

Инфекция беременной и патология плода и новорожденного

«Микроб — ничто, субстрат — все»
Л. Пастер

А. Б. ПОЛЕТАЕВ.

Медицинский исследовательский центр «Иммункулус», Москва.

Известно, что герпетическая, цитомегаловирусная, энтеровирусная или урогенитальная инфекция матери создает серьезный риск для развития плода и новорожденного. Однако не все так просто и однозначно, как представляется на первый взгляд. **Во-первых:** популяционная инфицированность женщин фертильного возраста герпетической, цитомегаловирусной или Коксаки-вирусной инфекцией, по данным ряда авторов, превышает 80-90% (12, 11). **Во-вторых:** известно, что плацента не является серьезным барьером, по крайней мере, для вирусов и их вертикальный перенос от матери к плоду является скорее правилом, нежели исключением (11). **Соответственно,** реально инфицированными оказываются если не все, то подавляющее большинство новорожденных. **Тем не менее,** клинически выраженная патология инфекционной природы, к счастью, оказывается во много раз ниже реальной частоты инфицированности плода и новорожденного. **Закономерен вывод:** наличие в организме новорожденного вирусов и иных инфектов и патология (болезнь) — далеко не синонимы. Иными словами, несмотря на то, что трансплацентарное, гематогенное или иное поступление патогенных микроорганизмов (инфектов) в ряде случаев имеет первостепенное значение для развития инфекционных заболеваний плода и новорожденного, выраженность и формы манифестации патологии определяются не только и даже не столько наличием в организме матери микрофлоры и ее поступлением к плоду. В организме матери и в организме плода и новорожденного в подавляющем большинстве случаев те или иные инфекционные агенты присутствуют, однако инфекционного заболевания они, как правило, не вызывают.

В большинстве случаев особенности взаимоотношений инфектов и организма-хозяина позволяют относить микрофлору к категории условно патогенной (оппортунистической), которая становится болезнетворной лишь при наличии ряда дополнительных условий. Известно, что организм любого человека является носителем множества потенциально патогенных микроорганизмов. По выражению Р. Шоупа, «вирусов намного больше, чем вирусных болезней». В ходе эволюционного отбора происходила взаимная адаптация микроорганизмов и макроорганизма. При этом выживали лишь те представители микрофлоры, которые успешно «учились» не только не убивать и не наносить ощутимого вреда своему обиталищу, но и быть полезными (нормальная микрофлора кишечника, влагалища) или нейтральными по отношению к макроорганизму. Действительно — фатальный исход инфекционного заболевания является катастрофой не только для хозяина, но и для возбудителя (6). Соответственно, с эволюционной точки зрения инфекционные заболевания являются скорее исключением, чем правилом во взаимоотношениях микро- и макроорганизма.

Главствующая роль в поддержании равновесного состояния между хозяином и населяющей его микрофлорой принадлежит неспецифическому (врожденному, видовому) и специфическому (приобретенному, индивидуальному) иммунитету. По И. И. Мечникову (1901), биологическая роль иммунной системы заключается в обеспечении «состояния гармонии» (гомеостатического равновесия) организма в условиях дисгармонизирующих влияний среды. К сожалению, под влиянием широкого спектра внешних и внутренних причин гомеостаз организма может нарушаться. В таких условиях нейтральные взаимоотношения иммунной системы организма-хозяина и микрофлоры могут переходить на качественно иной, патогенный уровень, что ведет к развитию заболевания.

В работах К. Cronise и S. J. Kelly (16) производилось экспериментальное заражение беременных самок лабораторных мышей урогенитальной инфекцией. Затем исследователи оценивали особенности неврологического статуса родившегося у них потомства. Как и в реальной акушерской практике, детеныши от части инфицированных самок были здоровы, а у другой части самок имели неврологические нарушения. Авторами была подмечена важная закономерность: нездоровые детеныши рождались теми самками, инфицирование которых сопровождалось заметными сдвигами их иммунного статуса. Сходная закономерность была подмечена в исследованиях О. Ф. Серовой и О. Г. Литвак (4, 10), в которых было показано, что даже массивная инфицированность пациенток вирусами или урогенитальной флорой (микоплазмой, уреаплазмой, гарднереллами, хламидиями) не препятствует зачатию и нормальному развитию беременности, если не сопровождается существенными изменениями гуморального иммунитета женщины. В тоже время, даже относительно небольшая обсемененность теми же инфектами вызывала в части случаев существенные нарушения продукции эмбриотропных аутоантител (ауто-АТ), что являлось причиной самопроизвольных абортов, гибели плода или бесплодия (10).

При рассмотрении клинической картины любого заболевания инфекционной этиологии следует различать два важнейших патогенетических аспекта, требующих принципиально разного подхода к лечению (коррекции).

Во-первых, надо учитывать, что многие инфекционные микроорганизмы отличаются более или менее выраженным тропизмом к определенным клеткам, органам и тканям (например, повышенная тропность к легочному эпителию у *Mycobacterium tuberculosis*, гепатотропизм вирусов гепатита и т.п.). Экспоненциально размножаясь в соответствующих клетках и локально выделяя биологически активные продукты (ферменты, токсины), инфекционные патогены могут оказывать прямое цитопатическое действие и вызывать органо- и тканеспецифические изменения.

