

## Механизмы изменения детского иммунитета дыхательных путей

Надежда Славченко  
Национальный Авиационный Университет  
Киев, Украина

**Аннотация.** Задача иммунитета – вовремя и верно определять и устранять различные факторы, которые несут вред человеческому организму. У человека есть врожденный и приобретенный иммунитет, чей механизм действия отличается. Дети наиболее остро подвержены различного рода инфекциям, что касается так же дыхательных путей. Острые инфекции дыхательных путей (ARTI) являются ведущей глобальной причиной смерти в раннем детстве. Именно этим проблемам посвящена данная статья.

**Ключевые слова:** детский организм, врожденный иммунитет, приобретенный иммунитет, инфекции дыхательных путей.

## Mechanisms of changes in children's respiratory immunity

Nadiya Slavchenko  
National Aviation University  
Kyiv, Ukraine

**Abstract.** The task of immunity is to identify and eliminate timely and correctly various factors that are harmful to the human organism. A person has innate and acquired immunity, whose mechanism of action is different. Children are most susceptible to various kinds of infections, as well as the respiratory tract. Acute respiratory infections (ARTI) are the leading global cause of death in early childhood. Namely these problems are the subject of this article.

**Key words:** children's organism, innate immunity, acquired immunity, respiratory tract infections.

Иммунная система представляет собой набор клеток с различными функциями, которые предназначены для защиты организма от микроорганизмов (вирусы, бактерии, грибы, паразиты), токсические факторы или другие факторы, вредные для организма. Его задача - правильно определить, а затем устранить и удалить эти факторы из организма.

Соппротивление нашего организма характеризуется врожденным (неспецифическим) иммунитетом и приобретенным (иначе специфическим) иммунитетом. Врожденный иммунитет уже сформирован в жизни плода, когда антитела передаются матери ребенку во время беременности и во время грудного вскармливания с материнским молоком. Приобретенный иммунитет формируется на протяжении всей жизни. Мы делим его на активный иммунитет, который возникает после того, как организм вступает в контакт с неблагоприятным фактором (микроорганизмом), после заражения и после вакцинации, или с пассивным иммунитетом - например, после введения антител или сывороток.

Благодаря механизму образования приобретенный иммунитет можно разделить на гуморальные и клеточные. В клеточный ответ участвуют специальные клетки, которые непосредственно уничтожают микроорганизмы

(бактерии, вирусы). Гуморальный иммунитет (иммунные белки), разрушающий патогены, участвует в гуморальном иммунитете (Sheffield, 2012).

Бывают ситуации, когда способность иммунной системы бороться с инфекционными заболеваниями нарушается. Унаследованные генетически обусловленные нарушения иммунной системы очень редки. Чаще ослабление иммунитета вызвано другим заболеванием (например, хронической почечной недостаточностью, диабетом, а также неопластическими заболеваниями) или внешними факторами, которые включают: применение определенных лекарств (глюкокортикоидов, иммунодепрессантов, цитостатиков), недоедание, хронический стресс и усталость. Не следует подозревать нарушения иммунной системы часто больных детей, особенно тех, кто посещает детский сад. Заболеваемость инфекциями дыхательной системы у детей обусловлена процессом получения активного иммунитета и из-за неблагоприятного анатомического строения верхних дыхательных путей (Рис. 1) в младшем возрасте (Gwaltney, 1995).

