P. 727.
- Blanchier H., Sainte-Croix L., Baleur A. et al.* // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* - 1987. - Vol. 16. - P. 1.
- Blue M.L., Daley J., Levine H., Schlossman S.* // *J. Immunol.* - 1985. - Vol. 134. - P. 2281.
- Boftill M., Janossy G., Janossy M. et al.* // *J. Immunol.* - 1985. - Vol. 134. - P. 1531.
- Bolton A.E., Clough K.J., Stoker R.J.* // *Lancet.* - 1987. - Vol. 14. - P. 593.
- Bonagura V.R., Ma A., McDowell J. et al.* // *Cell. Immunol.* - 1987. - Vol. 108. - P. 356.
- Boner A., Zeligs B., Bellanti J.* // *Infect. Immun.* - 1982. - Vol. 35. - P. 921.
- Botcherby M., Gilchrist C., Bremner J. et al.* // *J. Clin. Pathol.* - 1987. - Vol. 40. - P. 687.
- Boulanger J.C., Gondri J.* // *Gynecologie.* - 1986. - Vol. 37. - P. 32.
- Braakman E., Rotteveel F.T.M., van Bleek G. et al.* // *Immunol. Today.* - 1987. - Vol. 8. - P. 265.
- Braciale T.J., Morrison L.A., Sweetser M.T. et al.* // *Immunol. Rev.* - 1987. - Vol. 98. - P. 95.
- Bravo F., Myers M., Stanberry L.* // *J. Infect. Dis.* - 1994. - Vol. 169. - P. 947.
- Breder C.D.* // *Science.* - 1988. - Vol. 240. - P. 321.
- Breel M. et al.* // *Immunology.* - 1988. - Vol. 63, № 4. - P. 657.
- Breinihg M., Kingsley L., Armstrong J., Freeman D.* // *J. infect. Dis.* - 1990. - Vol. 162. - P. 299.
- Brown A.Z., Vontver L.A., Benedetti J. et al.* // *N. Engl. J. Med.* - 1987. - Vol. 317. - P. 1246.

- Brown A.Z., Baker A.D.* // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* – 1989. – P. 526.
- Brown Z., Benedetti J., Burchett S. et al.* // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324. – P. 1247.
- Bryson Y.J., Dillion M., Lovett M. et al.* // *J. Med.* – 1983. – Vol. 308. – P. 916.
- Bujko M., Sulovic V., Zivanovic V. et al.* // *J. Perinat. Med.* – 1988. – Vol. 163. – P. 193.
- Bukowski J.F., Warner J., Dennert G., Welsh R.* // *J. Exp. Med.* – 1985. – Vol. 161. – P. 40.
- Bulmer J.N., Johnson P.* // *Immunology.* – 1985. – Vol. 55. – P. 35.
- Bulmer J.N., Hollings D., Ritson A.* // *J. Pathol.* – 1987. – Vol. 153. – P. 281.
- Bulmer J.N., Lunny D., Hagin S.* // *Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol.* – 1988. – Vol. 17. – P. 83.
- Burke R., Ashley R., Goldbeck C., Corey L.* // 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – Washington, 1989. – P. 225.
- Burke R.L.* // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 1992. – Vol. 179. – P. 137.
- Burke R., Goldbeck C., Ng P. et al.* // *J. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 170. – P. 1110.
- Butter J., Muraguchi A., Lane H., Fauci A.* // *J. Exp. Med.* – 1983. – Vol. 157. – P. 60.
- Byars N.E., Fraser-Smith E., Pecyk R. et al.* // *Vaccine.* – 1994. – Vol. 12. – P. 200.
- Bykova E.A., Govallo V.I., Andreyeva E.* // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1985. – Vol. 7. – P. 79.
- Cai W., Gu B., Person S.* // *J. Virol.* – 1988. – Vol. 62. – P. 2596.
- Cai W., Scheffer P.A.* // *J. Virol.* – 1992. – Vol. 66. – P. 2904.
- Cantrell D.A., Smith K.A.* // *Science.* – 1984. – Vol. 224. – P. 1312.
- Carswell E.A., Old L.J.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1975. – Vol. 72. – P. 3666.
- Casey M.L., Cox S.M., Beutler B. et al.* // *J. Clin. Invest.* – 1989. – Vol. 83. – P. 430.
- Castilla J.A., Rueda R., Vargas M.L. et al.* // *J. Reprod. Immunol.* – 1989. – Vol. 15. – P. 103.
- Cauda R., Laghi V., Tumbarello M. et al.* // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1989. – Vol. 51. – P. 294.
- Cerami A., Beutler B.* // *Immunol. Today.* – 1988. – Vol. 9. – P. 28.
- Chan W.L., Tizard M.L., Faulkner L.* // *Immunology.* – 1989. – Vol. 68. – P. 9.
- Chaouat G., Kiger N., Wegmann T.* // *J. Reprod. Immunol.* – 1983. – Vol. 1. – P. 389.
- Chaouat G., Kolb J.* // *J. Immunol.* – 1985. – Vol. 135. – P. 215.
- Chaouat G., Kolb J., Kiger N. et al.* // *J. Immunol.* – 1985. – Vol. 134. – P. 1594.
- Chaouat G.* // *J. Reprod. Immunol.* – 1986. – Vol. 1. – P. 134.
- Chaouat G.* // *J. Reprod. Immunol.* – 1987. – Vol. 10. – P. 179.
- Chaouat G.* // *J. Reprod. Immunol.* – 1988. – Vol. 17. – P. 18.
- Chaouat G., Menu E., Assal Meliani A. et al.* // *Early Embryo Development, Uterus Preparation and Role of Cytokines in Implantation and Labour.* – Lyon, 1994. – P. 103.
- Chardonens X., Jeannet M.* // *Tissue Antigens.* – 1980. – Vol. 15. – P. 401.
- Chatterjee S., Johnson P.R., Wong K.K.* // *Science.* – 1992. – Vol. 258. – P. 1485.
- Chiang M.H., Main E.K.* // *Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol.* – 1994. – Vol. 32. – P. 167.
- Chilmonczuk B., Levon M., McDuffi R., Hayward A.* // *J. Immunol.* – 1985. – Vol. 134. – P. 4184.
- Christiansen O.B., Riisom K., Lauritsen J., Grunnet N.* // *Hum. Reprod.* – 1989. – Vol. 4. – P. 160.
- Christiansen O.B., Riisom K., Lauritsen J., Grunnet N.* // *Tissue Antigens.* – 1989. – Vol. 34. – P. 190.