Во-вторых, едва ли не в большинстве случаев, патогенные микроорганизмы являются этиологическими (пусковыми) факторами, действующими лишь на этапе иницирования патологического процесса, в дальнейшем самоподдерживающегося (даже в отсутствии возбудителя) за счет неадекватной активности иммунорегуляторных механизмов. Примерами этого служат ревматические поражения миокарда, пусковым фактором которых является β -гемолитический стрептококк группы А, иммунодеструкция бета-клеток поджелудочной железы под влиянием вирусов герпеса, Коксаки В, ротавирусов и др. (17), многие нейродегенеративные заболевания (32), вирусзависимые аутоиммунные поражения печени (24) и т.п. Эти примеры иллюстрируют способность различных возбудителей вызывать стойкие изменения иммунорегуляции, что при определенной, генетически обусловленной конституции, а именно в зависимости от особенностей экспрессии компонентов главного комплекса гистосовместимости МНС, ведет к нарушениям продукции многих ауто-АТ и цитокинов. В свою очередь, эти биологически активные молекулы вызывают патологические изменения в органах и тканях организма-хозяина.

Отметим, что в зависимости от индивидуальных особенностей наборов МНС (их аллельных вариантов), реакция макроорганизма на инфекцию может быть минимальной — в таком случае отношения первого и второго строятся на принципах симбиоза или комменсализма. В других слу-

Инфекция беременной и патология плода и новорожденного

Продолжение. Начало на 21-й стр.

чаях неадекватная презентация антигенов инфекта на молекулах МНС может вести к активации программы гибели в больших популяциях клеток (апоптоз) за счет выброса Т-лимфоцитами цитолитических и проапоптотических факторов, повреждающих клетки, на которых происходит презентация фрагментов антигенов возбудителей (14). Наконец, микроорганизмы могут индуцировать избыточную продукцию биологически активных ауто-АТ, способных взаимодействовать не только с антигенами микроорганизмов, но и с антигенами собственных клеток (21), что приводит к нарушениям функциональной активности последних.

С точки зрения патогенеза тех или иных заболеваний, роль индивидуальных наборов МНС состоит в определении вектора общеорганизменной реакции (адаптивной либо патологической) на ксенобиотики и в первую очередь — на те или иные микроорганизмы. Отметим, что еще отец микробиологии — Луи Пастер отмечал, что для развития инфекционной болезни «микроб — ничто, субстрат (т.е. макроорганизм) — все» (цит. по 5).

Сказанное имеет важное значение для выбора тактики лечения и профилактики инфекционных заболеваний, в том числе применяемых во время беременности. Очевидно, что применяемые меры должны быть направлены на достижение как минимум двух важных целей: с одной стороны — они должны подавлять размножение и/или полностью элиминировать патогенные микроорганизмы, а с другой — способствовать нормализации измененной активности иммунокомпетентных клеток, проявляющейся в неадекватной продукции ряда биологически активных факторов. Без достижения обеих целей едва ли можно рассчитывать на эффективную нормализацию параметров общего гомеостаза матери и формирование здорового плода.

Острый инфекционный процесс и реакция иммунной системы матери

Острое инфекционное заболевание является мощным стрессорным фактором и сопровождается общеорганизменными изменениями в виде гипертермии, лейкопении (сменяемой лейкоцитозом), тромбоцитопении, приводит к лейкоцитарной инфильтрации и развитию дегенеративно-воспалительных изменений в разных органах и тканях, ведет к нарушениями гемодинамики, развитию ДВС-синдрома и т.п. Излишне говорить о том, какой вред такого рода нарушения гомеостаза могут нанести беременной и развивающемуся плоду. Однако отмеченные эффекты, как правило, вызываются не возбудителями как таковыми, а продуктами собственных иммунокомпетентных клеток (5) и в первую очередь такими, как фактор некроза опухолей (ФНО- α) и интерлейкин-1 (ИЛ-1), массивный выброс которых из моноцитов, макрофагов, нейтрофилов и других клеток провоцируется бактериальными продуктами (19). Характерно, что за счет связывания или блокирования избытка ФНО- α и ИЛ-1, например, специфическими антителами к указанным цитокинам, можно снять большинство явлений острого инфекционного поражения (19). Понимание этого важно для правильного выбора тактики лечения больных. Следует полагать, что будущие экспериментальные разработки и клиническое применение новых фармакологических агентов, способных связывать избыток циркулирующих ФНО- α и ИЛ-1, либо блокировать их клеточные рецепторы, будет иметь важное значение в купировании симптомов, угрожающих жизни матери и плода при острых инфекционных процессах.

Если в начале острого инфекционного процесса основная роль принадлежит неспецифическим биологически активным цитокинам, то по прошествии 7-10 и более дней от дебюта заболевания основное значение начинают при-

обретать специфические иммунные реакции, опосредованные АТ к конкретным антигенам возбудителям, и эффективные Т-клетки определенной специфичности.