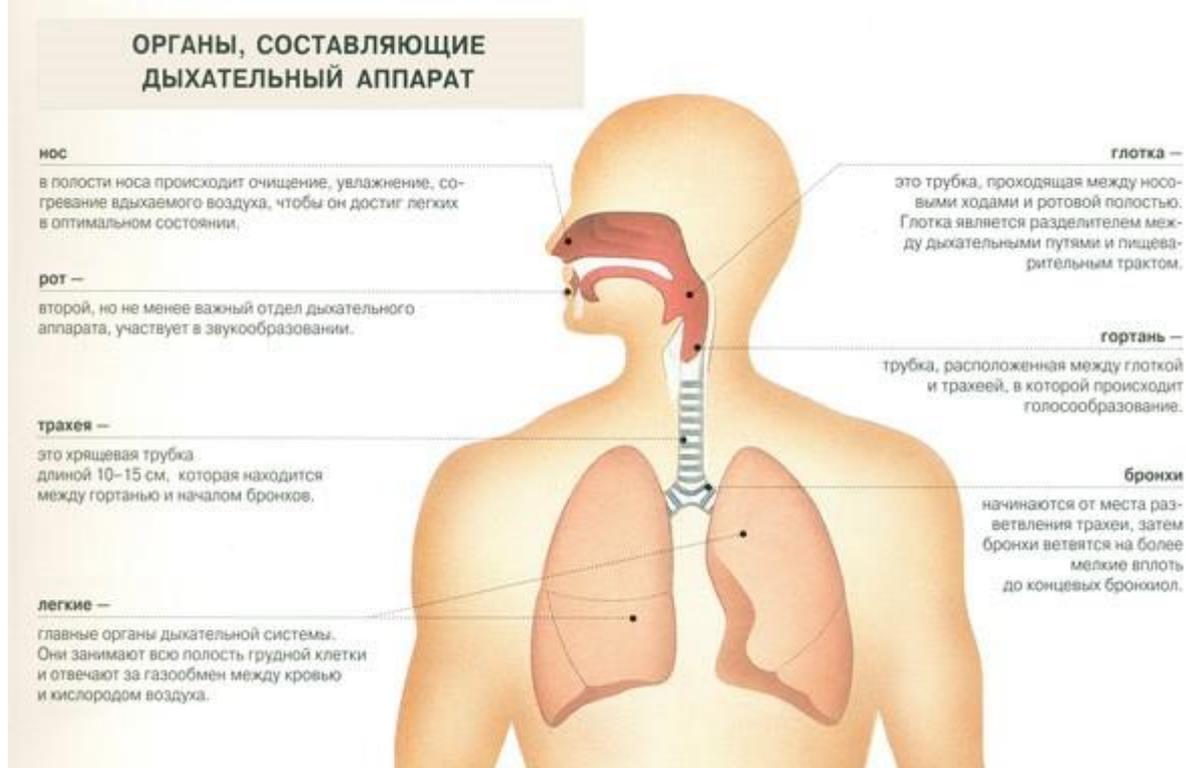


Рис. 1. Органы, составляющие дыхательный аппарат

### Врожденная иммунная система

Врожденная иммунная система обеспечивает первую линию защиты от патогенов. Операторами являются нейтрофилы, моноциты, макрофаги и дендритные клетки, все из которых взаимодействуют с адаптивной иммунной системой. Эти клетки развиваются и созревают во время жизни плода, но в разное время, и врожденный иммунитет новорожденных все еще остается низким.

Зрелые нейтрофилы присутствуют в конце первого триместра, и их число резко возрастает, незадолго до рождения, в результате гранулоцитарной колонии, стимулирующей факторы роста. Их число затем возвращается на стабильный уровень через несколько дней, но они обладают слабыми бактерицидными функциями, мало реагируют на воспалительные стимулы, снижают адгезию к

эндотелиальным клеткам и уменьшают хемотаксис. Эти дефициты еще более поразительны у недоношенных детей, у которых также низкий уровень IgG в сыворотке крови и уровни комплемента. Поэтому у новорожденных и преждевременных младенцев дефицит нейтрофильных функций, подвергая их риску бактериальных инфекций (Nair, 2010).