- Chuang T.Y., Su W.P.D., Perry H.O. et al. // Mayo Clin. Proc. - 1983. - Vol. 58 - P. 436.*
- Clark D.A. // Immunol. Lett. - 1985. - Vol 9. - P. 111.*
- Clark D.A., Falbo M., Rowley R.B. et al. // J. Immunol. - 1988. - Vol. 141. - P. 3833.*
- Clark D.A., Brierly J., Banwaff D., Chaouat G. // Cell. Immunol. - 1989. - Vol. 123. - P. 334.*
- Clark D.A., Flanders K., Banwatt D. // J. Immunol. - 1990. - Vol. 144. - P. 3008.*
- Clayton E.W., Wheeler J. // J. Am. Acad. Dermatol. - 1988. - Vol. 18. - P. 163.*
- Cobbold S.P., Jayasuriya A., Nash A. et al. // Nature. - 1984. - Vol. 312. - P. 548.*
- Cocker J., Templeton G., Peel M. et al. // J. Clin. Lab. Immunol. - 1987. - Vol. 22. - P. 85.*
- Cole F.S. // Immunology of the neonate / Ed. G. R. Burgio, L. A. Hanson, A. G. Ugazio. - Berlin, 1987. - P. 76.*
- Coleman R.M., Pereira L., Bailey P.D. et al. // J. Clin. Microbiol. - 1983. - Vol. 18. - P. 287.*
- Collins J., Kao M., Patek P. // J. Immunol. - 1987. - Vol. 138. - № 13. - P. 4180.*
- Collins M., Goodfellow P., Spurr N. et al. // Nature. - 1985. - Vol. 314. - P. 273.*
- Collins M., Owen M. // Biochem. J. - 1985. - Vol. 230. - P. 281.*
- Corey L., Benedetti J., Critchlow C. et al. // Am. J. Med. - 1982. - Vol. 73. - P. 326.*
- Corey L., Adams H.G., Brown Z.A., Holmes K.K. // Ann. Intern. Med. - 1983. - Vol. 96. - P. 958.*
- Corey L., Spear P.N. // N. Engl. J. Med. - 1986. - Vol. 324. - P. 686.*
- Corey L., Stone E.F., Whitley R.J., Mohan K. // Lancet. - 1988. - Vol. 1. - P. 1.*
- Croy B.A., Rossant J., Clark D. // J. Reprod. Fertil. - 1985. - Vol. 74. - P. 429.*
- Csapo A.J., Pulkkinen M.O. // Obstet. Gynecol. Surv. - 1987. - Vol. 110. - P. 69.*
- Cunningham A.L., Turner R.R., Miller A.C. et al. // J. Clin. Invest. - 1985. - Vol. 75. - P. 226.*
- Davies M. // J. Immunol. Methods. - 1986. - Vol. 171. - P. 180.*
- Dayer J.M., Beutler B., Cerami C. // J. Exp. Med. - 1985. - Vol. 162. - P. 2163.*
- Decker T., Lohmann-Matthes M. - L., Gifford G.E. // J. Immunol. - 1987. - Vol. 138. - P. 957.*
- Deggenne D., Canepa S., Lecomte C. et al // Clin. Immunol. Immunopathol. - 1988. - Vol. 48. - P. 187.*
- DePaoli P., Battistin S., Santini G. // Clin. Immunol. Immunopathol. - 1988. - Vol. 48. - P. 290.*
- Desai P.J., Schaffer P.A., Minson A.C. // J. Gen. Virol. - 1988. - Vol. 69. - P. 1147.*
- Devillechabrolle A., Hughes-Dorvi F., Fortier B. et al. // Sex. Transm. Dis. - 1985. - Vol. 122. - P. 40.*
- Docherty J.J., Lohse M.A., Dellarina M.F. // J. Med. Virol. - 1984. - Vol. 13. - P. 163.*
- Dowler K., Veltri R. // J. Med. Virol. - 1984. - Vol. 13. - P. 251.*
- Doymaz M.Z., Rouse B.T. // Curr. Top. Microbiol. Immunol. - 1992. - Vol. 179. - P. 121.*
- Drake B.L., Head J.R. // J. Immunol. - 1989. - Vol. 143. - P. 9.*
- Dubin G., Sokolof E., Frank I., Friedman H.M. // J. Virol. - 1991. - Vol. 65. - P. 7046.*
- Dwyer D., Cunningham A. // Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol. - 1993. - Vol. 7. - P. 75.*
- Eades D.K., Cornelius P., Pekala P.H. // Placenta. - 1988. - Vol. 9. - P. 247.*
- Edwards J.A., Jones D., Evans P., Smith J. // Immunology. - 1985. - Vol. 55. - P. 489.*

- El-Asrar A.M., Geboes K., Missotten L. et al. // Int. Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 14. – P. 233.
- Ellermann-Ericson S., Christensen M.M., Mogensen S.C. // Toxicology.* – 1994. – Vol. 93. – P. 269.
- Ellis S., Palma M., McMichael A. // J. Immunol.* – 1990. – Vol. 144. – P. 731.
- English B.K., Burchett S.K., English J.D. et al. // Pediatr. Res.* – 1988. – Vol. 24. – P. 717.
- Ezekowitz R.A., Simi R., Hill M., Gordon S. // J. Exp. Med.* – 1984. – Vol. 159. – P. 244.
- Faulk W.P., McIntyre J.A. // Transplantation.* – 1981. – Vol. 32. – P. 1.
- Faulk W.P., McIntyre J.A. // Immunol. Rev.* – 1983. – Vol. 75. – P. 139.
- Faulk W.P., McIntyre J.A. // Reproductive Immunology / Ed. D. A. Clark and D. A. Croy. – Amsterdam, 1986. – P. 108.*
- Fischer G.W., Weissman L.E. // Scand. J. Infect Dis. Suppl.* – 1990. – Vol. 73. – P. 17.
- Fleck M., Podlech J., Weise K., Falke D. // Med. Microbiol. Immunol. (Berl.).* – 1994. – Vol. 183. – P. 87.
- Fong T.A.T., Mossman T.R. // J. Immunol.* – 1990. – Vol. 144. – P. 1744.
- Forbes I., Zaleski P., Valente L., Gee D. // Clin. Exp. Immunol.* – 1982. – Vol. 47. – P. 396.
- Frank I., Friedman H.M. // J. Virol.* – 1989. – Vol. 63. – P. 4479.
- Frenkel L., Pineda E., Garratty E. et al. // J. Infect. Dis.* – 1989. – Vol. 159. – P. 845.
- Fuller A.O., Spear P.G. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1987. – Vol. 84. – P. 5454.
- Fung J.C., Shanley J., Tilton R.C. // J. Clin. Microbiol.* – 1985. – Vol. 22. – P. 748.
- Gallina G., Cumbo V., Messina P. et al. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* – 1989. – Vol. 68. – P. 167.
- Garidini M., Kabagawa H., Gathings W., Lawton A. // J. Reprod. Immunol.* – 1981. – Vol. 1. – P. 161.
- Gelinek D.F., Lipsky P.E. // J. Immunol.* – 1987. – Vol. 139. – P. 2970.
- Gerdes J.S., Voder M., Douglas S., Poles R. // Pediatrics.* – 1983. – Vol. 72. – P. 877.
- Gibbs R.S., Amstey M.S., Sweet R.L. et al. // Obstet. Gynecol.* – 1988. – Vol. 71. – P. 779.
- Gibson J., Basten A., Walker K.Z. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1985. – Vol. 82. – P. 5150.
- Girardin E., Berner M., Grau G.E. et al. // Eur. J. Pediatr.* – 1989. – Vol. 148. – P. 644.
- Gnann J.W., Barton N.H., Whitley R.J. // Pharmacotherapy.* – 1983. – Vol. 3. – P. 275.
- Gold D., Ashley R., Solberg G. et al. // J. Infect. Dis.* – 1988. – Vol. 158. – P. 1227.
- Golding B., Muchmore A., Blaes R. // J. Immunol.* – 1984. – Vol. 133. – P. 2966.
- Gompels U., Minson A. // Virology.* – 1986. – Vol. 153. – P. 230.
- Govallo V.I., Bykova E. // Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol.* – 1985. – Vol. 7. – P. 67.
- Govallo V.I. Immunology of Pregnancy and Cancer.* – New York, 1993.
- Greeser I., Tovey M.G., Maury C., Bandu M.T. // J. Exp. Med.* – 1976. – Vol. 144. – P. 1316.
- Gregory C.D., Lee H., Ree G.B. et al. // Clin. Exp. Immunol.* – 1985. – Vol. 62. – P. 121.
- Griffiths-Chu S., Patterson J., Berger C. et al. // Blood.* – 1984. – Vol. 64. – P. 296.
- Greenberg M.S., Friedman H., Cohen S.G. et al. // J. Infect. Dis.* – 1987. – Vol. 156. – P. 280.

