

# Иммунопатогенез ВИЧ-инфекции у детей раннего возраста

Т.Ю.Беляева<sup>1</sup>, В.М.Деягин<sup>1</sup>, А.Г.Румянцев<sup>1</sup>, Ю.И.Будчанов<sup>2</sup>, М.Б.Мельникова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, Москва;

<sup>2</sup>Тверская государственная медицинская академия;

<sup>3</sup>Российская детская клиническая больница, Москва

Основной источник ВИЧ-инфекции для детей младшего возраста – передача инфекции от матери. Заражение может произойти внутриутробно, в период родов или после рождения при кормлении грудным молоком, но самый высокий риск трансмиссии (1 : 3) зарегистрирован при перинатальном типе передачи. Вероятность передачи инфекции от матери к плоду возрастает при развернутой клинической картине или низком уровне CD4+ лимфоцитов. Начальным звеном патогенеза является действие ВИЧ-1 на стволовые клетки. Нарушение естественной дифференциации и функции стволовых клеток приводит к дефектности многих других клеток, что проявляется иммунной недостаточностью. Устойчивость примитивных гематопоэтических клеток объясняется наличием циклин-зависимого ингибитора киназы, который соединяется с ВИЧ-1 интегразой, предотвращая повреждение хромосом. Превалирование Th2 цитокинов затрудняет активацию или сохранение на должном уровне клеточно-опосредованной иммунной реакции при ВИЧ инфекции. Способность ВИЧ-1 подавлять Т-клеточный иммунный ответ усугубляется особенностями Т-клеточной иммунной системы плодов, новорожденных и детей раннего возраста, которым свойственно превалирование «наивных» Т-лимфоцитов и низкая пролиферативная активность Т-клеток по сравнению со взрослыми.

*Ключевые слова:* ВИЧ-инфекция, иммунопатогенез, новорожденные, дети раннего возраста

## Immunopathogenesis of HIV infection in children

T.Yu.Belyaeva<sup>1</sup>, V.M.Delyagin<sup>1</sup>, A.G.Rumyantsev<sup>1</sup>, Yu.I.Budchanov<sup>2</sup>, M.B.Mel'nikova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Federal Scientific and Clinical Center of Children's Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Public Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow;

<sup>2</sup>Tver State Medical Academy;

<sup>3</sup>Russian Children's clinical Hospital, Moscow

The main source of HIV infection in small infants is transmission of infection from the mother. Infection might be intrauterine, occur during childbirth or afterwards during breastfeeding but the highest transmission risk (1 : 3) was registered in the perinatal type of infection. The possibility of infection transmission from mother to fetus increases in a generalized clinical picture or in a low level of CD4+ lymphocytes. The initial stage of pathogenesis is action of HIV-1 on stem cells. The impairment of natural differentiation and function of stem cells leads to defects of many other cells, which is manifested by immune insufficiency. Resistance of primitive hematopoietic cells is accounted for by the presence of cyclin-dependent kinase inhibitor that is bound with HIV-1 integrase, preventing damage of chromosomes. The prevalence of Th2 cytokines hinders activation or adequate preservation cell-mediated immune response in HIV infection. The ability of HIV-1 to suppress T-cell immune response is aggravated by specific features of T-cell immunity of fetuses, neonate and infants, with their characteristic prevalence of «naive» T-lymphocytes and low proliferative activity of T-cells as compared with mature cells.

*Key words:* HIV infection, immunopathogenesis, neonate, infants

**И**стория изучения синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) прекрасно иллюстрирует многочисленные ситуации, когда проявления болезни были известны и описаны до идентификации собственно нозологической (синдромальной) единицы. Еще в классической монографии А.П.Авцына «Введение в географическую патологию» указывалось, что у детей в Центральной Африке достаточно часто встречается саркома Капоши нетипичной локализации, которая, как мы сейчас знаем, особенно с учетом географического фактора, может быть признаком СПИДа [1].

Инфекционный агент, вызывающий развитие СПИД, был открыт почти 25 лет тому назад и получил название вируса им-

мунодефицита тип-1 (ВИЧ-1). В мире насчитывается около 40 млн ВИЧ-инфицированных, в том числе 200–250 тыс из них зарегистрировано в России. В мире до 3,5 млн детей инфицировано вирусом иммунодефицита, в том числе за 2006 год – около 660 000 человек; за этот же период до 500 000 детей умерло [2, 3]. Основным источником ВИЧ-инфекции для детей младшей возрастной группы – инфицированная мать [4]. Заражение может произойти внутриутробно, в период родов или после рождения при кормлении ребенка грудным молоком [5].