Многие цитокины, повышенная секреция которых сопровождает ранние фазы инфекционного процесса (интерлейкины, интерфероны, хемокины и другие), являются неспецифическими стимуляторами разных клонов антителопродуцирующих В-лимфоцитов. Поэтому в первые 1-2 недели от начала инфекционного процесса наблюдается поликлональная активация В-клеточного звена, сопровождающаяся подъемом сывороточного содержания АТ разных классов и разной антигенной специфичности, в том числе различных ауто-АТ. По мере затухания острого процесса наблюдается подъем синтеза АТ, специфически направленных к антигенам возбудителя. Эти специфические АТ способствуют элиминации возбудителя из организма за счет механизмов опсонизации, активации системы комплемента и антителозависимого лизиса. Одновременно происходит активация специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, обеспечивающих избирательное уничтожение клеток организма, содержащих возбудителя, за счет индукции их апоптотической гибели.

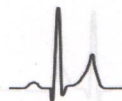
Рассмотренная схема отражает общие принципы иммунных реакций, сопровождающих острую инфекцию. При хронизации процесса включаются иные механизмы, нередко выступающие в качестве патогенных по отношению к матери и плоду.

Извращения иммунных реакций как следствие хронизации инфекционного процесса

После завершения острого периода болезни возможны три варианта развития событий: а) клиническое излечение, сопровождающееся полной элиминацией инфекционного возбудителя; б) переход болезни в хроническую, вялотекущую форму со стертой симптоматикой; в) однако чаще всего наблюдается сохранение возбудителя в организме-хозяине на фоне установления новых, близких к нейтральным взаимоотношений между микро- и макроорганизмом (инаппарантная инфекция). Последнее характерно практически для любых вирусов человека (за редкими исключениями), а также для многих невирусных форм микрофлоры, типа гарднерелл, микоплазм, и др.

Отметим, что беременная женщина с персистирующей или латентной инфекцией субъективно может ощущать себя здоровой, однако возникающие в ее организме субклинические изменения часто представляют серьезную угрозу для плода и новорожденного.

Для понимания того, какая угроза может скрываться за клинически не проявляющейся (или почти не проявляющейся) персистенцией возбудителей, рассмотрим основные моменты, способствующие выживанию микрофлоры *in vivo* в организме-хозяине. Очевидно, что длительная (месяцы и годы) персистенция микрофлоры требует изощренной тактики ускользания из под контроля иммунной системы хозяина. Эта тактика включает ряд механизмов, позволяющих, во-первых, осуществлять общее (генерализованное) ингибирование иммунитета, напряженность которого становится недостаточной для элиминации возбудителя, во-вторых, включать дополнительные механизмы, позволяющие микроорганизму оставаться «невидимым» для иммунной системы, и, в третьих, извращать иммунные реакции организма-хозяина, снижая их противомикробную эффективность (5). Подчеркнем, что именно извращенная реактивность иммунного гомеостаза матери часто лежит в основе патологического развития беременности, ведет к тя-



желым последствием для развивающегося плода и обуславливает соматические, эндокринные или неврологические нарушения у ее ребенка, проявляющиеся в первые месяцы или годы жизни.

Молекулярная мимикрия между антигенами микрофлоры и хозяина и патологический синтез специфических аутоантител

Понятие молекулярной мимикрии означает наличие сходства между определенными антигенами микроорганизма и клеток организма-хозяина, обуславливающего перекрестную иммунореактивность (18). Значимость молекулярной мимикрии для выживания микроорганизма очевидна — антигенное сходство снижает его чужеродность для организма-хозяина и ослабляет защитные реакции хозяина на присутствие инфекта. С другой стороны, полная антигенная тождественность обычно недостижима, а даже небольшие различия в структуре антигенов хозяина и инфекта являются поводом для индукции гуморального и клеточного иммунного ответа и подъема синтеза ауто-АТ, способных взаимодействовать и с антигенами инфекта, и с клетками хозяина, экспрессирующими сходные антигены (18).

Одним из характерных примеров молекулярной мимикрии является антифосфолипидный синдром (АФС), характеризующийся патологической гиперпродукцией антител к мембранным фосфолипидам клеток (кардиолипину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилсерину и др.) и/или фосфолипидсвязывающим белкам плазмы крови (13). Причиной АФС может являться молекулярная мимикрия между фосфолипидными антигенами инфекционных агентов и макроорганизма. Хрестоматийным примером этого является возбудитель сифилиса — *Treponema pallidum*, попадание которой в организм стимулирует активацию синтеза АТ к ряду фосфолипидов, способных взаимодействовать как с антигенами трепонема, так и с фосфолипидами мембран клеток человека. Соответствующие АТ выявляются «классической» реакцией Вассермана. Резкое повышение сыровоточного содержания антифосфолипидных АТ может быть причиной тромбозов кровеносных сосудов и инфарктов различной органной локализации, ведет к патологическим изменениям со стороны нервной системы, почек, невынашиванию беременности и иным нарушениям (13).

Молекулярной мимикрией обуславливаются герпетические изменения в роговице, в основе которых лежит перекрестная иммунореактивностью ряда вирусных белков и антигенов кератоцитов; антигенное сходство между антигеном β -гемолитического стрептококка А и антигеном миофибрилл нередко является причиной кардиопатологии (30).

Ряд экспериментальных данных указывает на возможность того, что один из антигенов вирусов папилломы человека по механизмам молекулярной мимикрии может индуцировать синтез повышенных количеств АТ к белку нервных клеток S100 (27). Такие АТ, в избытке поступающие к плоду от матери-носителя вирусов папилломы, тормозят дифференцировку нейробластов и вызывают разного рода нарушения со стороны нервной системы новорожденного, включая детский церебральный паралич и грубые задержки психомоторного развития.