- Gupta S., Patwa R., Reilly R. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1976. - Vol. 73. - № 3. - P. 919.
- Gurin du Masgenet B. // Rev. Fr. Gynecol. Obstet. - 1987. - Vol. 82. - P. 651.
- Gurka G., Rocklin R.E. // JAMA. - 1987. - Vol. 258. - P. 2983.
- Hamburger R.N., Asser S.M. // Immunology of the neonate / Ed. G. R. Burgio, L. A. Hansson, A. G. Ugazio. - Berlin, 1987. - P. 153.
- Hammond E., Griffen J., Odell W. // J. Clin. Endocrinol. - 1991. - Vol. 74. - P. 747.
- Hain J., Doshi N., Harger J.H. // Obstet. Gynecol. - 1980. - Vol. 56. - P. 106.
- Hannet E. // Gynak. Prax. - 1984. - Vol. 8. - P. 607.
- Hannet J., Erkeller-Yukset F., Lydyard P. et al. // Immunol. Today - 1992. - Vol. 13. - P. 215.
- Hague K.N. // Early Hum. Dev. - 1992. - Vol. 29. - P. 137.
- Haram K., Markestad T., Haukenes G. // Tidsskr. Nor. Laegeforen. - 1990. - Vol. 20. - P. 225.
- Harger J.H., Pazin G.J., Armstrong J.A. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1983. - Vol. 145. - P. 784.
- Harger J.H., Amortegui A.J., Meyer M.P. et al. // Obstet. and Gynecol. - 1989. - Vol. 73. - P. 367.
- Harger J.H., Guevarra L., Armstrong J.A. // J. Perinatol. - 1990. - Vol. 10. - P. 16.
- Harrison C.J., Waner J.L. // J. Infect. Dis. - 1985. - Vol. 151. - P. 301.
- Hart C.A. // Baillieres Clin. Immunol. Allergy. - 1988. - Vol. 2. - P. 735.
- Hayashi Y., Yoshizumi N.M., Mori R. // J. Med. Sci. Biol. - 1984. - Vol. 37. - P. 35.
- Hayashida I., Nagafushi S., Hayashi Y. et al. // Microbiol. Immunol. - 1982. - Vol. 26. - P. 497.
- Haynes B.F., Martin M.E., Kay H.H., Kurtzberg A. // J. Exp. Med. - 1988. - Vol. 168. - P. 1061.
- Hayward A.R., Kurnick J. // J. Immunol. - 1981. - Vol. 126. - P. 50.
- Hellstrom U., Perimann P., Robertsson E. // Scand. J. Immunol. - 1978. - Vol. 7. - P. 191.
- Hendricks R.L., Tunpey T. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 1990. - Vol. 31. - P. 1929.
- Hensleigh P.A., Glover D.B., Cannon M. // J. Reprod. Med. - 1979. - Vol. 22. - P. 171.
- Hill J., Polgar K., Harlow B., Anderson D. // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1992. - Vol. 166. - P. 1044.
- Ho R.J.Y., Burke R.L., Merigan T.C. // J. Virol. - 1989. - Vol. 63. - P. 2951.
- Hoffman A.A., Hayward A., Kurnick J., Defreitas E. et al. // J. clin. Immunol. - 1981. - Vol. 1. - P. 4.
- Holt P.G., Robinson B.W., Reid M. et al. // Clin. Exp. Immunol. - 1986. - Vol. 66. - P. 188.
- Holt P.G., Kees U.K., Shon-Hegrad M.A. et al. // Immunology. - 1988. - Vol. 64. - P. 649.
- Hsi B.L., Yeh C., Faulk W. // Placenta. - 1982. - Vol. 3. - P. 1.
- Hunt J.S., Fishback J.A. // Am. J. Reprod. Immunol. - 1988. - Vol. 16. - P. 3.
- Hunt J.S., Soares M.J., Lei M.G. et al. // J. Immunol. - 1989. - Vol. 143. - P. 1606.
- Hunt J.S., Hsi B. // Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol. - 1990. - Vol. 23. - P. 57.
- Hunt J.S., Yang Y., Wheaton D. et al. // Am. J. Reprod. Immunol. - 1991. - Vol. 26. - P. 129.
- Hunt J.S. // Curr. Opin. Immunol. - 1992. - Vol. 4. - P. 591.
- Hunt J.S., Chen H. - X., Hu X. - L. et al. // Cytokine. - 1992. - Vol. 4. - P. 341.
- Hunt J.S., Chen H. - X., Hu X. - L., Tabibzadeh S. // Biol. Reprod. - 1992. - Vol. 47. - P. 141.

- Hurne M., Sihvola M.* // *Immunol. Lett.* - 1989. - Vol. 20. - P. 217.
- Hutto C., Arvin A., Jacobs R. et al.* // *J. Pediatr.* - 1987. - Vol. 110. - P. 97.
- Imakawa K., Harbison L.A., Tamura K.* // *Early Embryo Development, Uterus Preparation and Role of Cytokines in Implantation and Labour.* - Lyon, 1994. - P. 67.
- Irahara M., Hasebe H., Kinoshita T. et al.* // *J. Reprod. Immunol.* - 1983. - Vol. 5. - P. 38.
- Itoh K., Shiiba K., Shimuzu Y. et al.* // *J. Immunol.* - 1985. - Vol. 134. - P. 3124.
- Iwatani Y., Amino N., Tachi J. et al.* // *Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol.* - 1988. - Vol. 18. - P. 52.
- Jaattela M., Kuusela P., Saksela E.* // *Lab. Invest.* - 1988. - Vol. 58. - P. 48.
- Janssen O., Kabelitz D.* // *J. Immunol.* - 1988. - Vol. 140. - P. 125.
- Jacob M., Rao P.S.S., Sridharan G., T. Jacob J.* // *Indian J. Med. Res.* - 1989. - P. 4.
- Jacoby D.R., Oldstone M.A.* // *Fed. Proc.* - 1983. - Vol. 42. - № 4. - P. 948.
- Jacoby D.R., Olding L., Oldstone M.A.* // *Adv. Immunol.* - 1984. - Vol. 35. - P. 157.
- Jakobisak M., Singh B., Saidman S. et al.* // *Clin. Invest. Med.* - 1984. - Vol. 7. - P. 123.
- Jeffries D.J.* // *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* - 1991. - Vol. 80. - P. 21.
- Jenkins M., Kohl S.* // *Infect. Dis. Clin. North Am.* - 1992. - Vol. 6. - P. 57.
- Johansson P.J.H., Hallberg T., Ozelius V. - A. et al.* // *J. Virol.* - 1984. - Vol. 50. - P. 796.
- Johnsen S., Olofsson A., Green K., Olding L.* // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 1983. - Vol. 4. - P. 45.
- Johnson R.M., Lancki D.W., Fitch F.W., Spear P.G.* // *J. Immunol.* - 1990. - Vol. 145. - P. 702.
- Johnston R.B., Alterburger R., Atkinson A., Curry R.* // *Pediatrics.* - 1979. - Vol. 64. - P. 781.
- Kahlon J., Lakeman F.D., Ackermann M., Whitley R.J.* // *J. Clin. Microbiol.* - 1986. - P. 725.
- Kahlon J., Whitley R.J.* // *J. Infect. Dis.* - 1988. - Vol. 158. - P. 925.
- Kaplowitz L.G., Baker D., Gelb L. et al.* // *JAMA.* - 1991. - Vol. 265. - P. 1533.
- Kaplowitz L.G. et al.* // *JAMA.* - 1992. - Vol. 265. - P. 747.
- Keller M.A., Kidd R., Leake R., Evereto S.* // *Pediatr. Res.* - 1984. - Vol. 17. - P. 799.
- Kharazmi A., Nielsen H., Bendtzen K.* // *J. Immunol.* - 1988. - Vol. 140. - P. 32.
- Kikutani H., Kimura R., Nakamura H. et al.* // *J. Immunol.* - 1986. - Vol. 136. - P. 4019.
- King N., Drake B., Maxwell L., Rodger J.* // *J. Reprod. Immunol.* 1987. - Vol. 12. - P. 13.
- King A., Balendran N., Wooding P. et al.* // *Dev. Immunol.* - 1991. - Vol. 1. - P. 169.
- King A., Loke Y.W.* // *Immunol. Today.* - 1991. - Vol. 12. - P. 432.
- King A., Jokhi P.P., Gardner L., Loke Y.W.* // *Early Embryo Development, Uterus Preparation and Role of Cytokines in Implantation and Labour.* - Lyon, 1994. - P. 123.
- Kishimoto T.* // *Ann. Rev. Immunol.* - 1985. - Vol. 3. - P. 135.
- Koff W.C., Showalter S.D., Seniff D.A., Hampar B.* // *Infect. Immun.* - 1983. - Vol. 42. - P. 1067.
- Kohl S., Loo L.S.* // *J. Infect. Dis.* - 1984. - Vol. 149. - P. 38.
- Kohl S., Loo L.S., Shmalstieg F.S., Anderson D.C.* // *J. Immunol.* - 1986. - Vol. 137. - P. 1688.
- Kohl S., West M.S., Proger C.G. et al.* // *Pediatr. Res.* - 1988. - Vol. 23. - P. 373A.
- Kohl S.* // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 1989. - Vol. 8. - P. 67.
- Kohl S.* // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 1990. - Vol. 9. - P. 307.