У недоношенных новорожденных и новорожденных классические моноциты и макрофаги также незрелые. Они уменьшают экспрессию TLR4 с неадекватными сигнальными путями, поэтому слабые ответы цитокинов по сравнению со взрослыми. В результате наблюдается небольшой ремонт тканей, небольшой фагоцитоз потенциальных патогенов и низкая секреция биоактивных молекул. Однако взрослые уровни легочных макрофагов достигаются в течение нескольких дней после рождения (Семенов, 1995).

Кровеносная кровь содержит меньше миелоидных дендритных клеток (Mdc). Их поверхность выражает меньше HLA класса II, CD80 и CD86, чем взрослые. Они выделяют более низкие концентрации IL-12p70 в ответ на стимулы. Таким образом, праймирование Th1 и CD8 ответов Т-клеток снижается по сравнению со взрослыми, что приводит к повышенной восприимчивости к вирусам, ВК и Salmonella. Напротив, стимуляция через TLR4 приводит к концентрации провоспалительных цитокинов для иммунных ответов Th17, подобных взрослым.

У взрослых плазмоцитоидные дендритные клетки (pDCs) высвобождают высокие концентрации интерферона I типа (IFN) в ответ на стимуляции TLR7 и TLR9. Однако неонатальные pDCs сильно ограничены в интерферонах  $\alpha$  /  $\beta$  секретами при воздействии различных вирусов, несмотря на аналогичные уровни экспрессии TLR7 и TLR9 у взрослых. В результате врожденные иммунные реакции на вирусы, такие как респираторно-синцитиальный вирус, вирус простого герпеса и цитомегаловирус, являются низкими по сравнению с теми, которые наблюдаются позже в жизни.

Natural Killer (NK) у взрослых ограничивает распространение и распространение вируса до вмешательства адаптивного иммунитета. Они регулируются ингибированием рецепторов, которые распознают HLA-A, B, C и E и, следовательно, способствуют самодостижимости. В начале гестации NK-клетки плохо чувствительны к клеткам-мишеням, у которых отсутствуют молекулы MHC класса I (такие как трофобласт), и очень чувствительны к иммуносупрессии путем трансформации  $\beta$ -фактора роста (TGF- $\beta$ ) (Tregoning and Schwarze, 2010).

Цитолитическая функция NK увеличивается во время беременности, но при рождении она остается лишь половиной взрослого уровня. Нейтральные NK-клетки менее чувствительны к активации IL-2 и IL-15 и производят ограниченные концентрации IFN- $\gamma$ . Однако порог активации ячейки ниже, что обеспечивает некоторую антивирусную защиту.

Три независимых пути, которые активируют систему комплемента, необходимы для воспаления и защиты организма. Компоненты комплемента облегчают опсонизацию, химически привлекательны для врожденных клеток, регулируют лизис клеток и влияют на продукцию антител. Концентрация сыворотки новорожденного почти для всех этих компонентов на 10-80% ниже, чем у взрослых, с уменьшенной биологической активностью. Их уровни возрастают после рождения, с некоторой концентрацией взрослых в один месяц (например, фактор В), но другие развиваются медленнее. Поскольку дети имеют низкие концентрации иммуноглобулина, функции эффектора комплемента будут

зависеть от других путей, включая связывание лектинов, вызванных полисахаридами и эндотоксинами.

В целом, врожденная иммунная система молчит при рождении. Это цена за то, что она терпит материнские антигены, но также не должна иметь дело с огромным стрессом ремоделирования, связанного с развитием плода. Это делает новорожденного и особенно недоношенного ребенка относительно восприимчивым к бактериальным и вирусным инфекциям (Smyth and Openshaw, 2006).

### **Созревание иммунной системы**

Группа, наиболее подверженная инфекциям, - это дети, посещающие детский сад или детский сад, потому что в это время иммунная система ребенка только учится распознавать патогены и еще не является полностью функциональными защитными механизмами в виде антител и клеток иммунной памяти. Эти дети проходят респираторные инфекции 6-8 раз в год.

