

сохраняя презентацию HЛАС и HЛAE. Это позволяет избежать атаки со стороны как Т-киллеров, так и НК-клеток. Следующий ход иммунитета...

Приведенный пример динамических взаимоотношений двух противостоящих систем — инфекции и иммунитета — со всей очевидностью показывает, что обе системы очень изобретательны и рациональны. Каждую атаку противоположной стороны защищающаяся сторона или умело блокирует, или ловко уклоняется от нее. Прекрасные адаптационные возможности обеих сторон обеспечены очень похожими генетическими конструкторами, которые генерируют все новые и новые факторы и способы защиты и нападения. В целом обе живые системы имеют приблизительно равные шансы в этом противостоянии, поскольку они устроены подобным образом. Противостояние инфекции и иммунитета многоклеточных организмов продолжается уже многие миллионы лет. Этот долгий исторический опыт тоже указывает на стратегически равные шансы обеих сторон. Он также предопределяет вполне оптимистичный прогноз на будущее — противостояние продолжалось многие миллионы лет, не позволив одной стороне одолеть другую, так и будет продолжаться еще миллионы лет. Изменить равенство сил может лишь резкое изменение условий обитания на нашей планете.

Такой оптимистичный прогноз касается противостояния инфекции и иммунитета в глобальных масштабах, касающихся в целом жизни на нашей планете. Он не исключает победы инфекции в отдельных сражениях на уровне отдельных индивидов и даже больших сообществ, которые могут исчисляться миллионами индивидов. Такие примеры хорошо известны — это, например, летальный для отдельного человека исход инфекционного заболева-

ния или масштабная эпидемия особо опасной инфекции со множеством летальных случаев.

В дополнение к тому, что мы унаследовали в процессе эволюции для защиты от инфекции, человек, как существо разумное, вносит в противостояние с инфекцией продукты своего интеллекта. Вакцины, антибиотики, противовирусные, противогрибковые, противопаразитарные лекарства, а также средства и способы, нейтрализующие или ускоряющие выведение из организма инфекционных токсинов, противовоспалительные и другие симптоматические лекарственные препараты — все это ложится на чашу весов с нашей стороны.

Вместе со значительными достижениями интеллекта, с прогрессом науки, техники и технологий человек создал для себя комфортные, тепличные условия жизни, что привело к его значительному физическому ослаблению. Это — очень весомый фактор, зависящий от человека, но действующий против него. Ослабление иммунитета ложится на противоположную чашу весов, то есть действует в интересах инфекции. Чтобы не допустить значительного крена в пользу инфекции, человеку придется в полной мере осознать абсолютную необходимость специальных физических тренировок.

Природа учит, что наша сила — в разнообразии средств защиты от инфекции, значит, следует упорно продолжать разработку все новых и новых вакцин и лекарственных препаратов против инфекции, расширяя это разнообразие. Вместе с тем, отдавая должное лекарствам, направленным против инфекции, врачу необходимо помнить, что болезнь является результатом взаимодействия двух сторон — инфекции и иммунитета. Подавляя инфекцию, не следует забывать об усилении иммунитета.

#### ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 4/2005, приложение № 8.

© Коллектив авторов, 2004

*В.В. Иванова, Г.Ф. Железникова, И.В. Шилова*

### ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

НИИ детских инфекций МЗ РФ, Санкт-Петербург

В настоящее время инфекционные заболевания занимают доминирующее место в патологии человека и, по прогнозам экспертов ВОЗ, в XXI веке роль инфекции будет возрастать. Регистрируемые инфекционные болезни составляют лишь малую часть их истинного распространения, так как вне учета остаются многочисленные инаппаратные легкие кли-

нические формы. Наиболее актуальными являются вирусные гепатиты В и С, острые кишечные инфекции, гепатит А, краснуха, ветряная оспа, менингококковая инфекция. Также важно отметить проблему внутриутробных и оппортунистических инфекций, возникающих в условиях наследственно обусловленного или приобретенного иммунодефицита.