Современная антиретровирусная терапия способна серьезно изменить показатели заболеваемости и смертности от СПИДа и связанных с ним оппортунистических инфекций, уменьшить риск его передачи от матери к плоду и новорожденному [6]. Региональные различия в показателях вертикальной передачи ВИЧ-инфекции определяются не столько генетическими особенностями населения или характеристиками вируса, сколько состоянием здравоохранения и акушерскими мероприятиями. Так, в США после введения обязательной химиопрофилактики и других мер предупреждения вертикаль-

### Для корреспонденции:

Деягин Василий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом педиатрии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, Ленинский проспект, 117  
Телефон: (495) 936-9076

Статья поступила 12.09.2007 г., принята к печати 05.03.2008 г.

ной передачи ВИЧ-инфекции число ВИЧ-инфицированных новорожденных снизилось с 480/год в 1992 г. до 50/год в 2000 г. За этот же период число ВИЧ-инфицированных детей уменьшилось с 910 до 104 случаев в год [7, 8]. Однако в нашей стране не решено еще много вопросов. Поэтому нашей целью является представление имеющихся сведений по иммунопатогенезу СПИДа, акцентировав внимание на его особенностях у детей младшего возраста.

ВИЧ-1, цитопатогенный РНК-вирус семейства *Retroviridae*, вирион диаметром 100-150 нм, содержит электронноплотное цилиндрическое ядро и липидную оболочку [9]. Последняя представляет собой липидный бислой, состоящий из поверхностного (gp120) и трансмембранного (gp41) протеинов. Ядро вируса сформировано из капсида (p24), матрикса (p17) и нуклеокапсида (p7), содержащего две копии однонитчатой вирусной геномной РНК, а также энзимов (обратная транскриптаза, протеаза и интегразы). Геном длиной около 10 kb содержит гены, кодирующие белки оболочки (gag, pol, env). Шесть дополнительных генов (rev, tat, nef, vpr, vif) регулируют экспрессию вирусных протеинов. Действие этих дополнительных генов, видимо, полипотентное. В частности, ген vpr может взаимодействовать с рецепторами глюкокортикостероидов, ингибировать эффект инсулина и вызывать синдром липодистрофии [10]. ВИЧ-1 характеризуется способностью к быстрым мутациям в организме хозяина. Эта способность обуславливается изменчивостью обратной транскриптазы. Образование вариантов вируса (квазиштаммы), устойчивых к антиретровирусным препаратам, существенно ухудшает результаты терапии.

Естественным хозяином ВИЧ-1 является человек, в экспериментальных условиях – шимпанзе. ВИЧ-1 и ВИЧ-2 филогенетически связаны с лентивирусом приматов (SIV) и внедрились в человеческую популяцию как антропозоонозная инфекция от шимпанзе *Pan troglodites troglodites*, что произошло, видимо, в середине 30-х годов 20-го века [11].

ВИЧ-1 – семейство очень близких вирусов, которые группируются по субтипам в зависимости от последовательности кодирования генов env или gag. Частота выделения различных субтипов в тех или иных районах мира не одинакова. Субтип С распространен по всему миру и является наиболее частым подтипом в Индии. Субтип В превалирует в США, Европе и Австралии; в Африке широко распространены субтипы А, С и D. Распространенность различных субтипов ВИЧ-1 зависит не только от географического региона, но, вероятно, от наиболее оптимального для данного субтипа способа передачи. Субтип Е наиболее типичен для Таиланда, что связывают с преимущественно гетеросексуальной передачей. Субтип В свойственен внутривенному способу заражения [12]. Указанная точка зрения не является общепризнанной. Вероятно, распространенность субтипов ВИЧ-1 зависит от способности вируса к генетической вариативности, динамичности эпидемии и комбинации различных субтипов [13].