Наличие системы иммунологических сдержек и противовесов (системы идиотип-антиидиотипического регулирования) способно свести к минимуму вред от продукции подобных аутоагрессивных АТ для организма взрослой женщины. Однако незрелый плод оказывается куда менее защищенным от такого рода воздействий.

Персистирующая инфекция как причина нарушения продукции регуляторных эмбриотропных антител

Известно, что почти половина (до 40-45%) всех наступивших беременностей заканчивается гибелью оплодотворенной яйцеклетки или раннего эмбриона уже в первые 1-3 недели после зачатия (28). Еще в 10-12% случаев беременность прерывается на более поздних сроках, либо заканчивается рождением ребенка с пороками развития (7). Среди основных причин, приводящих к нарушению раз-

вития эмбриона, отмечают нарушения в системе иммунорегуляции беременности (28). Участие гуморальных и клеточных иммунных механизмов в регуляции развития эмбриона и плода хорошо известно. Установлено, что ход внутриутробного развития прямо зависит от функционального состояния иммунной системы матери и регулируется, в частности, лимфокинами, активностью плацентарных NK-клеток, соотношениями Th1/Th2 лимфоцитов, а также регуляторными эмбриотропными АТ (рЭ-АТ), уровень продукции которых в материнском организме является важным фактором нормального развития эмбриона и плода (7).

Существенные различия между сыворотками женщин с неблагоприятным исходом и нормальным исходом беременности, касаются содержания четырех видов естественных рЭ-АТ, направленных к белкам ОБМ, S100, ACBP14/18 и MP65, определяемых с помощью метода ЭЛИ-П-ТЕСТ (7). Концентрация таких АТ у здоровых женщин поддерживается в узких рамках. В то же время у женщин с невынашиванием беременности, имевших в анамнезе случаи повторной остановки развития беременности и рождения детей с пороками развития, концентрация рЭ-АТ выходит за границы физиологической нормы более чем в 90% случаев. Характерно, что чем более выражены изменения в содержании рЭ-АТ (при условии стойкого сохранения изменений), тем чаще наблюдаются неблагоприятные исходы беременности. Отмечено, что даже небольшие стойкие отклонения (порядка 10-15%) в содержании рЭ-АТ примерно в каждом десятом случае приводят к остановкам развития беременности или рождению ребенка с пороками развития, а двукратное превышение или снижение их уровня ведет к неблагоприятным исходам более чем 80% беременностей. Стойко измененное содержание рЭ-АТ характерно для многих женщин, страдающих бесплодием неясного генеза, многие из которых неоднократно и безуспешно подвергались процедуре экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

К счастью, в большинстве случаев аномальные изменения содержания рЭ-АТ оказываются транзиторными и не успевают нанести заметного вреда эмбриону. Однако при наличии в организме персистирующей инфекции (чаще вирусной) такие изменения могут быть долговременными, что существенно повышает риск патологии развития плода.

Важно отметить, что этиотропная терапия женщин, страдающих невынашиванием беременности в связи с инфекционными, эндокринными или иными проблемами, дает наиболее значимые результаты, если производится под контролем содержания рЭ-АТ, а улучшение показателей ЭЛИ-П-ТЕСТОВ служит указанием на эффективность и достаточность проводимой терапии и приводит к 5-8-кратному снижению частоты неблагоприятных исходов последующей беременности. Напротив, отсутствие позитивной динамики со стороны показателей ЭЛИ-П-ТЕСТОВ объективно указывает на неэффективность используемой схемы лечения и позволяет оперативно ее изменить (10).

Накопленная сегодня информация позволяет ответить на вопрос, долгое время бывший камнем преткновения для клиницистов: почему у одних женщин инфекция или эндокринопатии ведут к невынашиванию и иным нарушениям развития беременности либо бесплодию, а у других — наличие того же герпеса, хламидиоза или достаточно выраженные эндокринные нарушения могут не оказывать заметного влияния на развитие беременности. Ответ заключается в том, что у одних женщин (с определенным набором МНС) указанные факторы вызывают стойкие иммунные изменения, затрагивающие механизмы иммунорегуляции беременности, в том числе нарушают продукцию рЭ-АТ, а у других — не сопровождаются заметными системными нарушениями.

Анализ содержания рЭ-АТ в сыровотке крови женщины, готовящейся к беременности или уже беременной, позволяет не только дать прогноз состояния будущего ребенка, но и оценить степень патогенности наличествующей в организме

Инфекция беременной и патология плода и новорожденного

Продолжение. Начало на 21-й стр.

женщины микрофлоры. Отметим, что выявление соответствующих возбудителей, таких как некоторые вирусы, микоплазмы, гарднереллы и др., обычно присутствующих в организме женщины в бессимптомной форме и, чаще всего, не влияющих на ее состояние, не всегда является показанием для назначения медикаментозной терапии. Согласно классическому труду J. H. Stein (33), нормальной микрофлорой влагалища, присутствующей у подавляющего большинства здоровых женщин, являются такие условно-патогенные микроорганизмы, как микоплазмы, гарднереллы и некоторые другие, выявление которых ранее считалось признаком патологии. Данные об отсутствии или наличии изменений в продукции рэ-АТ, вызываемых инфектами, в большинстве случаев позволяют объективно оценить целесообразность проведения этиотропной терапии в каждом конкретном случае.