В прошлые времена, говоря о патогенезе (в классификации Колтыпина), рассматривались три составляющие:

- токсическая линия;
- аллергическая линия;
- септическая линия.

В основе современных представлений о патогенезе инфекционных заболеваний все более значимое место занимает иммунопатогенез, который рассматривается через призму взаимоотношений факторов микро- и макроорганизмов, свойств микроорганизмов, способных не только укрываться от иммунного контроля при помощи антигенной мимикрии, но и модифицировать иммунный ответ человека.

Защитные факторы макроорганизма в ответ на внедрение инфекционных агентов всегда действуют содружественно и представляют комплекс, состоящий из иммунного, нейроэндокринного и метаболического звеньев, однако в настоящем сообщении мы рассматриваем патогенез через призму одного из звеньев — иммунного ответа, от функции которого зависят течение болезни и эффективность адекватной терапии.

Под иммунным ответом в широком смысле понимают всю совокупность защитных реакций иммунной системы организма, направленных на ограничение распространения и элиминацию возбудителя инфекции. Неспецифический компонент ответа обеспечивают факторы врожденного (естественного) иммунитета, а собственно иммунный ответ на антигены возбудителя (адаптивный иммунитет) осуществляют Т- и В-лимфоциты в кооперации со вспомогательными клетками. Как неспецифический, так и специфический компонент включает две основные формы ответа — клеточную и гуморальную.

Представление антигена Т-лимфоцитам является ключевым звеном специфического иммунного ответа, а его результативность зависит от способности вспомогательных клеток и Т-лимфоцитов взаимодействовать между собой. Решающую роль играют молекулы адгезии, клеточные рецепторы и цитокины, секретируемые обоими участниками альянса. В результате взаимодействия Т-лимфоциты дифференцируются в Т-хелперы 1-го типа (Th1), осуществляющие клеточный ответ и активирующие макрофаги за счет продукции главного медиатора клеточного иммунитета —  $\gamma$ -интерферона (ИФН $\gamma$ ) или в Th2, которые стимулируют антителообразование и подавляют ответ Th1 путем секреции противовоспалительных цитокинов ИЛ4, ИЛ13 и ИЛ10.

Нормальное функционирование иммунной системы строится на балансе Th1 и Th2 основанном на равноценной продукции их регуляторных цитокинов, поэтому избыточная активация какого-либо из типов Т-хелперных клонов может направить иммунный ответ по одному из альтернативных вариантов, а хроническая несбалансированность их активации приводит к развитию иммунной патологии.

Для определения возможностей иммунных функций и правильного назначения иммунотерапии необходимо представлять уровень зрелости механизмов врожденного и адаптивного иммунитета у детей. Иммунная система новорожденных и детей первого года жизни отличается незрелостью рецепторов на Т- и В-лимфоцитах, слабой продукцией ИФН $\gamma$  и низкими уровнями антител IgA и IgG, антитела синтезируются в основном класса IgM. К 6 годам созревает система комплемента, рецепторного аппарата лимфоцитов, увеличивается выработка секреторного IgA, IgG. Содержание IgA в сыворотке достигает уровня взрослых только к 10—12 годам. В подростковом возрасте повышается секреция половых гормонов, что изменяет иммунную реактивность, нарушая баланс клеточного и гуморального звеньев иммунитета в сторону усиления его гуморального звена.

Многолетние иммунологические исследования в клиниках Института детских инфекций позволили выявить групповые и возрастные особенности реакций иммунной защиты при ряде вирусных и бактериальных инфекций у детей, а также вскрыть иммунологические основы их неблагоприятного течения или исхода.