Передача ВИЧ-1 происходит при непосредственном контакте с такими инфицированными субстратами как кровь и ее продукты, сперма, вагинальный и цервикальный секрет, амниотическая жидкость и грудное молоко. Риск трансмиссии при анальном половом контакте составляет 1 : 100, при уколах иглой – 1 : 300, при гетеросексуальном контакте – 1 : 1500, при переливаниях крови – 1 : 493000. Самый высокий риск трансмиссии ВИЧ-1 известен при перинатальном типе инфицирова-

ния (1 : 3). Перинатальная инфекция может возникнуть внутриутробно или в период родов, постнатальная – при вскармливании грудным молоком. При вертикальном типе передачи инфекции у большинства новорожденных на момент родов ее признаков не обнаруживается, она манифестирует позже, хотя есть группа детей, имеющих проявления СПИДа с рождения. Считается, что инфицирование чаще всего происходит в период родов. Поэтому много внимания уделялось акушерским факторам. Повышенный риск инфицирования связан с длительным, более 4 часов, безводным периодом, хориоамнионитом, маточным кровотечением в период беременности, низким весом плода, недоношенностью [14]. Рождение плода путем кесарева сечения снижает этот риск. В рандомизированных исследованиях показано, что сочетание планового кесарева сечения и профилактического приема зидовурина матерью до него, а ребенком – после него снижает риск инфицирования до 1,8 против 10,5% при вагинальном пути рождения [15]. Риск передачи инфекции с грудным молоком составляет 14% при контролируемой установленной инфекции и 29% – при острой инфекции [16].

На уровне вероятности передачи ВИЧ-1 от матери к плоду сказываются как материнские факторы, так и особенности самого ребенка. Так, высокий уровень вирусемии у матери даже при отсутствии иммунодепрессии или СПИДа связан с высоким риском инфицирования плода. Уровень свободной внеклеточной РНК ВИЧ-1 в плазме полностью коррелирует с таковым в вагинальном секрете. Его снижение под действием лечения происходит параллельно в обеих биологических средах. На возможности передачи инфекции плоду сказывается состояние иммунной системы матери. Вероятность инфицирования плода возрастает при развернутой клинической картине или низком уровне CD4+ лимфоцитов у матери [17, 18]. В развитии СПИДа важную роль играют ВИЧ-специфические цитотоксические Т-лимфоциты, тормозящие прогрессирование болезни. Так, Wilson et al. показали, что женщинам, передающим ВИЧ-инфекцию плоду, свойственно низкое число цитотоксических лимфоцитов [13]. Роль плаценты в инфицировании плода или формировании защитного иммунитета изучена недостаточно. Мутация в рецепторе β хемокинов у плода ведет к замедленному развитию болезни [19].

Восприимчивость к ВИЧ-1 зависит от экспрессии поверхностных рецепторов CD4 и хемокинов, являющихся корецепторами для проникновения вируса. Вначале вирион прикрепляется к клетке-мишени, что обусловлено связыванием gp120, поверхностного протеина ВИЧ-1, с молекулой CD4, экспрессируемой на Т-лимфоцитах человека, моноцитарно производных макрофагах и некоторых типах дендритных клеток. Кроме CD4 требуется корецептор, которым является один из семи трансмембранных G-протеинсвязанных рецепторов хемокинов. Клеточный тропизм, способность образовывать синцитий и выбор корецептора лежат в основе тонкой характеристики ВИЧ-1. Особенности клеточного тропизма различных типов ВИЧ-1 кодируются в домене V3, который определяет проникновение вируса за счет выбора им корецептора. Вирусы, использующие хемокиновый рецептор CCR5, известны как вирусы R5. Эти варианты вируса ВИЧ-1 изолируются на ранних этапах ВИЧ-инфекции, как правило, тропны к макрофагам и Т-клеткам (М-тропность), не образуют синцитий (NSI) и обладают наибольшей способностью к передаче. В какой-то степе-

ни это объясняется, видимо, Nef-модуляцией основного комплекса гистосовместимости человека и CD4 лимфоцитов [20, 21]. Известна другая большая группа вирусов, обозначаемая как Х4 по использованию ими для проникновения в клетки хемокинового корецептора CXCR4. Х4-изолят чаще обнаруживается на поздних стадиях болезни и образует синцитий (SI). Переход фенотипа вируса с R5 на Х4 коррелирует с быстрым падением числа CD4 Т-клеток и неблагоприятной клинической динамикой. Идентифицированы лиганды для этих основных коцерецепторов. СС-хемокины RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  взаимодействуют с CCR5. SDF-1 исполняет роль естественной лиганды для CXCR4, причем нарушения экспрессии корецепторов CCR5 и CXCR4 выражены у младенцев значительно больше, чем у детей старшего возраста [22]. К тому же репликация вируса в мононуклеарных клетках у новорожденных происходит значительно быстрее, чем у взрослых, что объясняется различной экспрессией гена [23]. Кроме основных для ВИЧ-1 корецепторов CCR5 и CXCR4 известны так называемые «малые корецепторы» CCR2B и CCR3, которые участвуют в передаче инфекции на определенные клетки. Присоединение gp120 к CD4 и к хемокиновым корецепторам приводит к взаимодействию домена gp41 с мембраной клетки хозяина и пенетрации вирусной РНК в ее цитоплазму. За счет обратной транскрипции образуется двухнитчатая ДНК – копия генома вирусной РНК. Вирусная ДНК транспортируется в ядро и интегрируется в геном хозяина. После интеграции транскрипция ВИЧ-1 может быть инициирована внутриклеточным фактором транскрипции. Транскрипты переносятся в цитоплазму, где транслируются в структурные и энзимные протеины вируса. Собранные вирионы, используя гликопротеины gp120 и gp41, покидают клетку. Цикл длится 2,6 дня [24, 25].

