

С.П. Кривоустов, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Ребенок и инфекции: стратегии противоборства

Внешняя среда таит опасность для организма ребенка ввиду разнообразных инфекционных агентов. Однако в норме макроорганизм обладает мощной системой адекватной защиты против них. Это внешние неспецифические факторы, такие как молочная кислота и жирные кислоты в поте и секрете сальных желез, pH кожи, слизь, механическое действие ресничек, кашель, чихание, вымывающее действие слез, слюны, мочи, лизоцим в носовом секрете, микробный антагонизм, врожденный иммунитет и специфический адаптивный приобретенный иммунитет.

Особо необходимо подчеркнуть барьерную роль слизистых оболочек (учитывая огромную площадь их поверхности) и слизистой кишечника. Неспецифическую защиту обеспечивает группа таких пептидов, как дефензины, которые продуцируются нейтрофилами, макрофагами и эпителием слизистых оболочек. Секреторная иммунная система защищает наружную поверхность слизистых, продуцируя иммуноглобулины IgA, IgM. На сегодняшний день накоплена убедительная доказательная база, свидетельствующая о широком спектре физиологических функций симбиотической микробиоты человека, играющей важную роль в поддержании здоровья и предупреждении возникновения многих заболеваний.

Микрофлора человека активно участвует в метаболических, регуляторных и генетических механизмах его жизнедеятельности, а также создает эффективную защиту макроорганизма от колонизации экзогенными микроорганизмами. Центральным органом микробной экологической системы человека являются приэпителиальные биопленки, покрывающие плотным защитным слоем поверхностные структуры всех относительно открытых полых органов и представляющие собой слой слизи с имплантированными в нее колониями индигенной микрофлоры, ее метаболитами, молекулами секреторного IgA и другими защитными компонентами, синтезируемыми макроорганизмом и его микрофлорой.

При попадании патогенных бактерий в организм они подвергаются разрушению растворимыми химическими факторами и фагоцитозу полиморфноядерными нейтрофилами, мононуклеарными макрофагами. Фагоцитарные клетки обладают специальными рецепторами (PRR), которые распознают молекулы поверхности патогенных микроорганизмов (PAMP), и при участии ядерного фактора транскрипции каппа В (NF-κB) инициируют процесс фагоцитоза.

Распознавание молекул поверхности микроорганизмов Toll-подобными рецепторами (TLR) приводит к синтезу цитокинов. Цитокинами называют низкомолекулярные белки, которые стимулируют или ингибируют дифференцировку, пролиферацию или функции клеток иммунной системы. TLR – трансмембранные белки, которые распознают определенные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ. В настоящее время известно не менее 13 рецепторов семейства TLR. Так, TLR2 распознает пептидогликан грамположительных бактерий, TLR4 – липополисахарид грамотрицательных микроорганизмов, TLR3, TLR5 – вирусную РНК.

Фагоцитоз, открытый в 1908 г. нашим соотечественником, лауреатом Нобелевской премии в области физиологии и медицины И.И. Мечниковым, – это процесс, при котором фагоциты захватывают и поглощают возбудителей инфекционных заболеваний и отмершие клетки. Основные этапы фагоцитарной реакции – хемотаксис, адгезия фагоцитов к объекту, активация мембраны, погружение, образование фагосомы,

фаголизосомы, киллинг, расщепление, выброс продуктов деградации. Если киллинг и поглощение прошло успешно, фагоцитоз является завершенным. По завершении фагоцитоза вступают в действие активные формы кислорода, оксид азота и другие факторы.

Активация комплемента способствует привлечению фагоцитов к микробным клеткам и осуществлению фагоцитоза. Комплементом называют сложную систему белков, постоянно присутствующих в крови, их насчитывается более 30. Это – каскадная система протеолитических ферментов, предназначенная для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов. Белки комплемента синтезируются в основном в печени и составляют приблизительно 5% от всей глобулиновой фракции плазмы крови. Большинство из них неактивны до тех пор, пока не будут приведены в действие либо в результате иммунного ответа с участием антител, либо непосредственно внедрившимся микроорганизмом.

Основным компонентом этого протеолитического каскада является C3. Его активация путем расщепления представляет собой главную реакцию всей цепи активации комплемента. C3 может быть активирован различными путями, однако в любом случае C3 расщепляется ферментным комплексом, называемым C3-конвертазой. C3-конвертаза расщепляет C3 на два фрагмента, при этом C3b связывается с мембраной клетки-мишени рядом с C3-конвертазой, образуя ферментный комплекс, называемый C5-конвертазой. В свою очередь C5-конвертаза расщепляет C5 и тем самым инициирует спонтанную сборку литического комплекса из поздних компонентов – от C5 до C9. Поскольку каждый активированный фермент расщепляет много молекул следующего профермента, каскад активации ранних компонентов действует как усилитель: каждая молекула, активированная в начале всей цепи, приводит к образованию множества литических комплексов.