Эмбриоцидные антитела

Помимо регуляторных эмбриотропных материнских антител класса IgG, важных для обеспечения нормального развития беременности, целесообразно выделить гетерогенную группу эмбриоцидных материнских ауто-АТ.

Выше мы отмечали, что аномально повышенное содержание в крови беременной женщины антифосфолипидных АТ часто является причиной патологии плаценты, привычного невынашивания беременности, а также негативно сказывается на здоровье детей, рожденных от матерей с антифосфолипидным синдромом (9). К группе эмбриоцидных материнских ауто-АТ, называемых также антителами-маркерами аутоиммунных процессов, следует отнести АТ к хорионическому гонадотропину, анти-ДНК, анти-Ro (SS-A) и анти-La (SS-B) АТ, характерные для СКВ и ряда других системных аутоиммунных заболеваний (31), АТ к инсулину и инсулиновым рецепторам, присутствующие в крови беременных с инсулинзависимым сахарным диабетом (1), и другие, аномальное повышение синтеза которых может наблюдаться в определенных условиях.

Эмбриоцидные АТ в отличие от рэ-АТ не связаны непосредственно с регуляцией эмбрионального развития и проявляют свою активность лишь при условии избыточной продукции (в то время как и избыток, и недостаток продукции рэ-АТ может нарушать ход эмбриогенеза). Эмбриоцидные АТ оказывают прямое агрессивное действие на фетоплацентарный комплекс. Последствия этого действия могут быть различны по патогенетическим механизмам, зависящим от антигенной специфичности АТ, но являются всегда отрицательными по своей сути.

Нарушенные условия внутриутробного развития, обусловленные стойкими изменениями продукции эмбриоцидных АТ или рэ-АТ, далеко не во всех случаях сопровождаются гибелью плода или рождением ребенка с пороками развития, но практически всегда приводят к негативным сдвигам в состоянии здоровья ребенка (3). Неоптимальные условия внутриутробного развития сказываются на протяжении всей жизни человека. У взрослых они являются причиной повышенной заболеваемости и смертности от соматических и иных болезней (15). В этой связи трудно переоценить медико-социальную значимость проведения иммунокорректирующих мероприятий, назначаемых женщине (в случае необходимости) еще до планируемой беременности.

Инфекция матери

и трансплацентарное поступление материнских антител, как причина нарушений со стороны иммунной системы ребенка

Известно, что материнские АТ класса IgG (но не IgM, IgA, IgE, IgD) способны трансплацентарно поступать к раз-

вивающемуся плоду. Их перенос обеспечивается специализированными механизмами активного (энергозависимого) трансмембранного транспорта (22). Соответственно, если в силу каких-то причин в организме беременной наблюдается стойкое аномальное повышение продукции тех или иных ауто-АТ, последние, поступая к плоду, могут выступать в качестве патогенных факторов. Примером этого является рассмотренное развитие диабетической фетопатии у плода и новорожденного под влиянием избытка антител к инсулину и инсулиновым рецепторам, присутствующих в крови беременных с инсулинзависимым сахарным диабетом (1). Гиперпродукция антител к h-холинорецепторам у беременных, страдающих *miastenia gravis*, может лежать в основе тяжелой миастении новорожденных (34). Избыток трансплацентарно поступающих материнских антигитериоидных антител вести к нарушениям функций щитовидной железы у плодов и новорожденных (25). Развитие полной врожденной атриовентрикулярной блокады сердца у новорожденных детей находится в прямой зависимости от трансплацентарного переноса от матери к плоду повышенных количеств анти-Ro (SS-A) и анти-La (SS-B) аутоантител, характерных для СКВ и ряда других системных аутоиммунных заболеваний (31).

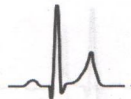
Выше мы отмечали, что наличие в организме матери инфекционных агентов, чаще — вирусной природы, может сопровождаться извращенной сывороточной иммунореактивностью, либо хронической аномальной активацией Т- и В-лимфоцитов. По П. Паттерсону, материнская вирусная инфекция оказывает влияние на развитие нервной системы плода не столько за счет прямого действия, сколько за счет извращения продукции нейротропных цитокинов (26). Способность активировать разные клоны иммунокомпетентных клеток хозяина и вызывать стойкую поликлональную гиперпродукцию разных видов ауто-АТ характерно для многих вирусов, в частности, для представителей семейства *Herpesviridae*, таких как вирусы простого герпеса, вирусы Эпштейн-Барр, цитомегаловирусы и др. Особенности репертуаров ауто-АТ матери могут зависеть от превалирования у нее тех или иных бактериально-вирусных ассоциатов, а также от индивидуальных особенностей организма женщины, генетически детерминированных на уровне экспрессии вариантов молекул МНС. Характер же АТ-зависимых изменений, индуцируемых в организме плода и новорожденного, определяется, по всей вероятности, не только специфичностью трансплацентарно поступающих материнских ауто-АТ, но и этапами органогенеза (критическими периодами в закладке и формировании тех или иных примордиальных органов), на которые приходится пик переноса антител определенной антигенной направленности.