- Kohl S. // *Rev. Infect. Dis.* - 1991. - Vol. 13. - P. 108.
- Kohl S. // *Rev. Infect. Dis.* - 1991. - Suppl. 11. - P. S950.
- Kohl S. // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* - 1992. - Vol. 179. - P. 75.
- Kolb J.P., Chaouat G., Chassoux D. // *J. Immunol.* - 1984. - Vol. 132. - P. 2305.
- Komorovs J.M., Wheeler C.E., Briggman R.A., Caro J. // *Arch. Dermatol.* - 1977. - Vol. 113. - P. 918.
- Konoeda Y., Terasaki P., Wakisaka A. et al. // *Transplantation.* - 1986. - Vol. 41. - P. 253.
- Kovats S., Main E., Librach C. et al. // *Science.* - 1990. - Vol. 248. - P. 220.
- Kroon S. // *Semin. Dermatol.* - 1990. - Vol. 9. - P. 133.
- Kunkel M., Oberender H. // *Zentralbl. Gynakol.* - 1985. - Vol. 107. - P. 1473.
- Lafferty W.E., Brever L.A., Corey L. // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 1984. - Vol. 2. - P. 887.
- Lafferty W.E., Goombs R.W., Benedetti J. et al. // *N. Engl. J. Med.* - 1987. - Vol. 316. - P. 1444.
- Lala P., Parker R., Kearns M. et al. // *Immunological Aspects of the Decidua Response* / Ed. D. Clark and B. Croy. - New York, 1986. - P. 190.
- Lanier L., Le An My, Civin C. // *J. Immunol.* - 1986. - Vol. 136. - P. 4480.
- Lanier L., Le An My, Ding A. et al. // *J. Immunol.* - 1987. - Vol. 138. - P. 2019.
- Lanzavecchia A. // *Nature.* - 1985. - Vol. 314. - P. 537.
- Larsen H.S., Feng M. - F., Horohov D.W. et al. // *J. Virol.* - 1984. - Vol. 50. - P. 56.
- Laskin O. // *Arch. Intern. Med.* - 1984. - Vol. 144. - P. 1241.
- Lata J.A., Tunn R.S., Shepley K.J. et al. // *J. Exp. Med.* - 1992. - Vol. 175. - P. 1027.
- Laurenti F. // *Immunology of the neonate* / Ed. G. R. Burgio, L. A. Hansson, A. G. Ugazio. - Berlin, 1987. - P. 83.
- Lea R.G., Vince G., Flanders K.C. et al. // *Early Embryo Development, Uterus Preparation and Role of Cytokines in Implantation and Labour.* - Lyon, 1994. - P. 115.
- Ledger W.J. // *Clin. Obstet. Gynecol.* - 1979. - Vol. 22. - P. 329.
- Lee F.K., Coleman R.M., Pereira L. et al. // *J. Clin. Microbiol.* - 1985. - Vol. 22. - P. 641.
- Lissauer T., Jeffries D. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* - 1989. - Vol. 96. - P. 1015.
- Ljungman P., Wilczek H., Gahrton G. et al. // *Bone Marrow Transplantation.* - 1986. - Vol. 1. - P. 185.
- Lopez C. // *Immunogenetics.* - 1980. - Vol. 11. - P. 87.
- Lopez C. // *Herpesvirus* / Ed. F. Rapp. - New York, 1984. - P. 1.
- Lopez C., Ryshke R., Bennet M. // *Infect. Immun.* - 1980. - Vol. 28. - P. 1028.
- Lopez C., Arvin A.M., Ashley R. // *The Human Herpesviruses* / Ed. B. R. Roizman and C. Lopez. - New York, 1980. - P. 397.
- Maccario R., Nespoli L., Mingrat G. et al. // *J. Immunol.* - 1983. - Vol. 130. - P. 1129.
- Maccario R., Burgio G.R. // *Immunology of the neonate* / Ed. G. R. Burgio, L. A. Hansson, and A. G. Ugazio. - Berlin, 1987. - P. 120.
- Main D.M., Main E.K. // *High-risk pregnancy and delivery* / Ed. F. Arias. - St. Louis, 1984. - P. 200.
- Macworth-Young C. // *Immunol. Today.* - 1990. - Vol. 11. - P. 60.
- Markgraf R., Von Gaudecher B., Muller-Hermelin M. // *Cell Tissue Res.* - 1982. - Vol. 225. - P. 387.
- Martin S., Moss B., Berman P.W. et al. // *J. Virol.* - 1987. - Vol. 61. - P. 726.
- Martin S., Courtney R.J., Fowler G., Rouse B.T. // *J. Virol.* - 1988. - Vol. 62. - P. 2265.

- Martin S., Xiuzuan Z., Silverstein S.I. et al. // J. Gen. Virol.* - 1990. - Vol. 71. - P. 2391.
- McCracken G.H., Mustafa M.M., Ramilo O. et al. // Pediatr. Infect. Dis. J.* - 1989. - Vol. 8. - P. 155.
- McIntyre J., Faulk W. // Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol.* - 1986. - Vol. 10. - P. 121.
- McKendall R.R. // J. Infect. Dis.* - 1985. - Vol. 151. - P. 464.
- Meiland H.T., Hebjorn S., Andersen S.M. et al. // Acta obstet. gynec. scand.* - 1988. - Vol. 67. - P. 3.
- Mertz G.J., Critchlow C., Benedetti J. et al. // JAMA.* - 1984. - Vol. 252. - P. 1147.
- Mertz G.J., Coombs R., Ashley R. // J. Infect. Dis.* - 1988. - Vol. 157. - P. 1169.
- Mertz G.J., Benedetti J., Ashley R. et al. // Ann. Intern. Med.* - 1992. - Vol. 116. - P. 197.
- Mester J.C., Glorioso J.C., Rouse B.T. // J. Infect. Dis.* - 1991. - Vol. 163. - P. 263.
- Michel F., Bousquet J., Greillior H. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.* - 1980. - Vol. 65. - P. 422.
- Miller A.D. // Blood.* - 1990. - Vol. 16. - P. 271.
- Miller A.D. // Blood.* - 1991. - Vol. 17. - P. 296.
- Miyawaki T., Moriya N., Nagaoki T. et al. // J. Immunol.* - 1981. - Vol. 126. - P. 282.
- Monieck M., Glazier J., Hunninghake G. // Am. Rev. Respir. Dis.* - 1987. - Vol. 135. - P. 72.
- Montgomery B., Lala P.K. // J. Immunol.* - 1983. - Vol. 131. - P. 2348.
- Morahan P.S., Morse S.S. // Virus-Lymphocyte Interactions: Implications for Disease / Ed. M. Proffitt. - New York, 1979. - P. 17.*
- Morito T., Bankhurst A., Williams R. // J. Clin. Invest.* - 1979. - Vol. 64. - P. 990.
- Moroz C., Bessler H., Shaklai A. // Exp. Hematol.* - 1987. - Vol. 15. - P. 285.
- Mowbray J.P., Gibbings C., Liddel H. et al. // Lancet.* - 1985. - Vol. 1. - P. 941.
- Mowbray J.P., Underwood J.L. // Clin. Exp. Immunol.* - 1985. - Vol. 60. - P. 1.
- Nahmias A.J., Josey W.E., Naib Z.M. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1971. - Vol. 110. - P. 825.
- Nahmias A.J., Kayserling H.L., Kerrick C.M. // Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant / Ed. J. C. Remington and J. O. Klein. - Philadelphia, 1983. - P. 638.*
- Nahmias A.J., Kayserling H., Bain R. et al. Proceedings of the 6th International Society for SND Research. - Brighton, 1985.*
- Nahmias A.J., Lee F.K., Beckman-Nahmias S.S. // Scand. J. Infect. Dis.* - 1990. - Vol. 69. - P. 19.
- Nakao M., Hazama M., Mawumi-Aono A. et al. // J. Infect. Dis.* - 1994. - Vol. 169. - P. 787.
- Naib Z.M. // Diagn. Cytopathol.* - 1989. - Vol. 5. - P. 355.
- Nair M.P.N., Schwartz S.A., Menon M. // Cell. Immunol.* - 1985. - Vol. 94. - P. 159.
- Nash A.A., Jayasuriya A., Phelan J. et al. // J. Gen. Virol.* - 1987. - Vol. 68. - P. 825.
- Nathan C.F., Murray H., Wiebe M., Rubin B. // J. Exp. Med.* - 1983. - Vol. 158. - P. 670.
- Nawroth P.P., Handley D.A., Esmon C.T. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1986. - Vol. 83. - P. 3460.
- Nelson D. // Immunology of the neonate / Ed. G. R. Burgio, L. A. Hansson, and A. G. Ugazio. - Berlin, 1987. - P. 101.*
- Neppert J.G., Mueller-Eckhardt G., Neumeyer H. et al. // J. Reprod. Immunol.* - 1989. - Vol. 15. - P. 159.