Хотя местом первичной репликации ВИЧ-1 являются лимфатические узлы, она (репликация) происходит и в других иммунокомпетентных органах, включая вилочковую железу. Это положение особенно важно для детей.

Роль тимуса в иммунопатогенезе ВИЧ-инфекции привлекает особое внимание, так как вилочковая железа – орган созревания Т-лимфоцитов. В настоящее время существует множество доказательств активного размножения ВИЧ-1 в тимусе [26, 27]. Известно, что ВИЧ-инфицированным женщинам свойственна высокая частота спонтанных аборт на ранних сроках беременности. Большинство из этих аборт связывают с персистенцией вируса иммунодефицита в тимусе плода. Гистологически выявляется депрессия лимфоцитов в кортико-медуллярном переходе – чрезвычайно важной для иммуногенеза области тимуса [28–30]. Утеря этой функции в сочетании с усиленной продукцией провоспалительных цитокинов в трофобластах плаценты ВИЧ-инфицированной женщины приводит к спонтанным аборт [31]. Истощение иммунной системы при ВИЧ-инфекции, проявляющееся оппортунистической инфекцией и развитием СПИДа, в значительной степени обусловлено депрессией регенеративных способностей тимуса. Это положение актуально прежде всего для детей. Разрушение тимуса вирусом иммунодефицита ведет к задержке созревания Т-клеток, необходимых для восполнения периферического пула. Тимус-зависимый путь восполнения периферического пула Т-клеток является определяющим для детей вплоть до подросткового возраста. Тимус-зависимый путь образования Т-клеток протекает с образованием высоко молекулярной изофор-

мы CD45 (CD45RA), маркера «наивных» Т-лимфоцитов. У взрослых преобладает тимус-независимый тип пополнения пула Т-клеток с образованием низко молекулярной изоформы CD45 (CD45RO), маркера «обученных» Т-лимфоцитов [32–35].

В качестве модели для изучения влияния ВИЧ-1 на тимус использовали мышей SCID с имплантированными тканями тимуса и печени плода человека. На этой модели было показано, что тимоциты CD4+ могут быть инфицированы ВИЧ-1 на самых разных этапах своего развития. Более того, некоторые эпителиальные клетки тимуса способны к эндоцитозу ВИЧ-1, но даже при отсутствии захвата вируса репликация ВИЧ-1 ведет к дегенерации клеток тимического эпителия и дезинтеграции тимического микропейзажа [36, 37].

Благодаря современным технологиям по контролю числа Т-лимфоцитов, эмигрирующих из тимуса, появилась возможность непосредственного определения функции этой железы. В процессе развития Т-клеток в тимусе они подвергаются реаранжировке гена Т-рецептора (TCR), и образуется устойчивый эписомальный побочный продукт ДНК – TRECs. TRECs достаточно стабилен, но может быть снижен в случаях ускоренной гибели клеток или их дилуции. Таким образом, измерение уровня TREC указывает не только на освобождение клеток из тимуса, но и на клеточную экспансию и продолжительность их жизни. Ряд исследователей, используя эту технологию, определяли число Т-клеток, эмигрировавших из тимуса у ВИЧ-1 инфицированных [38]. В итоге продемонстрировано существенное снижение числа TRECs+ CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов у нелеченных ВИЧ-1 инфицированных пациентов. Успешная терапия приводила к значительному увеличению выхода из тимуса «наивных» Т-клеток. Однако механизм, приводящий к уменьшению числа CD4 лимфоцитов при недостаточности тимуса, полностью не известен.