Вертикальный перенос иммунных особенностей матери к ребенку (иммунный импринтинг)

Трансплацентарно переносимые материнские АТ, а также АТ, попадающие к грудному ребенку с материнским молоком, могут иметь значение для специфической функциональной «настройки» всей иммунной системы ребенка опосредуемой феноменом эпигенетического иммунного импринтинга. Этот феномен обозначает длительное запечатление (на месяцы, а иногда и годы жизни) особенностей гуморального иммунного статуса матери, но не отца, в репертуарах синтезируемых и секретируемых в общий кровоток собственных антител ее ребенка (2).

Иммунный импринтинг вероятно имеет прямое отношение к развитию ряда патологических состояний. Напри-





мер, выше упоминалось, что дисфункция щитовидной железы аутоиммунного генеза матери, нередко вызывает антителозависимые нарушения развития и функционирования щитовидной железы у плода и новорожденного (25). Причем, цитотоксические АТ к тироидным антигенам выявляются у детей от таких матерей даже в 15-летнем возрасте, т.е. спустя годы после выведения материнских АТ из организма новорожденного (29). Повышенный синтез антиинсулиновых АТ, являющийся прогностическим признаком доклинических стадий инсулинзависимого сахарного диабета, характерен для части (15-20%) 2-6-летних детей, родившихся от матерей, страдавших сахарным диабетом и отличавшихся повышенным уровнем одноименных АТ во время беременности (1). Аутоиммунное заболевание, обусловленное гиперпродукцией разных вариантов ауто-АТ — системная красная волчанка нередко передается от матери ее ребенку, однако симптомы заболевания возникают у детей к возрасту 4-6 месяцев и позже, т.е. ко времени полного катаболизма/выведения материнских ауто-АТ (23).

Как биологический феномен до настоящего времени иммунный импринтинг остается практически неизученным. Не ясны его молекулярно-клеточные механизмы, обуславливающие «матричную» роль материнского иммунного статуса, определяющего особенности иммунного статуса ребенка. Хотя очевидно, что изучение этого феномена представляет не только академический интерес, но позволяет лучше понять и объяснить механизмы возникновения некоторых форм иммунообусловленных неврологических и эндокринных нарушений у детей, рожденных от матерей с инфекционной патологией (изменяющей ее иммунный гомеостаз в период беременности и/или лактации), а значит наметить пути профилактики соответствующих заболеваний. Кроме того, изучение феномена иммунного импринтинга может стать основанием для разработки новых подходов к формированию специфической иммунорезистентности к инфекционным возбудителям у ребенка еще во внутриутробном периоде (за счет индукции у матери желаемых изменений гуморального иммунитета, которые будут переданы ее ребенку). Прямым подтверждением такой возможности служат эксперименты Я. Вандербекен с соавторами (35), которые показали, что вакцинация женщин тетанотоксином в третьем триместре их беременности приводит к формированию активного специфического противостолбнячного иммунитета не только у женщины, но и у плода. При этом родившийся у нее ребенок уже с периода новорожденности обладает иммунитетом против возбудителей столбняка. Не исключено, что подобные подходы со временем смогут найти широкое применение в акушерской и педиатрической практике.

Антитела к белкам нервной ткани и прогноз развития патологии нервной системы у новорожденного ребенка

Известно, что вирусная инфекция беременной женщины повышает частоту выкидышей и остановок развития беременности. Кроме того, в широких эпидемиологических исследованиях было установлено, что у потомства беременных, перенесших грипп, краснуху, корь, дифтерию или страдавших опоясывающим лишаем, резко возрастает риск заболевания аутизмом и шизофренией (26). Основы этого стали понятны после появления данных о том, что как острая, так и (особенно) хроническая хламидийная, герпетическая, цитомегаловирусная, энтеровирусная и другие инфекции женщины могут сопровождаться патологическим повышением, либо, напротив, аномальным снижением синтеза физиологических регуляторных ауто-АТ к белкам нервной ткани, продуцируемых в организме беременной. Такие естественные нейротропные АТ, предположительно, участвуют в функциональном сопряжении нервной и иммунной систем, а изменение их продукции может сопровождаться нарушениями деятельности мозга (8). Небольшие изменения в сывороточном содержании нейротропных АТ имеют субклиническую выраженность и заметно не сказываются (или почти не сказываются) на состоянии и самочувствии женщины. Однако трансплацентарное поступле-

ние избыточного количества таких АТ, либо, напротив, их недостаточный перенос к плоду, может являться фактором риска возникновения патологии нервной системы у новорожденных.

В сыворотке крови беременных с хронической вирусной инфекцией и в пуповинной крови 45-55% их новорожденных выявляются количественные аномалии нейротропных АТ (11). При этом тяжесть общего клинического состояния новорожденных и частота нарушений нормального течения раннего адаптационного периода коррелируют с выраженностью изменений в содержании таких АТ (11).