- Nerurkar L.S., Jensen L.P., McCallum P., Sever J.L.* // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 1988. – Vol. 43. – P. 132.
- Nissen M., Claesson M.* // *J. Immunol.* – 1987. – Vol. 139. – P. 1022.
- Odell W., Griffin J.* // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 317. – P. 1988.
- Ohmann H.B., Babiuk L.A.S.* // *J. Infect. Dis.* – 1985. – Vol. 151. – P. 937.
- Old L.J.* // *Science.* – 1985. – Vol. 230. – P. 630.
- Oldstone M.B.A.* // *J. Infect. Dis.* – 1989. – Vol. 159. – P. 384.
- Oppenheim J.J., Kovacs E.J., Matsushima K. et al.* // *Agents Actions.* – 1989. – Vol. 26. – P. 134.
- Osborne N.G., Adelson M.D.* // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1990. – Vol. 33. – P. 801.
- Ottenhoff T.H.M., Mutis T.* // *J. Exp. Med.* – 1990. – Vol. 171. – P. 2011.
- Overall J.C., Whitley R.J., Yeager A.S.* // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1984. – Vol. 3. – P. 193.
- Overall J.C.* // *Pediatr. Ann.* – 1994. – Vol. 23. – P. 131.
- Oxelius V.A., Svenningsen N.W.* // *Acta Paediatr. Scand.* – 1984. – Vol. 73. – P. 626.
- Parr M., Kepple L., McDermott M. et al.* // *Lab. Invest.* – 1994. – Vol. 70. – P. 369.
- Pass R.F., Long W.K., Whitley R.S. et al.* // *J. Infect. Dis.* – 1978. – Vol. 137. – P. 556.
- Pass R.F., Whitley R.S., Whelchel J.D. et al.* // *J. Infect. Dis.* – 1979. – Vol. 140. – P. 487.
- Peacock J.E., Sarubbi F.A.* // *Obstet. Gynecol.* – 1983. – Vol. 61. – P. 8.
- Pelton B.K., Imrie B., Denman A.* // *Immunology.* – 1977. – Vol. 32. – P. 803.
- Perussia B.* // *Curr. Opin. Immunol.* – 1991. – Vol. 3. – P. 49.
- Petersen E.E.* // *Gynakologe.* – 1990. – Vol. 23. – P. 2.
- Picker L.J., Terstappen L.W.M., Rott L.S. et al.* // *J. Immunol.* – 1990. – Vol. 145. – P. 3247.
- Pitzalis C., Kingsley G., Haskard D., Panayi G.* // *Eur. J. Immunol.* – 1988. – Vol. 18. – P. 1397.
- Plesch B.E.C.* // *Adv. exp. Med. Biol.* – 1982. – Vol. 149. – P. 491.
- Plotkin S.A.* // *JAMA.* – 1992. – Vol. 267. – P. 1469.
- Pockley A.G., Bolton A.E.* // *Clin. Exp. Immunol.* – 1989. – Vol. 77. – P. 252.
- Pollard J.W.* // *Curr. Opin. Immunol.* – 1991. – Vol. 3. – P. 772.
- Power D.A., Catto G., Mason R.* // *Lancet.* – 1983. – Vol. 2. – P. 701.
- Prager D., Webber M., Herman-Boner V.* // *Semin. Reprod. Immunol.* – 1992. – Vol. 10. – P. 83.
- Prober C.G., Sullender W.M., Yasukawa L.L. et al.* // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 316. – P. 240.
- Prober C.G., Hensleigh P.A., Bougher F.D. et al.* // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 318. – P. 887.
- Prober C.G., Arvin A.M.* // *Curr. Top. Clin. Infect. Dis.* – 1989. – Vol. 10. – P. 1.
- Prober C.G., Corey L., Brown Z.A.* // *Clin. Infect. Dis.* – 1992. – Vol. 15. – P. 1031.
- Prymowicz D., Moore R.N., Rouse B.T.* // *J. Immunol.* – 1985. – Vol. 134. – P. 2683.
- Qadri S.M.N., Qadri S.G.M., Khan G.Y. et al.* // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 1988. – Vol. 11. – P. 145.
- Rawls W.D.* // *Herpes Simplex Virus in Virology* / Ed. B. Fields. – 1985. – P. 527.
- Redfield R., Birz D., Ketter N. et al.* // *Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 327. – P. 1677.
- Redline R.W., Lu C.Y.* // *Lab. Invest.* – 1989. – Vol. 61. – P. 27.
- Redman C.W.G.* // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1983. – Vol. 3. – P. 175.
- Reeves W.C., Corey L., Adams H. et al.* // *N. Engl. J. Med.* – 1981. – Vol. 305. – P. 315.
- Reikwam T.M., Rud T., Scang V.* // *Zentralbl. Gynakol.* – 1981. – Vol. 103. – P. 1473.

- Reinherz E.L., Schlossman S.F.* // *Cell.* - 1980. - Vol. 19. - P. 821.
- Reinolds E.O.R., Strang L.B.* // *Br. Med. Bull.* - 1966. - Vol. 22. - P. 79.
- Relier J.P.* // *Rev. Pediatr.* - 1981. - Vol. 178. - P. 445.
- Ren S. - G., Braunstein G.D.* // *J. Clin. Invest.* - 1991. - Vol. 87. - P. 326.
- Ribbing S., Hoversland R., Beaman K.* // *J. Reprod. Immunol.* - 1988. - Vol. 14. - P. 83.
- Rinaldo C.R.* // *Ann. Rev. Med.* - 1990. - Vol. 41. - P. 331.
- Ringer G., Strauss J.* // *Endocr. Rev.* - 1990. - Vol. 11. - P. 105.
- Ritson A., Bulmer J.N.* // *Clin. Exp. Immunol.* - 1989. - Vol. 77. - P. 263.
- Rock J.A., Zacr H.A.* // *Fertil. Steril.* - 1983. - Vol. 39. - P. 123.
- Rocklin R.E., Kitzmiller J., Garovoy M.* // *Clin. Immunol. Immunopathol.* - 1982. - Vol. 22. - P. 305.
- Roizman B., Norrild B., Chan C., Pereira L.* // *Virology.* - 1984. - Vol. 133. - P. 242.
- Romero R., Emanian M., Wan M. et al.* // *Obstet. Gynecol.* - 1987. - Vol. 70. - P. 849.
- Romero R., Manogue K.R., Mitchell M.D. et al.* // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1989. - Vol. 161 - P. 336.
- Rooney J.F., Felsler J.M., Ostrove J.M. et al.* // *N. Engl. J. Med.* - 1986. - Vol. 314 - P. 1561.
- Rosen H., Gordon S.* // *Eur. J. Immunol.* - 1990. - Vol. 20. - P. 1251.
- Rosenthal P., Rimm I.J., Umiel T. et al.* // *J. Immunol.* - 1983. - Vol. 131. - P. 323.
- Roux-Lombard P., Cruchaud A., Dayer J.M.* // *Cell. Immunol.* - 1986. - Vol. 97. - P. 286.
- Rubin L.A., Anderson S.L., Sullivan S.A. et al.* // *J. Exp. Med.* - 1985. - Vol. 162. - P. 1099.
- Ruddle N.H.* // *Immunol. Today.* - 1987. - Vol. 8. - P. 129.
- Ruddle N.H., McGrath K., James T., Schmid D.S.* *Membrane-mediated cytotoxicity* / Ed. B. Bonavida, R. J. Collier. - New York, 1987.
- de Ruiter A., Thin R.* // *Drugs.* - 1994. - Vol. 47. - P. 297.
- Safrin S., Crumpacker C., Chatis P. et al.* // *N. Engl. J. Med.* - 1991. - Vol. 325. - P. 551.
- Saito S., Fujii M., Saito M. et al.* // *J. Reprod. Immunol.* - 1989. - Vol. 16. - P. 31.
- Saito S., Kasahara T., Sakakura S. et al.* // *J. Reprod. Immunol.* - 1994. - Vol. 27. - P. 161.
- Saksela E., Jaattela M.* // *Int. J. Dev. Biol.* - 1989. - Vol. 1. - P. 173.
- Saller B., Clark R., Spoitl G. et al.* // *Clin. Chem.* - 1990. - Vol. 36. - P. 234.
- Salmi T., Taina E., Gronroos M.* // *Ann. Chir. Gynaecol.* - 1987. - Suppl. 202. - P. 97.
- Samarai A.M., Shareef A.A., Kinghorn G.R., Potter C.W.* // *Genitourin Med.* - 1989. - Vol. 65. - P. 39.
- Sasaki U., Koiso I., Fukarawa K. et al.* // *Acta Haematol.* - 1984. - Vol. 47. - P. 695.
- Scher J., Bottone E., Desmond E., Simons W.* // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1982. - Vol. 144. - P. 906.
- Schlossman S., Meuer S., Acuto O. et al.* // *Progress in Immunol.: Vol. Academic. (Tokyo).* - 1983. - P. 1069.
- Schmid D.S.* // *J. Immunol.* - 1988. - Vol. 140. - P. 3610.
- Schmid D.S., Rouse B.T.* // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* - 1992. - Vol. 179. - P. 57.
- Schultz R.M., Kleinschmidt W.L.* // *Nature.* - 1983. - Vol. 305. - P. 239.
- Scott T.F.* // *Int. J. Dermatol.* - 1986. - Vol. 25. - P. 63.
- Sethi K.K.* // *J. Gen. Virol.* - 1983. - Vol. 64. - P. 443.