После этого периода частота инфекций значительно снижается, что указывает на большую зрелость иммунной системы. Дети до 6 месяцев страдают гораздо реже, потому что у них есть антитела, которые они получили от своей матери. После этого периода их уровень значительно снижается, и ребенок приобретает способность к самосинтезу и развивает свой собственный иммунитет.

Если инфекции чаще происходят или имеют серьезный курс и склонность к повторению, необходимо провести диагностику иммунодефицита. Однако это трудно из-за распространенности инфекций у детей с нормальной иммунной системой (Рис. 2). (Лю и Lowther, 1992; Грунтенко, 1982).



Рис. 2. Иммунитет

### **Симптомы иммунодефицита** ***Дыхательная система***

Повышенная восприимчивость к инфекциям, особенно тяжелые, заикающиеся и рецидивирующие респираторные инфекции, особенно пневмония, бронхит, уши.

#### ***Пищеварительная система***

Довольно часто первым признаком иммунодефицита является хроническая диарея, вызванная паразитом *Gardia lamblia*, ротавирусом или грибами, что приводит к мальабсорбции и недоеданию.

#### ***Кожа***

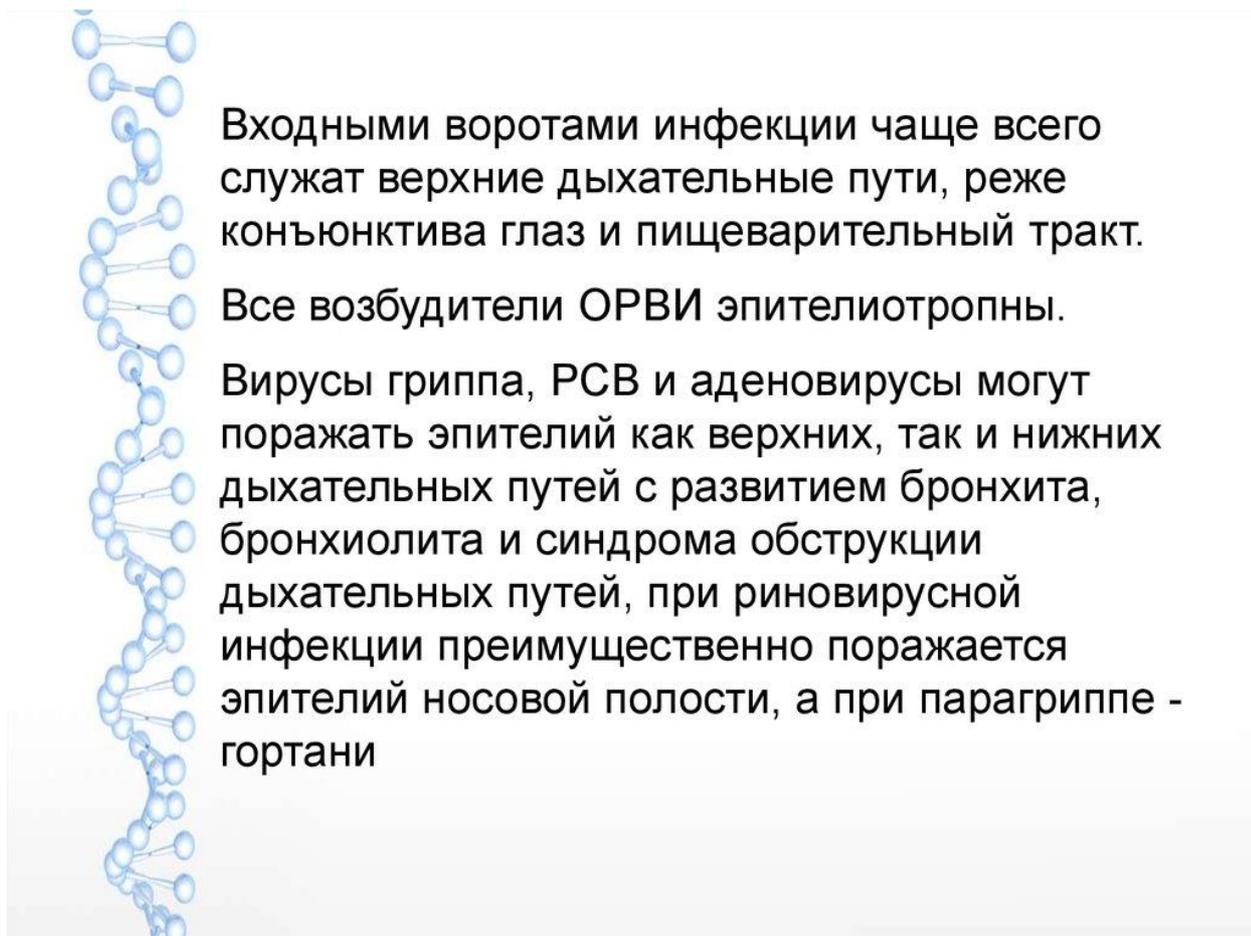
Язвы кожи и слизистых оболочек, рецидивирующие абсцессы и фурункулы, стойкие дрожжевые воспаления кожи и слизистых оболочек, тяжелая инфекция герпеса, многочисленные и крупные нормальные бородавки должны предполагать иммунодефицит (Nokes and Gessner, 2010; Douglas, 1981).