Таким образом, система комплемента работает как биохимический каскад реакций. Комплемент активируется тремя биохимическими путями: классическим, альтернативным и лектиновым (маннозным). Классический путь требует антител для активации, в то время как альтернативный и лектиновый могут быть активированы антигенами без присутствия антител за счет врожденного иммунитета. Итог активации комплемента во всех трех случаях одинаков. Можно выделить такие функции комплемента, как опсонизирующая (феномен иммунного прикрепления), участие в воспалительных реакциях (выделение из тучных клеток тканевых базофилов и базофильных гранулоцитов крови гистамина, серотонина, брадикинина и др.), цитотоксическая (образуется мембраноатакующий комплекс, который атакует мембрану бактериальной клетки и разрушает ее). Так, компонент C3b связывает рецепторы комплемента, при активации комплемента высвобождаются биологически активные фрагменты, а лизирующий

мембрану комплекс повреждает мембрану и приводит к ее лизису. Комплемент играет также важную роль в индукции антителиобразования (рецептор для C3b участвует в регуляции активности В-клеток, их пролиферации и синтезе ими антител).

Активация комплемента обеспечивает привлечение и стимуляцию нейтрофилов, а приток полиморфноядерных лейкоцитов и повышение сосудистой проницаемости приводят к развитию острой воспалительной реакции, оказывающей сильный антимикробный эффект. В развитии острой воспалительной реакции большую роль играют тканевые макрофаги. Активированные макрофаги секретируют ряд растворимых медиаторов, усиливающих острую воспалительную реакцию (IL-1, фактор некроза опухоли – TNF и др.) Интерлейкин-1 (IL-1) рассматривают как мощный эндогенный пироген, стимулирующий защитные реакции организма за счет повышения температуры тела. Также IL-1, IL-6, TNF усиливают синтез в печени белков острой фазы. К острофазным белкам относятся прежде всего С-реактивный протеин (CRP) и маннозсвязывающий лектин (MBL). Острофазные белки ускоряют разрешение воспалительной реакции и восстановление поврежденных тканей.

Миграции лейкоцитов в очаг воспаления способствуют IL-1, TNF, хемокины, направляющие движение лейкоцитов. На ранней стадии воспаления стимулируется экспрессия молекул адгезии Е-селектина на эндотелии и L-селектина на лейкоцитах. Медиаторы воспаления повышают уровень экспрессии интегринов LFA-1 – функционального антигена 1 лимфоцитов и др. Под воздействием цитокинов эндотелиальные клетки начинают экспрессировать молекулы ICAM-1 – молекулы 1 межклеточной адгезии. IL-8 также активизирует полиморфноядерные нейтрофилы, в результате чего эти клетки мигрируют из кровотока, проникая между эндотелиальными клетками через базальную мембрану, и перемещаются по хемотаксическому градиенту в очаг воспаления.

Принципиально важным является то, что процесс воспаления протекает под контролем ряда регуляторных механизмов. Например, активность клеток зоны воспаления регулируют простагландин E2, трансформирующий фактор роста β, IL-10 и другие цитокины, подавляющие секрецию TNF и других провоспалительных цитокинов. Противовоспалительный эффект оказывают эндогенные глюкокортикостероиды, вызывающие репрессию многих генов, кодирующих провоспалительные цитокины и молекулы адгезии, индуцирующие синтез ингибиторов воспаления, таких как липокортин-1, секреторный ингибитор лейкоцитарных протеиназ, антагонист рецептора IL-1.

Что касается гуморальных факторов, то распространению инфекции препятствуют ферменты, которые высвобождаются поврежденными тканями и активизируют систему свертывания крови, например лизоцим или мурамидаза,



С.П. Кривоустов

которая расщепляет пептидогликан клеточной стенки чувствительных к нему бактерий. Такие цитокины, как интерфероны, ограничивают распространение вирусной инфекции – интерферон (IFN) α, который образуют в основном лейкоциты, IFNγ, образуемый главным образом фибробластами. Такие коллектины, как белки-сурфактанты SP-A, SP-D, не только снижают поверхностное натяжение эпителия, выстилающего легкие, но и способствуют фагоцитозу.