- Sheridan J.F., Aurelian L.* // *Diagn. Immunol.* - 1983. - Vol. 1. - P. 245.
- Sheridan J.F., Beck M., Smith C.C., Aurelian L.* // *J. Immunol.* - 1987. - Vol. 138. - P. 1234.
- Simecka J.W., Davis J.K., Cassell G.H.* // *Immunology.* - 1986. - Vol. 57. - P. 93.
- Simmons A., Nash A.A.* // *J. Virol.* - 1985. - Vol. 53. - P. 944.
- Simmons A., Tscharke D., Speck P.* // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* - 1992. - Vol. 179. - P. 32.
- Simon C.* // *Early Embryo Development, Uterus Preparation and Role of Cytokines in Implantation and Labour.* - Lyon, 1994. - P. 73.
- Sit M.F., Tenney D.J., Rothstein J.L., Morahan P.S.* // *J. Gen. Virol.* - 1988. - Vol. 69. - P. 1999.
- Smith G., Chappell F.* // *Immunology.* - 1984. - Vol. 52. - P. 49.
- Snyderman D.R.* // *Rev. Infect. Dis.* - 1990. - Vol. 12. - P. S839.
- Sorokin S.P., Hoyt R.F.* // *Anat. Rec.* - 1987. - Vol. 217. - P. 35.
- Spencer V.O. et al.* // *Gut.* - 1985. - Vol. 26. - P. 672.
- Spencer V.O., Dillon S.B.* // *Clin. Exp. Immunol.* - 1986. - Vol. 66. - P. 554.
- Spruance S.L.* // *J. Clin. Microbiol.* - 1984. - Vol. 19. - P. 675.
- Stagno S., Whitley R.J.* // *N. Engl. J. Med.* - 1985. - Vol. 313. - P. 1273.
- Stanberry L.R.* // *J. Virol.* - 1985. - Vol. 55. - P. 322.
- Stanberry L.R., Kern E.R., Richards J.T., Overall J.C.* // *Intervirol.* - 1985. - Vol. 24. - P. 226.
- Stanberry L., Bernstein D., Myers M.G.* // *Antiviral. Res.* - 1986. - Vol. 6. - P. 96.
- Stanberry L.R., Burke R.L., Myers M.G.* // *J. Infect. Dis.* - 1988. - Vol. 157. - P. 156.
- Stanberry L., Harrison C., Bernstein D. et al.* // *Antiviral. Res.* - 1989. - Vol. 11. - P. 203.
- Stanberry L., Harrison C., Bravo F.J. et al.* // *Antiviral. Res.* - 1990. - Vol. 13. - P. 227.
- Stanberry L.R.* // *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* - 1991. - Vol. 2. - P. 178.
- Stanberry L.R.* // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* - 1992. - Vol. 179. - P. 3.
- Stanberry L.* // *J. Acquired Deficiency Syndromes.* - 1994. - Vol. 7. - P. 1.
- Stanton G.J., Jordan C., Hart A. et al.* // *Microb. Pathog.* - 1987. - Vol. 3. - P. 179.
- Starkey P.M., Sargent I., Redman C.* // *Immunology.* - 1988. - Vol. 65. - P. 129.
- Stenzel-Poore M.P., Hallik L.M., Fedrick J.L. et al.* // *Sex. Transm. Dis.* - 1987. - Vol. 14. - P. 17.
- Stevens J.G.* // *Microbiol. Rev.* - 1989. - Vol. 53. - P. 318.
- Stites D.P., Carr M.C., Fudenberg H.H.* // *Cell. Immunol.* - 1974. - Vol. 2. - P. 257.
- Stites D.P., Galdwell J., Carr M., Fudenberg H.* // *Clin. Immunol. Immunopathol.* - 1975. - Vol. 4. - P. 519.
- Stone K.M., Brooks C.A., Guinan M.E., Russel E.* // *Sex. Transm. Dis.* - 1989. - Vol. 16. - P. 152.
- Stone K.M., Whittington W.L.* // *Rev. Infect. Dis.* - 1990. - Vol. 6. - P. 610.
- Strand A., Vahlne A. et al.* // *Scand. J. Infect. Dis.* - 1986. - Vol. 18. - P. 195.
- Strauss R.G., Snijder E.L.* // *Pediatr. Res.* - 1984. - Vol. 18. - P. 63.
- Stray-Pederson B., Stray-Pederson S.* // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1984. - Vol. 148. - P. 140.
- Stray-Pederson B.* // *Lancet.* - 1990. - Vol. 336. - P. 756.
- Sukhikh G.T., Adamyan L.V., Suleymanova N.S. et al.* // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* - 1994. - Vol. 46. - P. 114.
- Sullender W.M., Miller J.L., Yasukawa L.L. et al.* // *J. Infect. Dis.* - 1987. - Vol. 155. - P. 28.
- Sullender W.M., Yasukawa L.L., Schwartz M. et al.* // *J. Infect. Dis.* - 1988. - Vol. 157. - P. 164.