#### ***Дыхательная система***

Дыхательная система играет важную роль в обмене газами в организме - она приносит кислород в легкие и избавляет от углекислого газа.

С каждым дыханием воздух поступает в организм через рот или нос и движется вниз по направлению к легким через дыхательные пути. Воздуховод ведет к сундуку, где он разделяется на две части - бронхиолы. Каждый из бронхиолов расщепляется на более мелкие пробирки, пока они не достигнут узлов в легких. Если бронхиолы блокируются, меньше кислорода попадает в легкие, что приводит к проблемам с дыханием.

Острые инфекции дыхательных путей (ARTI) являются ведущей глобальной причиной смерти в раннем детстве, согласно Центрам по контролю и профилактике заболеваний. Инфекции дыхательных путей, включая бронхолит и вирусную и бактериальную пневмонию, также сказываются на здоровье детей, что приводит к большинству педиатрических госпитализаций при инфекционных заболеваниях (Рис. 3) (Гадомский и Бхасале, 2006; Platt et al., 2004).



Входными воротами инфекции чаще всего служат верхние дыхательные пути, реже конъюнктивы глаз и пищеварительный тракт. Все возбудители ОРВИ эпителиотропны. Вирусы гриппа, РСВ и аденовирусы могут поражать эпителий как верхних, так и нижних дыхательных путей с развитием бронхита, бронхоолита и синдрома обструкции дыхательных путей, при риновирусной инфекции преимущественно поражается эпителий носовой полости, а при парагриппе - гортани

Рис. 3. Механизмы изменения детского иммунитета дыхательных путей

Анализируя иммунные клетки детей, которые пришли в отделение неотложной помощи с симптомами гриппа, исследователи обнаружили, что набор генов, которые эти клетки раннего ответа выражали, определялся такими факторами, как возраст и предыдущие воздействия на вирусы. Лучшее понимание того, как ранние инфекции влияют на долгосрочный иммунный ответ, имеет последствия для диагностики и лечения молодых пациентов, страдающих острыми респираторными инфекциями (Дуглас, 1990; Klein, 1992).

Дети обычно имеют менее сложную инфекционную историю и менее сопутствующие заболевания, чем взрослые пациенты. В результате мы можем более легко оценить иммунный ответ на острую инфекцию и проверить, как иммунная история формирует реакции на новую инфекцию.