Изучая варианты иммуногенеза при ряде инфекций, мы убедились в том, что они могут быть интерпретированы в русле современной концепции фундаментальной иммунологии о гетерогенности иммунного ответа в отношении двух его форм — клеточной и гуморальной. Оказалось, что нет единого образца иммунной защиты при той или иной инфекции. Дети, переносящие любую острую инфекцию, вирусную или бактериальную, могут быть разделены на группы по доминирующему механизму иммунной защиты — клеточному, Th1-подобному, или гуморальному, Th2-подобному. Особенности клинического течения инфекции формируются в зависимости от природы возбудителя и характера иммунного ответа — клеточного или гуморального.

При оценке профиля иммунного ответа учитываются неспецифические и специфические иммунологические параметры. Неспецифические показатели включают способность Т-лимфоцитов к пролиферации под влиянием Т-митогена, а также определение баланса цитокинов Th1/Th2-типов — ИФН $\gamma$  и ИЛ4 в сыворотке крови или культуре. К специфическим параметрам относятся титры антител к антигенам возбудителя и клеточный ответ на эти антигены в реакции торможения миграции лейкоцитов. Суммируя полученные результаты, мы получали характеристику профиля ведущего механизма иммунной защиты при ряде инфекций, достаточная интенсивность которого обеспечивает циклическое течение инфекции с полным выздоровлением.

Большинство изученных инфекций успешнее разрешаются при иммунном ответе смешанного типа, включающего и клеточную, и гуморальную форму защиты в острую фазу болезни. По-видимому, это

объясняется двойной локализацией указанных вирусов и бактерий — внутри- и внеклеточной.

Доказано, что у детей, переносящих ОРВИ (по данным Мартыновой И.А., НИИДИ), быстрое выздоровление и меньшее число осложнений наблюдалось при выявлении повышенного содержания активированных Т-лимфоцитов (с высоким уровнем метаболизма), высокой функциональной активности естественных киллеров и способности лейкоцитов продуцировать ИФН, а также повышенной концентрации секреторного IgA и высокой активности лизоцима в носовом секрете.

При вирусном гепатите В (по данным И.В. Шиловой, НИИДИ) нами доказано, что благоприятный исход заболевания возможен только при наличии иммунного ответа смешанного Th1/Th2 типа, при котором имеется активация ряда провоспалительных цитокинов — ФНО $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$  и преобладание на ранних сроках болезни цитокина Th1 — ИФН $\gamma$ , что обеспечивает подавление репликации вируса. «Нормальный» баланс цитокинов способствует стимуляции Th2 специфического антителообразования (анти-НВс $\alpha$ , анти-НВе, анти-НВs) и оптимальную продукцию иммуноглобулинов, в результате чего происходит связывание соответствующих антигенов и прекращение свободной их циркуляции в крови.

При эритемной форме иктерического клещевого боррелиоза (по данным Ю.П. Васильевой, НИИДИ) появление в остром периоде в крови высоких уровней провоспалительных монокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ8), цитокина Th1 — ИФН $\gamma$  и Th2 — ИЛ4 и специфических антител, формирование смешанного иммунного ответа Th1/Th2 типа обеспечивали элиминацию боррелий и клиническое выздоровление.

Смещение баланса двух форм защиты в пользу клеточного иммунитета является оптимальным при таких вирусных инфекциях, как инфекционный мононуклеоз и вирусный гепатит С, и ряда бактериальных, например при дизентерии и атипичной безэритемной форме иктерического клещевого боррелиоза.

Неэффективность гуморального иммунитета при вирусном гепатите С обусловлена устойчивостью вируса к специфическим антителам, их низкими титрами и медленным появлением. Слабое вируснейтрализующее действие объясняется тем, что из-за высокой скорости мутации постоянно появляется огромное количество новых вирусных вариантов и иммунная система не успевает состязаться с этим процессом. Смещение баланса цитокинов в сторону Th1-клона Т-лимфоцитов со значительным повышением сывороточных концентраций главного медиатора клеточного противовирусного ответа — ИФН $\gamma$  — уже на первом месяце болезни являлось необходимым условием выздоровления при НС-вирусной инфекции.