- Sullivan-Bolyai J., Hull H.F., Wilson C., Corey L.* // JAMA. - 1983. - Vol. 250. - P. 3059.
- Sundaram S.P., Samantaray K., Prakash J.C.* // Indian J. Med. Res. - 1981. - Vol. 73. - P. 475.
- Sunderland C.A., Redman C., Stirrat G.* // J. Immunol. - 1981. - Vol. 127. - P. 2614.
- Sunderland C., Naiem M., Mason D. et al.* // J. Reprod. Immunol. - 1981. - Vol. 3. - P. 323.
- Sweet R.L., Gibbs R.S.* // Infectious Diseases of Female Genital Tract / Ed. R. L. Sweet and R. S. Gibbs. - Baltimore, 1990. - P. 145.
- Szekeress-Bartho J., Autran B., Debre P.* // Coll. Soc. Fr. Etudes Fertil. - 1988. - Vol. 26. - P. 341.
- Szekeress-Bartho J., Varga P., Pasca A.* // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1986. - Vol. 155. - P. 108.
- Szekeress-Bartho J., Varga P., Pejtsik B.* // J. Reprod. Immunol. - 1989. - Vol. 16. - P. 19.
- Tabibzadeh S.* // Endocr. Rev. - 1991. - Vol. 12. - P. 272.
- Tarkhanen J., Saksela E.* // Scand. J. Immunol. - 1982. - Vol. 15. - P. 149.
- Taylor D.D., Black P.H.* // Am. J. Zool. - 1986. - Vol. 26. - P. 511.
- Taylor S., Bryson V.* // J. Immunol. - 1985. - Vol. 134. - P. 1493.
- Taylor P.V.* // Bailliere's Clin. Immunol. Allergy. - 1988. - Vol. 2. - P. 681.
- Thin R.* // Int. J. STD and AIDS. - 1991. - Vol. 2. - P. 313.
- Thomas R., Lynch D.* // Arch. Dis. Child. - 1983. - Vol. 58. - P. 34.
- Thomas V., Rogozinski L., Irigoyen O. et al.* // J. Exp. Med. - 1981. - Vol. 154. - P. 459.
- Tite J.P., Janeway C.A.* // Eur. J. Immunol. - 1984. - Vol. 14. - P. 878.
- Toder V., Nebel L., Elrad H.* // J. Clin. Lab. Immunol. - 1984. - Vol. 14. - P. 129.
- Toder V., Nebel L., Gleicher N.* // J. Clin. Lab. Immunol. - 1984. - Vol. 14. - P. 123.
- Toder V., Shomer B.* // Immunol. Allergy Clin. North Amer. - 1990. - Vol. 10. - P. 65.
- Toivanen P., Ukcila J., Leino A. et al.* // Immunol. Rev. - 1981. - Vol. 57. - P. 89.
- Torpey D.J., Lindsley M.D., Rinaldo C.R.* // J. Immunol. - 1989. - Vol. 142. - P. 1325.
- Tosato G., Magrath J., Koski J. et al.* // J. Clin. Invest. - 1980. - Vol. 66. - P. 383.
- Townsend J.J., Collins P.K.* // J. Neuropathol. Exp. Neurol. - 1986. - Vol. 45. - P. 419.
- Uligh T.R., del Castiello J., Keys M., Granger G.A.* // Am. J. Pathol. - 1987. - Vol. 128. - P. 5.
- Unander A.M., Norberg R., Aefors L. et al.* // Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol. - 1991. - Vol. 26. - P. 32.
- Vagel S., Casper R., Powell W. et al.* // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1989. - Vol. 160. - P. 938.
- Van der Brugge-Gamelkoorn G.J., Dukstra C.D., Sminia T.* // Immunobiology. - 1985. - Vol. 169. - P. 553.
- Van Strijp J.A.G., Van Kessel K.P.M., Van der Tol M.E., Verhoef J.* // Arch. Virol. - 1989. - Vol. 104. - P. 287.
- Van Strijp J.A.G., Van Kessel K.P.M., Van der Tol M.E., Verhoef J.* // J. Clin. Invest. - 1989. - Vol. 84. - P. 107.
- Van Strijp J.A.G., Van Kessel K.P.M., Van der Tol M.E. et al.* // J. Gen. Virol. - 1990. - Vol. 71. - P. 1205.
- Van Tol M.L.D., Ziljsha J., Thomas C. et al.* // J. Immunol. - 1984. - Vol. 134. - P. 1902.

- Vestey J.P., Norval M., Howie S. et al. // Clin. Exp. Immunol.* - 1989. - Vol. 77. - P. 384.
- Vince G., Shorter S., Starkey P. et al. // Clin. Exp. Immunol.* - 1992. - Vol. 88. - P. 174.
- Virag I., Schechter E., Elgat M. et al. // Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol.* - 1986. - Vol. 12. - P. 7.
- Virelizier J.L. // Presse Med.* - 1984. - Vol. 13. - P. 485.
- Virelizier J.L., Perez N., Arenzana-Seisdedos F., Devos R. // Eur. J. Immunol.* - 1984. - Vol. 14. - P. 106.
- Vittiello A., Maccario R., Montagna D. et al. // Cell. Immunol.* - 1984. - Vol. 85. - P. 252.
- Voigt H.J., Steib L. // J. Reprod. Immunol.* - 1989. - Vol. 15. - P. 83.
- Wade J.C., Day L.M., Crowley J.J., Meyers J.D. // J. Infect. Dis.* - 1984. - Vol. 149. - P. 750.
- Waites G.T., James R.F.L., Bell S.C. // J. Endocrinol.* - 1989. - Vol. 120. - P. 351.
- Wakasugi N., Virelizier J., Arenzana-Seisdedos F. // J. Immunol.* - 1985. - Vol. 134. - P. 172.
- Waksman B.H. // Prog. Allergy.* - 1981. - Vol. 29. - P. 145.
- Wald A., Benedetti J., Davis G. et al. // Antimicrob. Agents Chemother.* - 1994. - P. 174.
- Waldmann T., Goldman C., Robb R. et al. // J. exp. Med.* - 1984. - Vol. 160. - P. 1450.
- Wang B., Ugen D., Srikantan V. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1993. - Vol. 90. - P. 4156.
- Warner N.L. // Cancer Detect. Prev.* - 1987. - Suppl. 1. - P. 515.
- Weatherstone K.B., Rich E.A. // Pediatr. Res.* - 1989. - Vol. 25. - P. 342.
- Wegmann T.G., Raghupathy R., Gambell P. et al. // J. Reprod. Immunol.* - 1983. - Vol. 1. - P. 9.
- Wegmann T.G. // Ann. Inst. Pasteur. Immunol.* - 1984. - Vol. 135. - P. 309.
- Wegmann T.G. // Uterine and embryonic Factors in early Pregnancy / Ed. J. F. Strauss and C. R. Lyttle. - New York, 1991. - P. 87.*
- Wegmann T.G. // Immunology.* - 1988. - Vol. 17. - P. 297.
- Wei X., Orr H. // Hum. Immunol.* - 1990. - Vol. 29. - P. 131.
- Weinstein D.L., Walker D.G., Akiama H., McGeer P.L. // J. Neurosci. Res.* - 1990. - Vol. 26. - P. 55.
- Weintraub B.C., Jackson M.R., Hedrick S.M. // J. Immunol.* - 1994. - Vol. 153. - P. 3051.
- Welsh R.M., Vargas-Cortes M. The Natural Immune System / Ed. C. E. Lewis and J. O. Gee. - Oxford, 1991.*
- Werneburg B., Tongio M., Mayers S. // Vox Sang.* - 1984. - Vol. 46. - P. 107.
- Wertheim R.A., Brooks B.J., Rodriguez F.H. // Obstet. Gynecol.* - 1983. - Vol. 62. - P. 38.
- Wheeler C. // J. Invest. Dermatol.* - 1975. - Vol. 65. - P. 341.
- Whitby A.J., Blyth W.A., Hill T.J. // Arch. Virol.* - 1987. - Vol. 97. - P. 137.
- Whitley R.J., Hutto C. // Pediatr. Rev.* - 1985. - Vol. 7. - P. 119.
- Whitley R.J. // Clin. Perinatol.* - 1988. - Vol. 15. - P. 903.
- Whitley R.J., Corey L., Arvin A. et al. // Powell NIAID Collaborative Antiviral Study Group: Changing Presentation of Herpes Simplex Virus Infection in Neonates. - 1988. - Vol. 158. - P. 109.*
- Whitley R.J., Gnann J.W. // N. Engl. J. Med.* - 1992. - Vol. 327. - P. 782.
- Whitley R.J. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1994. - Vol. 91. - P. 2441.
- Willey D.E., Cantin E.M., Hill L.R. et al. // J. Infect. Dis.* - 1988. - Vol. 158. - P. 1382.