Таким образом, макроорганизм находится в непрерывной борьбе с окружающим его миром патогенных инфекционных агентов. На любую микробную атаку организм отвечает контратакой, изложенной выше, в то время как возбудители заболеваний стремятся противостоять действию защитных факторов хозяина. Стратегии выживания болезнетворных микроорганизмов весьма разнообразны. Прежде всего они имеют наружную капсулу, которая затрудняет адгезию микробов к фагоцитирующим клеткам и препятствует распознаванию рецепторами фагоцитов, а также антифагоцитарные молекулы и экзотоксины, которые действуют как яды на лейкоциты. У грамположительных микроорганизмов клеточная стенка имеет толстый пептидогликановый слой, препятствующий включению в их плазматическую мембрану лизирующего комплекса.

Некоторые бактерии способны к размножению внутри клеток организма хозяина. Эти внутриклеточные микроорганизмы легко опсонизируются и подвергаются фагоцитозу, но внутри фагоцитных клеток они инактивируют те механизмы, посредством которых макрофаги уничтожают поглощенные ими бактерии. Интересно, что эти бактерии уничтожаются с помощью механизмов клеточного иммунитета, когда Т-клетки секретируют IFNγ, который, в свою очередь, активизирует макрофаги, которые становятся способными уничтожать присутствующие в них бактерии.

Что касается инфекций, вызываемых грибами, то они часто развиваются в тех случаях, когда нарушены функции иммунной системы или когда длительной антибиотикотерапией подавлена нормальная микрофлора организма. В защите против грибов ведущая роль принадлежит клеточному иммунитету – Т-клетки действуют посредством активации макрофагов, а некоторые Т-клетки и натуральные киллеры (NK) оказывают прямое цитотоксическое действие на многие грибы. При паразитарных инвазиях может быть чрезвычайно высоким иммунный ответ, так называемый

Th2-ответ с продукцией IgE и эозинофилий.

Отдельного внимания заслуживает борьба макроорганизма с вирусной инфекцией. Отметим, что при вирусной инфекции макроорганизм стремится уничтожить инфицированные клетки до того, как вирус начнет размножаться. Вирусы, не обладая способностью к независимому самовоспроизведению, используют для размножения клеточный репликативный аппарат хозяина. Инфицированные клетки высвобождают интерфероны первого типа – IFN α , IFN β . В противовирусной защите центральная роль отводится NK, которые активизируются под влиянием IFN γ и IL-2. NK – это большие зернистые лимфоциты с характерной морфологией, которые выполняют цитотоксические функции, также как и цитотоксические T-лимфоциты. NK у человека составляют примерно 5% лимфоцитов периферической крови, чаще всего они имеют фенотип CD3-CD16+CD56+CD94+ и лишены маркеров T- и B-лимфоцитов.

NK образуются в основном из больших гранулярных лимфоцитов и несут рецепторы подавления цитотоксичности (KIR). При отрицательном распознавании, взаимодействуя с молекулами главного комплекса гистосовместимости MHC класса I на клетке-мишени, эти рецепторы посылают инфицированной клетке сигнал торможения ее цитотоксической активности. Положительное распознавание происходит, когда на клетках-мишенях отсутствует экспрессия молекул MHC и взаимодействие NK с инфицированными клетками происходит с участием их специальных рецепторов, в частности CD2 и CD69, или антител, с которыми они связываются через рецептор Fc (CD16). Связывание NK с антителами, образовавшими иммунные комплексы с антигенами на поверхности клеток-мишеней, интерпретируется как проявление антителзависимой клеточной цитотоксичности.

Таким образом, NK узнают определенные структуры высокомолекулярных гликопротеинов, которые экспрессируются на мембране инфицированных вирусом клеток, происходит сближение с ней за счет рецепторов NK. NK активируются, и содержимое гранул выбрасывается во внеклеточное пространство. В этом процессе главная роль принадлежит перфоруину (цитоллизину), который встраивается в мембрану клетки-мишени и образует трансмембранные поры, что приводит к гибели клетки, поскольку содержимое клетки вытекает через эти поры. Кроме того, гранулы NK содержат сериновые протеинкиназы, которые могут функционировать как цитотоксические факторы. Таким образом, NK разрушают инфицированные вирусом клетки, вызывая их апоптоз, который может индуцироваться цитотоксическим эффектом перфоруина, гранзимов либо взаимодействием лиганда FasL NK с рецептором Fas клетки-мишени.