В результате профилактического исследования, специалисты сделали вывод, что используя образцы крови от 29 детей, которые пришли в отделение неотложной помощи ЧОП с симптомами гриппа, команда обнаружила, что различные вирусы вызывают различные иммунные ответы, в частности, различные схемы геномной схемы в Т-клетках CD8. Хотя эти различия включали ожидаемое повышение регуляции генов, стимулированных интерферонами, и скручивание белков клеточной адгезии и сигнальных молекул, ген выживаемости BCL2 был заметным у детей с острой инфекцией гриппа. А также:

- У детей с инфекциями дыхательных путей повышенный риск развития астмы, ухудшение функции легких в более поздней жизни;

- Нарушенная функция дыхания у людей, рожденных преждевременно, может быть вызвана меньшими дыхательными путями;
- Исследование предлагает новый подход для прогнозирования респираторной аллергии у детей.

Надежда исследователей заключается в том, что, объединив основную науку о выражении экспрессии иммунных клеток в реальных случаях, наблюдаемых в большом объеме педиатрического ЭД, будут выявлены ключевые пути, участвующие в взаимодействиях хозяина-патогена, и помогут улучшить лечение детей с тяжелыми симптомами гриппа. (Лю, 1994; Scheld and Mandell, 1991; Ralston, 2014).

### **Причины**

У детей риновирусы, вирусы гриппа (во время ежегодных зимних эпидемий), вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус (RSV), энтеровирусы, коронавирусы и некоторые штаммы аденовируса являются основными причинами вирусных респираторных инфекций.

Чаще всего вирусные инфекции дыхательных путей распространяются, когда руки детей вступают в контакт с носовыми выделениями у инфицированного человека. Эти выделения содержат вирусы. Когда дети касаются носа или глаз, вирусы получают доступ и производят новую инфекцию. Реже инфекция распространяется, когда дети дышат воздухом, содержащим капельки, которые кашляли или чихали зараженным человеком.

По различным причинам назальные или респираторные выделения у детей с вирусными инфекциями дыхательных путей содержат больше вирусов, чем у инфицированных взрослых. Эта повышенная продуктивность вирусов, наряду с обычно меньшим вниманием к гигиене, заставляет детей чаще распространять свою инфекцию другим. Возможность передачи еще больше усиливается, когда собрано много детей, например, в детских центрах и школах. Вопреки тому, что люди думают, другие факторы, такие как охлаждение, влажность или усталость, не вызывают простуды или не повышают восприимчивость ребенка к инфекции (Sherrill and Morgan, 1999).

### **Симптомы**

Когда вирусы проникают в клетки респираторного тракта, они вызывают воспаление и продуцирование слизи. Эта ситуация приводит к заложенности носа, насморку, колющему горлу и кашлю, который может продолжаться до 14 дней. Некоторые дети могут продолжать кашель в течение нескольких недель после разрешения URI. Лихорадка с температурой от 38,3 до 38,9 ° C распространена у маленьких детей или лиц с гриппом. Температура ребенка может даже повыситься до 40 ° C.

Другие типичные симптомы у детей включают снижение аппетита, летаргию и общее чувство болезни (недомогание). Головные боли и боли в теле развиваются, особенно при гриппе. Младенцы и маленькие дети, как правило, не могут сообщать о своих конкретных симптомах и просто кажутся капризными и неудобными (Rovers and Molenaar, 2013).

### **Осложнения инфекций вирусных респираторных путей**

Поскольку новорожденные и молодые дети предпочитают дышать через нос, даже умеренная заложенность носа может создать затрудненное дыхание.

Заложенность носа также приводит к проблемам с кормлением, потому что младенцы не могут дышать, когда сосуд из груди или бутылки. Поскольку младенцы не могут выплюнуть слизь, что они кашляют, они часто затыкают и задышались.