Сывороточное содержание нейротропных АТ у большей части новорожденных нормализуется в первые 2-3 недели жизни (по мере катаболизма трансплацентарно поступивших материнских АТ). При последующем наблюдении за психомоторным и речевым развитием таких детей серьезных нарушений у них, как правило, не отмечается. Однако у небольшой части детей (в 10-15% случаев) изменения в содержании нейротропных АТ сохраняются месяцами, т.е. имеет место закрепление синтеза патологических репертуаров таких АТ иммунной системой ребенка (иммунный импринтинг). Это существенно усугубляет неврологический прогноз: не менее 70% детей с аномалиями продукции нейротропных ауто-АТ на первом году жизни попадали под наблюдение невропатолога, а в 10-12% случаев у детей развивались грубые психоневрологические нарушения (по типу задержки психомоторного и речевого развития, эпилептиформных синдромов, глубокого аутизма и др.). В этой же связи отметим, что согласно представлениям ряда исследователей (20), разные формы патологии нервной системы, включая шизофрению, базируются на поражениях мозга в раннем периоде его развития, имеющих инфекционно-аутоиммунную природу.

Заключение

Многочисленные наблюдения и публикации последних 5-10 лет недвусмысленно указывают на настоятельную необходимость определенного пересмотра взглядов на патогенез многих форм патологии плода и новорожденного ребенка, причинно связанных с острым или хроническим инфекционным заболеванием матери. Без этого пересмотра трудно рассчитывать на внедрение принципиально новых подходов к раннему выявлению начинающихся патологических изменений, достоверному прогнозированию развития негативных изменений в состоянии здоровья ребенка и разработке эффективных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предотвращение негативных тенденций.

Основной вывод, вытекающий из приведенных в обзоре данных, — это необходимость для врача учитывать следующую причинно-следственную цепочку событий:

1. Наличие хронической вирусной или иной инфекции матери.
2. Определяемые индивидуальными аллельными наборами генов МНС изменения иммунного статуса матери, включая сдвиги в репертуарах регуляторных антител.
3. Иммунообусловленные нарушения в органах и тканях плода и новорожденного.
4. Нарушения течения раннего адаптационного периода.
5. Формирование неврологических, соматических или эндокринных нарушений у ребенка первых месяцев и лет жизни.

Важно подчеркнуть, что формирование и клиническая манифестация неврологической, соматической или эндокринной симптоматики, как правило, отстает от значительно более ранних иммунопатологических изменений. Соответственно, стойкие, внушающие опасения изменения в составе репертуаров регуляторных ауто-АТ оказывается возможным выявить еще на доклинических стадиях формирующейся патологии — т.е. когда ребенок еще не болен, но уже и не здоров, и, соответственно, предпринять необходимые профилактические меры.

Инфекция беременной и патология плода и новорожденного

Продолжение. Начало на 21-й стр.

Соответствующие исследования будут полезны для раннего выявления детей группы повышенного риска развития многих серьезных заболеваний, имеющих функционально-скопеченные изменения, не достигшие стадии клинических проявлений, т.е. детей в состоянии предболезни. Принципиально важно, что предпатология — это переходное, обратимое состояние, а изменения, проявляющиеся в этот период лишь на молекулярном (метаболическом) уровне, могут и должны быть полностью устранены при использовании продуманных и адекватных врачебных подходов.

В заключение хочется еще раз обратить внимание читателя на удивительно современное, провидческое высказывание Пастера, вынесенное в эпиграф обзора, и задуматься, — если наши пациенты не всегда успешно поддаются противомикробной терапии, — может быть, дело не только в неверно подобранной комбинации бактерицидных препаратов? Может быть, клубок надо распутывать, потянув за другую ниточку?