Очень важно, что клеточный иммунитет вступает в действие до того, как вирусы могут отпочковаться от поверхности инфицированных клеток и проникать в соседние клетки. Быстрое уничтожение инфицированных клеток $\alpha\beta$ -T-лимфоцитами предотвращает размножение вируса, а цитокины, продуцируемые T-клетками CD4⁺ и CD8⁺, активируют антигенпрезентирующие клетки и служат фактором контроля репликации вирусных частиц.

Сывороточные антитела тоже играют важную роль в противовирусной защите, причем антитела нейтрализуют вирусы различными способами. Они могут вызывать разрушение свободных вирусных частиц посредством активации

комплемента по классическому пути или инициировать агрегацию вирусных частиц с усиленным фагоцитозом и их внутриклеточное уничтожение. Интересно, что даже при низком титре антител в сыворотке крови их количество может быть повышенным в жидкостях, омывающих инфицированные поверхности, например слизистой оболочки носа, за счет местной продукции противовирусных антител, прежде всего IgA. Что касается предупреждения последующей вирусной инфекции, то чаще вторичные случаи заболевания вызываются микроорганизмами с иной антигенной структурой, и получить стойкий и длительный иммунитет трудно.

Для педиатра представляет особый интерес иммунореактивность новорожденных и детей грудного возраста. Уровень антител при рождении при отсутствии внутриутробной инфекции низкий за исключением IgG, которые переносятся в организм плода от матери трансплацентарным путем с участием Fc-рецепторов, специфичных к IgG. Эти антитела материнского происхождения катаболизируются, имея период полужизни около 30 суток. Их уровень в крови младенца снижается на протяжении первых 3 месяцев жизни, в том числе за счет увеличения объема крови. Затем скорость синтеза IgG начинает превышать скорость разрушения IgG, и общая концентрация их постепенно возрастает. Иммуноглобулины других классов не проникают через плаценту, однако в крови пуповины обнаруживается низкий уровень IgM, синтезированных в организме. Уровень IgM, характерный для взрослого, достигается к 9-месячному возрасту.

Таким образом, из иммуноглобулинов только IgG обладают важным свойством проникать через плаценту человека, обеспечивая создание основной линии защиты у новорожденных в первые недели жизни. Защита и далее может осуществляться за счет IgG, содержащихся в молозиве и поступающих в организм новорожденного через стенку кишечника. На иммунный ответ существенно влияют генетические факторы. Продукция антител регулируется с участием большого количества генов, одни из них влияют на процессинг антигена макрофагами и их антимикробную активность, другие – на скорость пролиферации дифференцирующихся B-лимфоцитов.

Сегодня на помощь в борьбе с бактериальной инфекцией приходят достижения современной фармакологии. Так, антибиотики помогли побороть инфекции, от которых человечество страдало многие века. Не вызывает сомнения тот факт, что к числу наиболее значимых достижений медицины XX века относится открытие Э. Чейном, Г. Флори и А. Флемингом антибиотика, что произвело настоящую революцию в лечебной практике. Сотни миллионов смертей удалось предотвратить, а увеличение продолжительности и улучшение качества жизни человека напрямую связано с внедрением антимикробной терапии в практику здравоохранения. Огромное значение имело открытие Д. Бротцу цефалоспоринов – наиболее популярных антибиотиков в современной клинической педиатрии.

Основой терапевтического действия антибактериальных препаратов является подавление жизнедеятельности возбудителя инфекционной болезни за счет угнетения более или менее специфичного для микроорганизмов метаболического процесса. Угнетение происходит в результате связывания антибиотика с мишенью, в качестве которой может выступать либо фермент, либо структурная молекула микроорганизма.

Однако следует помнить, что рациональная антибиотикотерапия в педиатрии по-прежнему является актуальной и сложной задачей, как и проблемы, связанные с нерациональным использованием противомикробных препаратов и резистентностью микроорганизмов к антибиотикам. Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной.

Природная устойчивость характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишени действия антибиотика или недоступностью мишени вследствие изначально низкой проницаемости или ферментативной инактивации. Под приобретенной устойчивостью понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Известны следующие биохимические механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам: модификация мишени действия, инактивация антибиотика, активное выведение антибиотика из микробной клетки – эффлюкс, нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки, формирование метаболического шунта. Для β -лактамов антибиотиков особенно актуальна ферментативная инактивация. Наиболее распространенным механизмом устойчивости микроорганизмов к β -лактамам является их ферментативная инактивация в результате гидролиза одной из связей β -лактамового кольца ферментами β -лактамазами.