Вполне вероятно, что начальным звеном является действие ВИЧ-1 на стволовые клетки. На клетках-прогениторах CD34+ экспрессируются необходимые для фиксации вируса рецептор CD4+ и хемокиновый рецептор CXCR4. Кроме того, ВИЧ-1 косвенно влияет на стволовые клетки путем нарушения их дифференцировки, длительности жизни и функции за счет изменения стромального окружения, поверхностных антигенов и индукции апоптоза [39, 40]. Нарушение естественной дифференциации и функции стволовых клеток может привести к дефектности многих других клеток, что, прежде всего, проявится иммунной недостаточностью. Устойчивость примитивных гематопозитических клеток объясняется присутствием циклин-зависимого ингибитора киназы, который соединяется с ВИЧ-1 интегразой, предотвращая тем самым повреждение хромосом [41].

Нарушение клеток-прекурсоров лимфоидной системы может повлечь за собой снижение выхода в кровь тимических Т-лимфоцитов. Дефект в дифференциации миелоидных клеток приводит к недостаточности антигенпрезентирующих клеток: миелоидных дендритических и моноцитов-макрофагов, что и зафиксировано при ВИЧ-1 инфекции. Кроме того, в период активной репликации вируса вирусные белки (nef, gp120) блокируют образование или подавляют функцию специфических ВИЧ-1-Т-клеток за счет индукции их апоптоза. Одновременно ВИЧ-1-Nef угнетает экспрессию молекул 1-го класса комплекса гистосовместимости (MHC-1), подавляет синтез интерлейкина (IL) 2, интерферона (IFN)  $\gamma$ , усиливает образование

IL-10. Возникающий дисбаланс МНС-1 и цитокинов затрудняет формирование Th1-фенотипа, т.е. клеточно-опосредованную иммунную реакцию на ВИЧ-1 [42–44]. Сведения о дисбалансе цитокинов при ВИЧ-инфекции с недостаточностью Th1-цитоклинов (IL-2, IFN- $\alpha$ ) и избытком Th2-цитоклинов (IL-10) приводят к во многих работах. Превалирование Th2 цитокинов крайне затрудняет активацию или сохранение на должном уровне клеточно-опосредованной иммунной реакции при ВИЧ-инфекции [45]. Индукция синтеза про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов осуществляется через Toll-like рецепторы. В эксперименте получен положительный эффект при блокаде соответствующих структур, а в клинике показано, что различные антиретровирусные препараты по отдельности или в комбинации способны снижать концентрацию провоспалительных цитокинов в плаценте, уменьшая риск передачи инфекции от матери к ребенку [46–48].

Способность ВИЧ-1 подавлять Т-клеточный иммунный ответ усугубляется особенностями Т-клеточной иммунной системы плодов, новорожденных и детей раннего возраста. Мы уже говорили о превалировании «наивных» Т-лимфоцитов. Кроме этого, пролиферативная активность Т-клеток у этого контингента много ниже, чем у взрослых. Слабый ответ на стимуляцию моноклональными антителами объясняется большей зависимостью от ко-стимулирующих сигналов со стороны зрелых дендритических антигенпрезентирующих клеток. Последние, как указывалось ранее, достаточно рано поражаются вирусом иммунодефицита, что нарушает их функцию. Т-клетки новорожденных не способны синтезировать достаточное количество IFN- $\gamma$ , т.е. возрастная физиология клетки соответствует патогенетическому механизму ВИЧ инфекции. Т-клетки новорожденного активируют В-клетки значительно слабее, чем это делают Т-клетки взрослого.

Особенности иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции у детей с определяющей ролью тимуса обуславливают оригинальные иммунологические параметры ее диагностики: возраст определяет интерпретацию числа CD4+ Т-лимфоцитов. У детей в возрасте до 6 лет число CD4+ Т-лимфоцитов выше, чем у взрослых. Поэтому и категории иммуносупрессии по рекомендациям Центра по контролю и предупреждению инфекций США у детей отличаются от таковых у взрослых (таблица) [49].