При инфекционном мононуклеозе в связи с внедрением вируса в лимфоидные клетки формируются структурные изменения, затрагивающие все звенья

иммунной системы. Однако преобладание  $\alpha$  и  $\gamma$ ИФН, ИЛ1 $\beta$  и ФНО $\alpha$  приводило к развитию среднетяжелого циклического течения ВЭБ-инфекции, а резкий дисбаланс субпопуляций клеток с выбросом ИЛ6 и ИЛ10 — к развитию тяжелых форм заболевания, ведущих к персистентному течению инфекции.

Легкое течение безэритемной формы иктерического клещевого боррелиоза с выздоровлением также коррелировало с активацией синтеза ИФН $\gamma$  при отсутствии реакции со стороны других цитокинов.

Гуморальный уклон протективного иммунитета мы установили только при дифтерии. Однако следует оговориться, что здесь речь идет о наиболее патогенетически важном ростке иммунного ответа, а именно формировании антиоксидантного иммунитета. Несомненно, что иммунная защита против самого возбудителя должна включать фагоцитоз бактерий, который стимулируется в рамках клеточного ответа, так как главным фактором активации фагоцитов является цитокин Th1 — ИФН $\gamma$ .

Отклонения от оптимального баланса двух форм иммунной защиты ведут к нарушению процесса саногенеза и неблагоприятному течению острой инфекции и/или к развитию затяжных, рецидивирующих или хронических форм.

Какие же факторы иммунитета стимулируются в ходе иммуногенеза при инфицировании вирусными или бактериальными агентами? По данным литературы и нашим собственным результатам, в ходе развития адекватного клеточного ответа необходима достаточная стимуляция синтеза его главного медиатора — ИФН $\gamma$  и провоспалительных монокинов ФНО $\alpha$  и ИЛ1. С другой стороны, гуморальная форма иммунного ответа состоит в пополнении пула иммуноглобулинов и образовании антител, специфических к антигенам возбудителя. Дефицит этих факторов защиты в острую фазу инфекции является причиной развития осложнений или протяженности инфекционного процесса во времени.

Ниже суммирован набор защитных молекул, дефицит которых в острую фазу заболевания определяет неблагоприятное течение ряда вирусных и бактериальных инфекций (по данным исследований НИИДИ). Так, развитию паротитного панкреатита способствует недостаточность гуморальных механизмов защиты — локальной (в слюнных железах) продукции противопаротитных антител и синтеза IgA. Такие же отклонения характерны для раннего развития менингита, тогда как в позднем его развитии играет роль дефицит и локального, и системного антителообразования. Паротитный орхит на 1-й неделе заболевания развивается у больных с резким дефицитом ИФН $\alpha$ , а позднее — у пациентов с низким уровнем локального антителообразования.

Рецидивирующее течение инфекционного мононуклеоза обуславливает недостаточность клеточной формы иммунного ответа, что проявляется в слабой системной продукции ИФН $\gamma$  и ФНО $\alpha$  на 1-й неделе заболевания.

Затяжное течение острого вирусного гепатита В связано с недостаточностью факторов как клеточного, так и гуморального иммунного ответа на 1-м месяце от начала заболевания. Главная причина перехода острого гепатита С в хронический, по-видимому, кроется в дефиците факторов клеточного звена защиты (ИФН $\gamma$  и провоспалительных цитокинов ИЛ1 и ИЛ8) наряду с низким исходным уровнем IgA и IgE.

Тяжелые формы дифтерии (распространенная, субтоксическая или токсическая) возникают при слабой продукции антитоксических антител у больных с низким содержанием Ig и недостаточностью главного регуляторного цитокина — ИЛ1.

Затяжному течению псевдотуберкулеза способствует недостаточная активация в острую фазу и клеточного, и гуморального механизмов иммунитета — продукции ИФН $\gamma$  и специфических антител.

Такая же затяжная форма кишечного иерсиниоза развивается в сходных иммунологических условиях — при слабой продукции ИЛ2 (другого важного медиатора клеточного иммунитета), с одной стороны, и недостаточности синтеза противоиерсиниозных антител — с другой.