Маленькие дыхательные пути маленьких детей могут быть значительно сужены при воспалении и слизи, затрудняя дыхание. Дети быстро дышат и могут вырабатывать громкий шум, слышимый при выдохе (свистящее дыхание) или подобный шум, слышимый при вдыхании (стридор). Такие проблемы с дыхательными путями наиболее распространены в связи с инфекцией, вызванной вирусами парагриппа, РСВ и метапневмовирусной инфекцией человека. Затронутые дети должны быть незамедлительно замечены врачом.

У некоторых детей с вирусной инфекцией дыхательных путей также развивается инфекция среднего уха (средний отит) или легочная ткань (пневмония). Отит и пневмония могут быть вызваны самим вирусом или бактериальной инфекцией, которая развивается, потому что воспаление, вызванное вирусом, делает ткань более восприимчивой к вторжению других микробов. У детей с астмой инфекции дыхательных путей часто приводят к приступу астмы (D'Amato and Ayres JG, 2010).

### **Выводы**

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является наиболее частым источником бронхолита и пневмонии у младенцев и детей раннего возраста, а также источником значительной заболеваемости, смертности и финансового бремени во всем мире.

На основании некоторых научных данных и консенсуса передача происходит посредством инокуляции слизистой оболочки носоглотки или конъюнктивы с респираторными выделениями у инфицированных лиц. Вирусная пролифера сохраняется примерно на 1 неделю, но может значительно продлеваться у детей с ослабленным иммунитетом.

У младенцев с РСВ-инфекцией обычно присутствуют симптомы верхних дыхательных путей, которые часто развиваются, чтобы вовлечь нижний дыхательный канал с кашлем, хрипом и повышенной работой дыхания. Рентгенограмма грудной клетки обычно выявляет гиперинфляцию, пятнистые инфильтраты и ателектаз. Апноэ может быть проявлением, особенно у молодых младенцев. Диагноз бронхолита РСВ должен основываться на истории и физическом осмотре и не требует рентгенографических или лабораторных исследований.

Мытье рук или дезинфекция со стороны родителей, обеспечивающих уход, и контактная изоляция пациентов очень эффективны в предотвращении распространения инфекции RSV. Человеческое моноклональное антитело *ralivizumab* является безопасным вариантом для пассивной профилактики RSV, но его использование должно быть ограничено младенцами с высоким риском развития тяжелой болезни из-за ограниченной клинической пользы и высоких затрат.

### **Список использованной литературы**

Chow, A.W., Vortel, J.J. (1992). *Инфекции пазух и параминирующих структур*. В: Gorbach, S.L., Bartlett, J.G., Blackkow, N.R. (eds.). *Инфекционные заболевания*. Филадельфия: В. Б. Сондерс, с. 431.

D'Amato, G., Ayres, J.G. et al. (2010). *Прогнозы воздействия изменения климата на аллергическую астму: вклад аэробологии. Аллергия.*

Douglas, R.G. Jr. (1981). Режимы передачи респираторно-синцитиального вируса. *J Pediatr.*, 99(1), 100-103.

Fang, G.D., Fine, M., Orloff, J. et al. (1990). Новые и возникающие этиологии для внебольничной пневмонии с последствиями для терапии. Проспективное многоцентровое исследование 359 случаев. *Медицина (Балтимор)*, 69, 307.

Gustafsson, P.M., Bjarnason, R., et al. (2005). Тяжелый респираторно-синцитиальный вирусный бронхит в младенчестве и астма и аллергия в возрасте 13 лет. *Am J Respir Crit Care Med.*, 171(2), 137-141.

Gwaltney, J.M. (1995). *Простуда*. В: Манделл, Г.Л., Беннетт, Дж. Е., Долин, Р. (ред.). Принципы и практика инфекционных заболеваний, 4-е изд. Нью-Йорк: Черчилль Ливингстон, с. 561.

Hedges, J.R., Lowe, R.A. (1987). Подход к острому фрэгиту. *Emer Med Clin North Am.*, 5, 335.