Литература

- Будыкина Т. С. Роль аутоантител к инсулину, инсулиновым рецепторам и фактору роста нервов в патогенезе диабетической фетопатии у новорожденных. Канд. дисс., М., 1998.
- Вабищевич Н. К., Полетаев А. Б. К вопросу о переносе особенностей иммунного статуса матери ее потомству (иммунологический импринтинг). Медицинская консультация, 1998, 18, 2, 14-16.
- Ключников С. О., Полетаев А. Б., Будыкина Т. С., Генералова Г. А. Новые иммунобиотехнологии в перинатологии и педиатрии. В сб. Лекции по педиатрии, Том. 1 (под ред. В. Ф. Демина и С. О. Ключникова), М., РГМУ, 2002, 243-267.
- Литвак О. Г. Прогнозирование исхода лапароскопической коррекции трубно-перитонеального бесплодия. Автореф. канд. дисс. М., 2001.
- Маянский А. Н. Микробиология для врачей. Н. Новгород. Изд-во НМГА, 1999.
- Маянский А. Н., Бурков А. Н., Астафьев Д. Г., Рассанов С. П. Персистенция вирусов: иммунологические и патогенетические аспекты. Клиническая медицина, 1998, 12, 19-25.
- Полетаев А. Б., Вабищевич Н. К. Состояние системы естественного аутоиммунитета у женщин фертильного возраста и риск нарушений развития эмбриона и плода. Вестник Росс. Ассоц. Гинекол., 1997, 4, 21-24.
- Полетаев А. Б., Морозов С. Г., Ковалев И. Е. Естественные аутоантитела, цитохром р-450 и системная регуляция гомеостаза. М., Медицина, 2001.
- Пономарева Л. П., Бондарь О. Е. Состояние здоровья детей, родившихся от матерей с антифосфолипидным синдромом. В сб. «Иммунология и иммунопатология системы Мать-Плод-Новорожденный (Научные и практические аспекты)». Сб. трудов 1-го Московского международного симпозиума (Ред. А. Б. Полетаев). М., Изд-во «Фирма МХК», 2001. 95-97.
- Серова О. Ф. Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности (патогенетическое обоснование, критерии эффективности). Автореф. докт. дисс. М., 2000.
- Сидельникова В. М., Ледина А. В. Тактика ведения женщин с привычным невынашиванием беременности и хронической энтеровирусной инфекцией. Гинекология, 2000, № 3, 72-76.
- Тареева Т. Г. Перинатальные аспекты смешанной урогенитальной инфекции (патогенез, прогнозирование, профилактика). Докт. дисс., М., 2000.
- Aларсон-Segovia D., Cabral A.R. Antiphospholipid/cofactor syndromes. In: The autoimmune diseases (eds. N. R. Rose, I. R. Mackay), Acad. Press, San Diego, London, a.oth., 1998), p. 299-316.
- Bachmann M. E., Kopf M. On the role of the innate immunity in autoimmune disease. J. Exp. Med., 2001, 193, 12, F47-F50.
- Barker D. J., Forsen T., Uutela A., Osmond C., Eriksson J.G. Size at birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study. Brit. Med. Journ., 2001, 323, 1273-1276.
- Cronise K., Kelly S. J. Does a maternal urinary tract infection during gestation produce a teratogenic effects in the Long-Evans rats? Soc. Neurosci. Abstr., 1999, 25, pt. 2, 2019.
- Dahlquist G., Frisk G., Ivarsson S.A., Svanberg L., Forsgren M., Diderholm H. Indications that maternal coxsackie B virus infection during pregnancy is a risk factor for childhood-onset IDDM. Diabetologia, 1995, 38, 11, 1371-1373.
- Fujinami R. S. Molecular mimicry. In: The autoimmune diseases (eds. N. R. Rose, I. R. Mackay), Acad. Press, San Diego, London, a.oth., 1998), pp. 141-150.
- Gutierrez-Ramos J. C., Bluethmann H. Molecules and mechanisms operating in septic shock: lessons from knockout mice. Immunol. Today, 1997, 18, 7, 329-334.
- Kirch D. G. Infection and autoimmunity as etiologic factors in schizophrenia: a review and reappraisal. Schizophrenia Bulletin, 1993, 19, 2, 355-70, 1993.
- Kwok W. W., Nepom G. T. Genetic influence: Major Histocompatibility Complex. In: The autoimmune diseases (eds. N. R. Rose, I. R. Mackay), Acad. Press, San Diego, London, a.oth., 1998), pp. 75-83.
- Landor M. Maternal-fetal transfer of immunoglobulins. Ann. Allergy, Asthma and Immunology, 1995, 74, 4, 279-283.
- Lim M. S., Liu Z., Drolet B. A., Diaz L. A. Cutaneous autoimmune diseases. In: The autoimmune diseases (eds. N. R. Rose, I. R. Mackay), Acad. Press, San Diego, London, 1998), pp. 623-636.
- Mann M. P., Luttig B., Obermayer-Straub P. Autoimmune diseases: the liver. In: The autoimmune diseases (eds. N. R. Rose, I. R. Mackay), Acad. Press, San Diego, London, a.oth., 1998), pp. 511-544.
- McKenzie J. M., Zakarija M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH-receptor antibodies. Thyroid, 1992, 2, 155-159.
- Patterson P. H. Maternal infection: window on neuroimmune interactions in fetal brain development and mental illness. Current Opinion in Neurobiol., 2002, 15, 115-118.
- Poletaev A. B., Morozov S. G., Generalova G. A., Krylova Y. V., Yakunina N. A., Prokudina O. V. «Human papilloma virus (HPV) and ontogenetic malformation of central nervous system.» Soc. Neurosci. Abstr., V. 26, Pt. 1, P. 78, 2000.
- Radhupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. Immunol. Today, 1997, 18, 10, 478-451.
- Root A. W. The role of maternal autoimmune thyroid disease in neonatal hypothyroidism. AJDC, 1992, 9, 146-157.
- Rose N. R., Baughman K. L. Immune-mediated cardiovascular disease. In: The autoimmune diseases (eds. N. R. Rose, I. R. Mackay), Acad. Press, San Diego, London, a.oth., 1998), pp. 623-636.
- Scott J. S., Taylor P. V. Congenital AV-block: Role of anti-Ro and anti-La antibodies. Springer-Semin. Immunopathol., 1989, 11, 4, 397-408.
- Steck A. J., Tschannen R., Schaefer R. Induction of antimyelin and antioligodendrocyte antibodies by vaccinia virus. J. Neuroimmunol., 1981, 1, 1, 117-124.
- Stein J. H. (Ed.). Internal Medicine, 4 ed., Mosby, N.Y. London, 1994.
- Tzartos S. J., Eftimiadis A., Morel E., Eymard B., Bach J. F. Neonatal myasthenia gravis: antigen specificities of antibodies in sera from mothers and their infants. Clin. and Exp. Immunol., 1990, 80, 3, 376-380.
- Vanderbeeken Y., Sarfati M., Bose R., Delespesse G. In utero immunization of the fetus to tetanus by maternal vaccination during pregnancy. Amer. J. Reprod. Immunol. Microbiol., 1985, 8, 2, 39-42.