Развитие рецидивов кишечного иерсиниоза обусловлено качественно сходным дефектом острофазового иммунного ответа — недостаточной продукцией обоих медиаторов клеточного иммунитета — ИЛ2 и ИФН $\gamma$ , а также антител.

Осложненное (среднетяжелое) течение иксодового клещевого боррелиоза связано с дефицитом клеточной формы иммунной защиты — по уровню ИФН $\gamma$  и ФНО $\alpha$ .

В то же время за переход боррелиозной инфекции в хроническую форму, вероятно, несет ответственность неадекватный иммунный ответ в целом, с дефектом как клеточного звена, так и антителообразования.

Последнее время некоторые исследователи стали возвращаться к давно известному методу оценки иммунитета в клинической модели индуцированной асептической воспалительной реакции методом «кожного окна» по Rebusk. Нужно отметить, что подобные исследования проводились и ранее в НИИ детских инфекций (Высочина Л.В., 1980; Романцов М.Г., 1984).

По данным ученых РГМУ (Москва), у детей с ОРВИ, протекающей с рецидивами стенозирующего ларинготрахеита, наблюдалась гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8), IgE, на фоне несостоятельности клеток системы мононуклеарных фагоцитов, Т-, В-клеточного звена иммунитета и дефицита системы интерферонеза, обуславливающие развитие хронического аллергического воспаления. Это сопровождается накоплением иммунных комплексов «IgE — аллерген», снижением уровня ИФН $\alpha$ , в норме ингибирующего синтез IgE, а также нарушением кооперативного взаимодействия между макрофагами, Т-хелперами, Т-супрессорами и В-клетками.

Выявленные иммунологические сдвиги патогенетически обосновали назначение иммунокорригирующей терапии в сочетании с бактериальными лизатами.

В основе многих неблагоприятных исходов при внутриутробных инфекциях лежат иммунные механизмы. Цитомегаловирусная инфекция занимает особое место среди врожденных инфекций. Исследованиями последних лет показаны иммунодепрессивные свойства цитомегаловируса, способного снижать функциональную активность Т-лимфоцитов, естественных киллеров, макрофагов, продукцию антител, интерлейкинов, интерферонов. Формирующаяся недостаточность системы иммунитета в раннем постнатальном периоде является условием для дальнейшей репродукции вируса и фоном для развития рецидивирующих заболеваний различной локализации. Длительно персистируя в организме ребенка, цитомегаловирус способствует поликлональной активации В-лимфоцитов, формированию аутоантител и иммунных комплексов, что реализуется в дальнейшем развитием аллергической и аутоиммунной патологии.

Иммунный дисбаланс, приводящий к развитию более тяжелых и осложненных форм заболевания, поддерживается дисбиотическими нарушениями слизистых оболочек верхних дыхательных путей и кишечника, что особенно актуально при инфекционных заболеваниях этих отделов. Так, у детей, переносящих ОРВИ на фоне декомпенсированных микробиологических нарушений, со снижением показателей гуморального иммунного ответа, особенно SIgA, наблюдалось развитие гнойных осложнений (отиты, синуситы). Супрессия синтеза SIgA и выраженные дисбиотические изменения в толстой кишке при дизентерии обуславливали длительную персистенцию шигелл и формирование ассоциаций шигелл с условно патогенными микроорганизмами, что приводило к усилению выраженности клинических симптомов.

В целом полученные нами данные заставляют пересмотреть некоторые традиционные представления. Это касается, например, положения об определяющем значении гуморальной формы иммунного ответа при эпидемическом паротите. По-видимому, репликацию вируса паротита, как и большинство других вирусов, на ранних сроках успешно подавляют клетки, продуцирующие ИФН $\gamma$  (NK, Th1). Слабость этого важного звена защиты ведет к раннему развитию орхита. В результате лизиса инфицированных клеток естественными или Т-киллерами вирус и его антигены выходят в межклеточную среду и должны быть нейтрализованы антителами соответствующей специфичности. Течение инфекции, таким образом, зависит от сбалансированности действия клеточных и гуморальных форм ответа, дополняющих друг друга в ходе иммуногенеза. Установленная нами вариабельность механизмов иммунной защиты диктует необходимость нового

подхода к назначению средств иммунокорректирующей терапии. Очевидно, что иммунокоррекция должна быть направлена на активацию недостающего механизма ответа — клеточного или гуморального.