У детей старшего возраста, точно так же как и взрослых, диагноз ВИЧ-инфекции может быть установлен только на основании серологических тестов. Вполне достаточен энзимно-иммуносорбентный тест (ELISA), подтвержденный тестом вестерн-блот. В большинстве случаев позитивные серологические пробы должны быть подтверждены повторными тестами. Отрицательные их результаты возможны у недавно заразившихся людей до формирования антительного ответа. Для подтверждения диагноза иногда могут потребоваться вирусологические тесты (p24 антиген, ВИЧ-ДНК, культура ВИЧ). Подтверждение ВИЧ-инфекции у новорожденного в ближайшие 48 ч после родов свидетельствует в пользу внутриматочной передачи вируса. Негативные тесты в первые 7 сут жизни и позитивные результаты на ВИЧ-инфекцию после этого срока указывают на инфицирование в период родов. У детей в возрасте до 1,5 лет в крови циркулируют антитела матери, поэтому необходим поиск самого вируса. Это может быть сделано либо путем полимеразной цепной реакции (ПЦР), либо культурой ВИЧ. Информативность этих двух тестов практически одина-

Таблица. Иммунологические и клинические категории иммуносупрессии у детей с ВИЧ-инфекцией [49]

А. Иммунологические категории				
Категории	CD4 Т-клетки (%) в различные возрастные периоды			
	< 1 года	1–5 лет	6–12 лет	13–18 лет
Нет иммуносупрессии	> 1500/мкл (> 25%)	> 1000/мкл (> 25%)	> 500/мкл (> 25%)	> 500/мкл (> 29%)
Умеренная иммуносупрессия	750–1499/мкл (15–24%)	500–999/мкл (15–24%)	200–499/мкл (15–24%)	200–499/мкл (14–28%)
Тяжелая иммуносупрессия	< 750/мкл (< 15%)	< 500/мкл (< 15%)	< 200/мкл (< 15%)	< 200/мкл (< 14%)

  

В. Клинические категории	
Дети раннего возраста	Подростки (13–18 лет)
N – нет признаков или симптомов	A – острая инфекция, асимптомная, персистирующая лимфаденопатия
A – мягко выраженные признаки или симптомы	B – симптомы ни А, ни С
B – умеренно выраженные признаки или симптомы	C – существуют все признаки СПИДа
C – тяжелые признаки или симптомы	

кова, однако ПЦР предпочтительней благодаря скорости и дешевизне. Тест на p24 менее достоверный, а на IgA-анти-ВИЧ – менее чувствительный [50, 51]. Однако, определяемый методом ПЦР уровень ВИЧ-РНК различен у детей и взрослых. У последних он резко нарастает после инфицирования. Через 3 нед за счет формирования иммунного ответа он снижается и достигает некоторой концентрации, служащей прогностическим показателем [52]. При высоком уровне концентрации ВИЧ-РНК прогноз неблагоприятен, быстро развивается клиническая картина СПИДа, завершающаяся смертью пациента. При низком уровне ВИЧ-РНК симптомы болезни значительно мягче и продолжительность жизни дольше. У детей уровень ВИЧ-РНК очень резко нарастает в первые же недели после рождения и чрезвычайно медленно, в течение нескольких лет, снижается. Эта необычная для взрослых динамика концентрации ВИЧ-РНК в периферической крови детей грудного возраста объясняется незрелостью иммунной системы младенца, не обеспечивающей достаточную элиминацию вируса [30].

Таким образом, иммунопатогенез ВИЧ-инфекции у детей раннего возраста имеет особенности, обусловленные типом передачи инфекции, сложным биологическим взаимоотношением мать–дитя, возрастными характеристиками иммунной системы ребенка. Дальнейшее изучение иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции у детей младшего возраста послужит целям совершенствования ее профилактики и терапии.

## Литература

1. Авцын А.П. Введение в географическую патологию. М.: Медицина, 1972; 328.
2. ВИЧ-Инфекция. Информационный бюллетень, Москва, 2002; 24.
3. UNAIDS Joint United Nations programme on HIV/AIDS. AIDS Epidemic Update, 2006.
4. Cohen J. Ground zero: AIDS research in Africa. Science 2000; 288: 2150.
5. Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку. Стратегические варианты. Объединенная программа ООН контроля по ВИЧ/СПИДу. Женева, 2001.
6. Wilson C., Walker B. Acquired immunodeficiency syndrome. In: Rich R. (Ed.) Clinical immunology. Principal and practice. Mosby, London, 2003; 1: 38.1–38.28.
7. The Presidents emergency plan for AIDS relief. US five-year global HIV/AIDS strategy, United States Department of State, Washington, 2004; 103.
8. Lindengren M., Hammet T., Bulters M. The epidemiology of pediatric HIV disease. In: Zeichner S., Red J. (Eds.) Pediatric HIV care. Second Edition. Cambridge university press, Cambridge, 2006; 78–95.