- Wilson M., Rosen F., Schlossman S., Reiner E.* // Clin. Immunol. Immunother. - 1985. - Vol. 37. - P. 1.
- Wilson C.B., Westall J., Johnston L. et al.* // J. Clin. Invest. - 1986. - Vol. 77. - P. 860.
- Wilson C.B., Lewis D.B., English B.K.* // Adv. Exp. Med. Biol. - 1991. - Vol. 310. - P. 17.
- Wilson C.B., Penix L., Weaver W.M. et al.* // Am. J. Reprod. Immunol. - 1992. - Vol. 28. - P. 132.
- Winston D.J., How G., Lin C.H. et al.* // Ann. Intern. Med. - 1987. - Vol. 106. - P. 12.
- Witkin S.S., Liu H.C., Davis O.K., Rosenwaks Z.* // J. Reprod. Immunol. - 1991. - Vol. 19. - P. 85.
- Witkin S.S., McGregor J.A.* // Clin. Obstet. Gynecol. - 1991. - Vol. 34. - P. 112.
- Woda B.A., McFadden M.L., Welsh R.M., Bain K.M.* // J. Immunol. - 1984. - Vol. 32. - P. 2183.
- Wong G.H.W., Bartlett P.F., Clark-Lewis I. et al.* // Nature. - 1984. - Vol. 310. - P. 688.
- Wong K.K., Chatterjee S.* // Curr. Top. Microbiol. Immunol. - 1992. - Vol. 179. - P. 159.
- Woolley P.D., Bowman C.A., Hicks D.A., Kinghorn G.R.* // Br. Med. J. [Clin. Res.] - 1988. - Vol. 296. - P. 1642.
- Wu L.-X., Anaraki F., Morahan P.S., Leary K.* // J. Leukoc. Biol. - 1990. - Vol. 48. - P. 229.
- Wu L.-X., Morahan P.S.* // Curr. Top. Microbiol. Immunol. - 1992. - Vol. 179. - P. 89.
- WuDunn D., Spear H.G.* // J. Virol. - 1989. - Vol. 63. - P. 52.
- Wybran J., Carr M.C., Fudenberg H.H.* // J. Clin. Invest. - 1972. - Vol. 5. - P. 2537.
- Yamada O., Yu M., Yee J.K. et al.* // Gene Ther. - 1994. Vol. 1. - P. 38.
- Yasukawa M., Zarling J.M.* // J. Immunol. - 1984. - Vol. 133. - P. 2736.
- Yasukawa M., Inatsuki A., Kobayashi Y.* // J. Immunol. - 1989. - Vol. 143. - P. 2051.
- Yeager A.S., Arvin A.M., Urbani L.J., Kemp J.A.* // Infect. Immun. - 1980. - Vol. 29. - P. 523.
- Yee K.T.* // Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol. - 1989. - Vol. 21. - P. 132.
- Yelavarthi K.K., Fishback J.L., Hunt J.S.* // J. Immunol. - 1991. - Vol. 146. - P. 2847.
- Yeun B.H., Moon Y., Shin D.* // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1986. - Vol. 154. - P. 336.
- Young E.J., Killam A.P., Greene J.F.* // J. Am. Med. Assoc. - 1976. - Vol. 235. - P. 2731.
- Yu M., Poeschla E., Wong-Staal F.* // Gene Ther. - 1994. - Vol. 1. - P. 13.
- Zallinger G., Mannhalter J., Eibl M.* // Clin. Immunol. Immunopathol. - 1983. - Vol. 28. - P. 405.
- Zeligs B.Y., Nerurkar L., Bellanti J.* // Infect. Immun. - 1984. - Vol. 44. - P. 379.
- Zuckermann F.A., Head J.R.* // J. Immunol. - 1987. - Vol. 139. - P. 2856.

Ацикловир — Акри (Ацикловир)

Фармакологические свойства: противовирусный препарат, проявляет активность в отношении вирусов простого герпеса (Herpes simplex типов 1 и 2) и вирусов опоясывающего лишая (Varicella zoster).

Показания к применению: инфекции кожи и слизистых, вызванные вирусом простого герпеса, включая первичный и рецидивирующий генитальный герпес; профилактика инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса у больных с нарушениями иммунной системы; первичные и рецидивирующие инфекции, вызванные вирусом опоясывающего лишая у больных без нарушения иммунитета.

Способ применения и дозы: для лечения инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса, назначают по 0,2 г (1 таб.) 5 раз в день (каждые 4 часа, ночью препарат не принимают). Для профилактики принимают по 0,2 г (1 таб. 4 раза в день каждые 6 часов). Больным с высокой степенью поражения иммунной системы или с подавленной всасывающей функцией кишечника дозу увеличивают до 0,4 г (2 таб.) 4 раза в день. Для лечения инфекций, вызванных вирусом опоясывающего лишая, больным с нормальным иммунитетом назначают по 0,8 г (4 таб.) 5 раз в день (каждые 4 часа, ночью препарат не принимают). У больных с нарушением функции почек (если клиренс креатинина меньше чем 10 мл/мин) доза приема внутрь уменьшается на 0,2 г каждые 12 часов. При назначении препарата пожилым пациентам следует контролировать уровень клиренса креатинина. Продолжительность лечения составляет 5 дней, прием препарата при лечении инфекции, вызванной вирусом опоясывающего лишая, продолжается еще три дня после проявления последних новых высыпаний. Продолжительность профилактического введения препарата определяется в соответствии с продолжительностью периода риска; при пересадке органов она обычно составляет 6 дней. У детей в возрасте до 2 лет дозу для взрослых следует уменьшить вдвое.

Побочное действие: возможно проявление кожной сыпи, исчезающей после отмены препарата, обратимые неврологические реакции (головокружение, сонливость, в отдельных случаях психозы, галлюцинации), в основном, у больных с нарушением функций почек или другими предрасполагающими факторами.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость. При беременности и кормлении грудью — только по жизненным показателям.

Форма выпуска: таблетки 0,2 г № 20, мазь в тубах по 5 г.

Препарат произведен в сотрудничестве с фирмой "CHEMO IBERICA", Испания

По вопросам оптовых закупок обращаться
в отдел сбыта ОАО "Химфармкомбинат "Акрихин":

Телефон: (095) 702-9391, 702-9387

Факс: (095) 702-9338, 702-9503

ЗАО «Издательство НГМА»
предлагает Вашему вниманию книги:

ОПЕРАТИВНАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

(под ред. В.И.Кулакова)

В руководстве освещены практически все виды хирургического лечения, применяемого в гинекологии. Подробно описано атипичные гинекологические операции, осложнения, которые могут возникнуть при том или ином вмешательстве, а также меры профилактики этих осложнений. Рассмотрены возможности использования операционных микроскопов, сшивающих аппаратов, лазерной техники и биологического клея при проведении гинекологических операций.

Руководство предназначено для гинекологов, хирургов.

Кулаков В.И., Кузнецова М.Н., Мартыш Н.С.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА В ГИНЕКОЛОГИИ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

В книге описано применение ультразвукового исследования в детской гинекологии как при нормальном физическом и половом развитии, так и при его нарушениях: преждевременном половом созревании, задержке полового развития и разных формах вторичной аменореи. Показаны возможности эхографии в диагностике аномалий развития половых органов, а также опухолей и опухолевидных образований матки и яичников.

Для специалистов, занимающихся ультразвуковой диагностикой в детской гинекологии, акушеров-гинекологов.

**По вопросам приобретения обращайтесь в
ЗАО «Издательство НГМА» по адресу:
603002, г.Нижний Новгород, а/я 22
Тел./факс: (8312) 91-25-76, 46-12-84**

*Геннадий Тихонович СУХИХ, Людмила Викторовна ВАНЬКО,
Владимир Иванович КУЛАКОВ*

ИММУНИТЕТ И ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС

Зав. редакцией *К.В. Мовсесян*
Издательский редактор *А.Н. Каменских*
Корректор *В.М. Дорочук*

ЛР 065167 от 12.05.97

Сдано в набор 11.10.96 г. Подписано к печати 17.05.97
Формат 60 x 90^{1/16} Бумага офсетная. Гарнитура Литературная.
Печать офсетная. Усл. п. л. 14,0. Уч.-изд. л. 14,54.
Тираж 5 000. Заказ № 1122. С. 0012

ИЗДАТЕЛЬСТВО НГМА ВЫСЫЛАЕТ НАЛОЖЕННЫМ ПЛАТЕЖОМ КНИГИ:

В.И.Кулаков. Ультразвуковая диагностика в гинекологии детского и подросткового возраста.

И.Н.Мокеев. Справочник по инфузионно-трансфузионной терапии.

Е.Н.Жулев. Несъемные протезы. Теория, клиника, лабораторная техника.

В.А.Хватова. Диагностика и лечение нарушений функциональной окклюзии.

Заболевания слизистой оболочки полости рта/Под ред. Л.М.Лукиных.

Э.К.Айламазян. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике.

А.П.Мешков. Болезни суставов: диагностика и лечение.

В.Г.Вогралик. Неотложная диагностика и терапия внутренних болезней.

С.Н.Соринсон. Пропедевтика инфекционных болезней.

А.В.Суворов. Клиническая электрокардиография.

Э.К.Айламазян. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии.

Л.М.Лукиных. Кариес зубов.

А.П.Мешков. Аритмии сердца.

В.В.Шкарин. Медицинская паразитология.

В.Л.Богданович. Сахарный диабет.

Е.Ф.Лукушкина. Питание здорового и больного ребенка.

Н.К.Гусева. Правила направления больных в бюро медико-социальной экспертизы.

А.П.Матусова. Практическая кардиология.

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КНИГ
НЕОБХОДИМО СДЕЛАТЬ ЗАКАЗ
ПО АДРЕСУ:

603005, Н.Новгород, а/я 149

Телефон: (831-2) 37-24-32

Факс: (831-2) 37-24-32