Изучение характера иммунного ответа при ряде инфекций у детей позволило вскрыть ранее неясные стороны иммунопатогенеза этих инфекций и предложить иммунологические алгоритмы прогноза течения и терапевтической тактики. Многосторонний подход с оценкой основных параметров состояния иммунной системы дал возможность выделить варианты иммунопатогенеза при разных инфекциях, характеризующиеся определенным балансом Th1/Th2, спектром и экспрессией про- и противовоспалительных цитокинов, динамикой продукции Ig. Каждый вариант иммунного ответа сопряжен с особенностями клинических симптомов, что свидетельствует о неразрывной связи иммунопатогенеза и клиники инфекции. В перспективе диагностика профиля иммунного ответа у каждого больного, с учетом особенностей иммунной защиты при данной инфекции, может быть с успехом использована для своевременного прогноза риска развития осложнений и исхода заболевания. Это открывает возможности для назначения обоснованной упреждающей и, в частности, иммуномодулирующей терапии.

Таким образом, изучение иммунопатогенетических механизмов инфекционных заболеваний пока-

зало, что не существует универсального типа иммунного ответа для всех инфекций. Для одних болезней оптимальным является состояние баланса между клеточным и гуморальным иммунитетом, для других — эффективная защита и элиминация инфекционного агента достигаются трансформацией Т-хелперного ответа в сторону Th1 или Th2. Немаловажными факторами представляются преморбидное состояние макроорганизма, генетические профили системы HLA, нейроэндокринноиммунные взаимодействия, последствия техногенной нагрузки на иммунный статус, а также способность эволюционно сосуществующих с человеком микроорганизмов ускользать от цензорского контроля иммунной системы за счет формирования механизмов подавления продукции интерферонов и цитокинов и снижения экспрессии молекул HLA в инфицированных клетках. От выявленных вариантов иммунопатогенеза зависит эффективность специфической иммунной терапии, которая должна быть направлена на усиление непосредственно того механизма иммунитета, который является наиболее протективным для данной инфекции. Установленные нарушения иммунной защиты позволяют использовать направленную адекватную терапию в отношении значительного числа инфекционных болезней.

## РЕФЕРАТЫ

*Последние исследования, проведенные в Массачусетском университете, показывают, что в бронхиальном секрете детей, больных астмой и другими заболеваниями органов дыхания, нередко обнаруживаются *Chlamydia pneumoniae*. С помощью полимеразной цепной реакции их можно обнаружить у 54% детей с респираторной патологией. Особенно примечательно, что хламидии обнаруживаются даже у 6-месячных детей, что говорит о том, что инфицирование произошло на самых ранних этапах развития. Из 70 детей, участвовавших в исследовании, 42 ребенка страдали бронхиальной астмой, у 28 диагностированы аспирационный бронхит, гастроэзофагеаль-*

*ная рефлюксная болезнь, аномалии дыхательных путей или рецидивирующая пневмония неизвестной этиологии. Наиболее тяжелым течением астмы было у больных с положительным результатом анализа на хламидии в сочетании с высоким уровнем IgE. Учитывая вышеизложенное, исследователи считают целесообразным применение антибиотиков в комплексной терапии больных бронхиальной астмой при наличии хламидийной инфекции. Очевидно, роль хламидий в появлении симптомов астмы и развитии хронической патологии органов дыхания у значительной части детей и взрослых можно считать доказанной.*

*Wilmore C., Webley et al. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2005. — Vol. 17. — P. 1083—1087.*