Следует подчеркнуть, что в стратегии противоборства макроорганизма и инфекции важное значение принадлежит рациональной антимикробной терапии. Сложно сказать более удачно, чем это выразил выдающийся педиатр нашего времени, профессор В.К. Таточенко (2009), обсуждая принцип разумной достаточности антибиотикотерапии в педиатрии: «Четкое знание международных рекомендаций, чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам, использование клинического опыта и индивидуальный подход к каждому ребенку – не панацея от возникновения проблем в ходе лечения, но важный шаг на пути к их решению». Этому должно способствовать и широкое внедрение в практику клинической педиатрии резолюции круглого стола по рациональной антимикробной терапии распространенных заболеваний детского возраста (А.П. Волосовец, А.Е. Абатуров, С.А. Крамарев, С.П. Кривоустов и соавт. 2010), резолюции участников междисциплинарного круглого стола с видеоконференцией в регионах Украины «Инфекции дыхательных путей в практике семейного врача, педиатра, терапевта: рациональная антимикробная терапия» (А.П. Волосовец, А.Э. Багрий, С.П. Кривоустов, 2011).

В качестве профилактики инфекционных заболеваний у детей в первую очередь следует рассматривать вакцинацию. Именно активная иммунизация обеспечивает защиту от инфекции благодаря контакту организма с неvirulentной формой патогенного микроорганизма. Также трудно переоценить роль грудного вскармливания и полноценной детской диеты. Например, известно негативное влияние на эффективность иммунного ответа дефицита белка, цинка, а также нарушений микробной экологической системы кишечника. В настоящее время изучаются и другие аспекты рассматриваемой проблемы, например психоиммунология. Ведь известно, что стресс может вызывать снижение активности NK, продукции антител и уровня клеточного иммунного ответа.

Новости

Питание и прибавка в весе у детей после тонзиллэктомии

Известна взаимосвязь тонзиллэктомии с избыточной прибавкой в весе у детей с гипертрофией небных миндалин. Этот эффект может быть связан с изменением дыхания и/или питания, иммунологическими или метаболическими факторами. В данном исследовании проанализировано влияние тонзиллэктомии на пищевые привычки детей. Проведена оценка фактического питания 30 детей в возрасте 4-6 лет до проведения тонзиллэктомии и через 6 мес после нее с использованием 24-часового пищевого дневника. В качестве группы контроля оценивалось фактическое питание 18 здоровых детей того же возраста. При анализе результатов обнаружено, что дети с гипертрофией небных миндалин потребляли большее количество калорий в сутки за счет сахара, сладких напитков и жиров ($p=0,01$). После операции потребление калорий в данной группе возросло еще больше за счет повышенного потребления тех же групп продуктов ($p\leq 0,001$). По сравнению с контрольной группой дети после тонзиллэктомии значительно больше прибавили в весе ($p=0,043$).

Таким образом, необходимо предупреждать родителей о возможном прибавлении в весе после операции в связи с избыточным потреблением сладостей.

www.europeanreview.org

Бронхиальная астма и показатели тромбоцитов в крови

Бронхиальная астма является одной из самых распространенных хронических болезней у детей в промышленно развитых странах. Хорошо известно, что T-хелперы-2 клетки, тучные клетки и эозинофилы играют роль в развитии астмы, но недавно было показано, что тромбоциты также играют определенную роль в патогенезе астмы. Для изучения вопроса было проведено ретроспективное исследование по оценке среднего объема тромбоцитов у больных бронхиальной астмой во время приступа и в межприступный период по сравнению со здоровыми детьми. В исследование было включено 100 детей, больных бронхиальной астмой, а также 49 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту в качестве контрольной группы. Средний объем тромбоцитов у больных бронхиальной астмой в межприступном периоде составил $7,7\pm 0,8$ fl, средний объем тромбоцитов у астматиков в период обострения был равен $7,8\pm 0,9$ fl. Сравнение среднего объема тромбоцитов у больных бронхиальной астмой и здоровых детей как в остром, так и в межприступном периоде не показало никаких различий ($p>0,05$). Сравнение среднего объема тромбоцитов не фоне приступа астмы и в межприступном периоде также не выявило различий ($p>0,05$). Наличие аллергии, инфекции, эозинофилия, повышение иммуноглобулина E и тяжесть острого астматического приступа не влияли на значение объема тромбоцитов. Результаты исследования показывают, что среднее значение объема тромбоцитов не может быть использовано в качестве маркера при бронхиальной астме.

www.journalreview.org

Подготовил Владимир Савченко