9. Костинова М.П., Папуашвили М.Н., Сухина М.В. (ред.) ВИЧ-инфекция. Клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты. М.: Боргес, 2004; 128.
10. Kino T., Chrousos G. Human immunodeficiency virus type 1 accessory protein VPR: a causative agent of the AIDS-related insulin resistance/lipodystrophy syndrome? *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2004; 1024: 153–67.
11. Gao F., Bailes E., Robertson D., et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* 1999; 397: 436–41.
12. Weniger B. Experience from HIV incidence cohorts in Thailand: implications for HIV vaccine efficacy trials. *AIDS*, 1994; 8: 1007–12.
13. Wilson C., Brown R., Korber B., et al. Frequent detection of escape from cytotoxic T-lymphocyte recognition in perinatal human immunodeficiency virus (HIV) type 1 transmission: the Ariel project for the prevention of transmission of HIV from mother to infant. *J Virology* 1999; 73: 3975–85.
14. Italian collaborative study of HIV infection. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in Italy: temporal trends and determination of infection. *Human Reproduction* 1999; 14: 242–6.
15. Shah J. Is elective caesarian section really essential for the prevention of mother to child transmission of HIV in era of antiretroviral therapy and abstinence of breast feeding. *J of tropical pediatrics* 2006; 52: 163–5.
16. Rousseau C., Nduati R., Richardson B., et al. Association of levels of HIV-1 infected breast milk cells and risk of mother-to-child transmission. *J infect. Dis.* 2004; 15: 1880–8.
17. Pitt J., Schluchter M., Jensen H., et al. Maternal and perinatal factors related to maternal-infant transmission of HIV-1 in the P2C2 HIV study: the role of EBV shedding. *J acquir. immunodeficiency syndrom Hum Retrovirol.* 1998; 19: 462.
18. Shey W. Vaginal disinfection during labor for the reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane database review* 3, 2002; CD 003651.
19. Kaur G., Singh P., Rappaport C., et al. Polymorphism in CCR5 gene promoter and HIV-1 infection in North Indians. *Human Immunology* 2007; 67: 454–61.
20. Tersmette M., Goedre R., Al B., et al. Differential syncytium-inducing capacity of human immunodeficiency virus isolates: frequent detection of syncytium inducing isolates in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *J Virology* 1988; 62: 2026.
21. Novello C., Kasakovsky S., Lewis M., et al. Maintenance of Nef-mediated modulation of major histocompatibility complex class I and CD4 after sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Virology* 2007; 81: 4776–86.
22. Tuttle D., Coberley C., Xie X., Kou Z. Effects of human immunodeficiency virus type 1 infection on CCR5 and CXCR4 coreceptor expression on CD4 T-lymphocyte subsets in infants and adolescents. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 2004; 20(3): 305–313.
23. Sundaravandan V., Saxena S., Ramakrishnan R., et al. Differential HIV-1 replication in neonatal and adult mononuclear cells is influenced at the level of HIV-1 gene expression. *PNAS (Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America)*, 2006; 103: 11701–6.
24. Pantanello G., Walker B. *Retroviral immunology: immune response and restoration*. New Jersey, Humana Press, 2001; 336.
25. Arellano R., Soriano V., Alcamil J., Holquin A. New findings of transcription regulation across different HIV-1 subtypes. *AIDS Rev.*, 2006; 8: 9–16.
26. Chene L., Nugeyre M., Cuillemerd E., et al. Thymocyte-thymic epithelial cell interaction leads to high-level replication of human immunodeficiency virus exclusively in mature CD4(+), CD8(-), CD3(+) thymocytes: a critical role for tumor necrosis factor and interleukin-7. *J of Virology* 1999; 363: 7533–42.
27. Centlivre M., Sommer P., Michel M., et al. HIV-1 clade promoter strongly influence spatial and temporal dynamics of viral replication in vivo. *J Clin. Invest.* 2005; 115: 348–58.
28. Langston C., Lewis D., Hammil H., et al. Excess intrauterine fetal demise associated with maternal HIV infection. *J Infect. Diseases*, 1995; 172: 1451–60.
29. DonaldMc C., Lamberst J., Nayagam D., et al. Why a children still being infected with HIV? Experiences in the prevention of mother-to-child transmission of HIV in south London. *Sexually transmitted infections*, 2007; 83: 59–63.