Klein, J.O. (1992). *Бактериальные пневмонии*. В: Feigin, R.D., Cherry, J.D. (eds.). Текстовая книга педиатрических инфекционных заболеваний, 3-е изд. Филадельфия: W. B. Saunders Co., с. 299.

Klein, J.O. (1995). Отита экстерна, средний отит, мастоидит. В: Манделл, Г.Л., Беннетт, Дж. Е., Долин, Р. (ред.). Принципы и практика инфекционных заболеваний, 4-е изд. Нью-Йорк: Черчилль Ливингстон, с. 580.

Nair, H. et al. (2010). Глобальное бремя острых инфекций нижних дыхательных путей из-за респираторно-синцитиального вируса у маленьких детей: систематический обзор и метаанализ. *Lancet*, 375, 1545-1555.

Nokes, D.J., Gessner, B.D. et al. (2010). Глобальное бремя острых инфекций нижних дыхательных путей из-за респираторно-синцитиального вируса у маленьких детей: систематический обзор и метаанализ. *Lancet*, 375(9725), 1545-1555

Platt, R., Lozano, J.M., Wang, E.E. (2004). Глюкокортикоиды для острого вирусного бронхита у детей грудного и раннего возраста. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD004878.

Ralston, S. и др. (2014). Руководство по клинической практике: диагностика, лечение и профилактика бронхита. *Педиатрия*, 134(5), 1474-1502.

Randolph, A.G. (2007). Рибавирин для респираторно-синцитиальной вирусной инфекции нижних дыхательных путей у детей грудного и раннего возраста. *Cochrane Database Syst Rev.*, 1, CD000181.

Rovers, M.M., Molenaar, J.M, et al. (2013). Голландская сеть неонатальных сетей RSV. Респираторный синцитиальный вирус и рецидивирующий хрипы у здоровых недоношенных новорожденных. *N Engl J Med.*, 368(19), 1791-1799.

Scheld, W.M., Mandell, G.L. (1991). Нозокомиальная пневмония: патогенез и последние достижения в диагностике и терапии. *Rev Infect Dis.*, 13, 743.

Sheffield, P.E., Hu, W. (2012). Изменение климата и здоровье детей - призыв к исследованиям в отношении того, что работает для защиты детей. *Int J Environ Res Public Health*, 9, 3298-3316.

Sherrill, D., Morgan, W.J., et al. (1999). Респираторный синцитиальный вирус в раннем возрасте и риск развития хрипов и аллергии в возрасте 13 лет. *Lancet*, 354(9178), 541-545.

Smyth, R.L. and Openshaw, P.J. (2006). Bronchiolitis. *Lancet*, 368, 312-322 (2006).

Tregoning, J.S. and Schwarze, J. (2010). Респираторные вирусные инфекции у младенцев: причины, клинические симптомы, вирусология и иммунология. *Клинические исследования микробиологии*, 23, 74-98.

Гадомский, А.М., Бхасале, А.Л. (2006). Бронходилататоры для бронхиолита. *Cochrane Database Syst Rev.*, 3(3), CD001266.

Груntenко. Е.В. (1982). Иммуитет. За и против.

Дуглас, Р.Г. (1990). Профилактики и лечения гриппа. *N Engl J Med.*, 332, 443.

Лю, С. (1994). Инфекции больших и малых дыхательных путей. В: Hoerich, P.D., Jordan, M.C., Ronald, A.R. (eds.). *Инфекционные болезни: современный трактат об инфекционном процессе*, 5-е изд. Филадельфия: J. P. Lippincott, p. 341.

Лю, С., Lowther, C.M. (1992). *Респираторные инфекции дыхательных путей*. В: Brillman, J.C., Quenzer, R.W. (eds.). *Инфекционные болезни в неотложной медицине*. Бостон: Little Brown Co, с. 791.

Покровский. В.М., Коротько Г.Ф. (1997). Физиология человека.

Семенов, Э.В. (1995). Анатомия и физиология человека.