30. Shearer W., Langston C., Lewis D., et al. Early spontaneous abortions and fetal thymic abnormalities in maternal-to-fetal HIV infection. *Acta paediatrica Suppl.*, 1997; 421: 60–4.
31. Lee B., Ordonez N., Popek E., et al. Inflammatory cytokine expression is correlated with the level of HIV transcripts in HIV-infected placental trophoblastic cells. *J Virology* 1997; 71: 3628–35.
32. Kourtis A., Ibegbu C., Nahmias A., et al. Early progression of disease in HIV-infected infants with thymus dysfunction. *New Engl. J of Medicine*, 1996; 335: 1431–6.
33. Meissner E., Zhang L., Jiang S., Su L. Fusion-induced apoptosis contributes to thymocyte depletion by a pathogenetic human immunodeficiency virus type 1 envelope in the human thymus. *J Virology* 2006; 80: 11019–30.
34. Mackell C., Bare C., Granger L., et al. Thymic-independent T-cell regeneration occurs via antigen-driven expansion of peripheral T-cells resulting in repertoire that limited in diversity and prone to skewing. *J Immunology* 1996; 156: 4609–16.
35. Tough D., Sprent J. Turnover of naive and memory-phenotype T-cells. *J exp. Medicine*, 1994; 179: 1127–35.
36. Meissner E., Duus K., Loomis R., D'Agosti. HIV-1 replication and pathogenesis in human thymus. *Current HIV Research*, 2003; 1(3): 275–85.
37. Ye P., Kirschner D., Kourtis A. The thymus during HIV-disease: role in pathogenesis and in immune recovery. *Curr. HIV Research*. 2004; 2(2): 177–83.
38. Zhang L., Lewin S., Marcowitz M., et al. Measuring recent thymic emigrants in blood of normal and HIV-1-infected individuals before and after effective therapy. *J of Exp. Medicine*, 1999; 190: 725–32.
39. Shen H., Cheng T., Pfeffer F., et al. Intrinsic human immunodeficiency virus type 1 resistance of hematopoietic stem cells despite coreceptor expression. *J Virology*, 1999; 73: 728–37.
40. Bahner I., Kearns K., Coutinho S., et al. Infection of human marrow stroma by human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) is both required and sufficient for HIV-1-induced hematopoietic suppression in vitro: demonstration by gene modification of primary human stroma. *Blood*, 1997; 90: 1787–98.
41. Zheng J., Scadden D., Crumpacker C. Primitive hematopoietic cells resist HIV-1 infection via p21Waf1/Cip1/Sd1. *J Clin. Invest.*, 2007; 117: 473–81.
42. Oyaizu N., Pahwa S. Role of apoptosis in HIV disease pathogenesis. *J Clin. Immunology*, 1995; 15: 217–31.
43. Collins K., Chen B., Kalams S., et al. HIV-1 Nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature*, 1998; 391: 397–401.
44. Pahwa S. Role of common gamma chain utilizing cytokines for immune restriction in HIV-infection. <http://www.springerlink.com/content/64m638mt231vg467>.
45. Kundu S., Merigan T. Heterogeneity of cytokines functions in HIV-infection. *Immunology*, 1997; 92: 234–8.
46. Dhillon N., Sui J., Potula R., et al. Inhibition of pathogenesis SHIV replication in macaques treated with antisense DNA of interleukin-4. *Blood*, 2005; 105: 3094–9.
47. Sanghavi S., Reinhart T. Increased expression of TLR3 in lymph nodes during simian immunodeficiency virus infection: implications for inflammation and immunodeficiency. *The J of Immunology*, 2005; 175: 5314–23.
48. Pornprasert S., Mary J., Faye A., et al. Antiinflammatory cytokine profile in term placentae of HIV-1 infected women receiving antiretrovirals for the prevention of mother-to-child transmission in Thailand. 4-th IAS conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention 22–25 July 2007. Sydney, Australia.
49. Centers for disease control and prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency infection in children less than 13 years of age. *Morb. Mort. Wkly Rep.*, 1994; 43 (RR-12): 1–19.
50. Dunn D., Brandt C., Kirvine A., et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intrauterine and intrapartum transmission. *AIDS*, 1996; 9: F7.
51. Kline M., Lewis D., Hollinger F., et al. A comparative study of human immunodeficiency virus (HIV) culture, polymerase chain reaction, and anti-HIV immunoglobulin A antibody detection in the diagnosis during early infancy of vertically acquired HIV infection. *Pediatr. Infect. Diseases J.* 1994; 13: 90.
52. Ho D. Viral counts count in HIV infection. *Science*, 1996; 272: 1124–5.