

18. Adverse reactions to  $\beta$ -lactam antimicrobials / P. Lagacé-Wiens, E. Rubinstein // *Expert Opin. Drug Saf.* — 2012. — Vol. 11(3). — P.381—399.
19. Serum sickness like reaction in an 11-year-old boy / D.T. O'Keefe, R. Cooke // *Ir. J. Med. Sci.* — 2011. — Vol. 180(2). — P.605—606.
20. Overview of penicillin allergy / C. Chang, M.M. Mahmood, S.S. Teuber [et al.] // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2012. — Vol. 43 (1—2). — P.84—97.
21. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system / P.R. Criado, J. Avancini, C.G. Santi [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* — 2012. — Vol. 14 (9). — P.577—882.
22. Macrolides allergy / L. Araújo, P. Demoly // *Curr. Pharm. Des.* — 2008. — Vol. 14 (27). — P. 2840—2862.
23. Hypersensitivity reactions to quinolones / N. Blanca-López, I. Andreu, M.J. Torres // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 11 (4). — P.285—291.
24. Cutaneous adverse reactions to sulfonamide antibiotics / W. Chantachaeng, L. Chularojanamontri, K. Kulthanan [et al.] // *Asian. Pac. J. Allergy. Immunol.* — 2011. — Vol. 29 (3). — P.284—289.
25. *Allergologiya i immunologiya: nacional'noe rukovodstvo / pod red. R.M. Haitova, N.I. Il'inoi.* — M.: GEOTAR-Media, 2009. — 649 s.

© Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин, 2013

УДК 616.9:612.017.1-053.31

## МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

**ХАЛИТ САУБАНОВИЧ ХАЕРТЫНОВ**, канд. мед. наук, доц. кафедры детских инфекций ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. 9-903-342-96-27, e-mail: khalit65@rambler.ru

**ВЛАДИМИР АЛЕКСЕЕВИЧ АНОХИН**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, e-mail: anokhin56@mail.ru

**Реферат.** В статье представлен литературный обзор по механизмам противоинфекционной защиты у детей периода новорожденности с акцентом на врожденный иммунитет. Рассмотрены современные принципы развития и диагностики воспалительного процесса при инфекционных заболеваниях. Показана актуальность исследования полиморфизма генов Toll-like-рецепторов при различных инфекционных заболеваниях. Затронуты вопросы апоптоза при развитии инфекционного процесса.

**Ключевые слова:** новорожденные, иммунитет, воспаление, апоптоз.

## IMMUNE DEFENSE MECHANISMS IN NEWBORN INFANTS

**KHALIT S. KHAERTYNOV, VLADIMIR A. ANOKHIN**

**Abstract.** The article presents a literature review on the mechanisms of immune defense in children newborn period with a focus on innate immunity. Current development principles and diagnosis of inflammation in infectious diseases are reviewed. The relevance of the study polymorphism of Toll-like receptors in various infectious diseases is demonstrated. Questions of apoptosis in the development of the infectious process are reviewed.

**Key words:** newborns, immunity, inflammation, apoptosis.

Известно, что вероятность развития инфекционного заболевания определяется «соотношением сил» микро- и макроорганизма. Для обеспечения «перевеса сил» в свою сторону микробы (в первую очередь бактерии) располагают широким арсеналом возможностей, среди которых их способность продуцировать различные «факторы агрессии»: разного рода токсины, гемолизины, протеазы и пр., способствующие формированию местного или генерализованного инфекционного процесса [15]. Более того, микроорганизмы используют различные механизмы защиты, «ускользания» от реакции иммунной системы за счет таких биологических феноменов как образование капсулы, формирование биопленки, внутриклеточного паразитирования, антигенной изменчивости и др. [2, 15]. Для результативного «инфекционного вторжения» используется элемент «коллективного взаимодействия», при котором бактерии не синтезируют факторы агрессии и не атакуют клетки хозяина до тех пор, пока не будет достигнута такая плотность микроорганизмов, при которой синтезирующееся количество факторов патогенности будет гарантировать «успешное» развитие инфекционного процесса [2].

Предрасполагающим фактором развития инфекционного процесса (в первую очередь, тяжелого и генерализованного) является состояние иммуносупрессии. Поэтому группу риска в этом плане представляют новорожденные дети, люди пожилого возраста, а также пациенты с первичными и вторичными иммунодефицитами (ВИЧ-инфекция, онкогематологические больные, пациенты, длительно получающие иммуносупрессивную терапию и пр.).

Период новорожденности наиболее уязвим с точки зрения развития инфекционных заболеваний, что объясняется ограниченностью возможностей врожденной незрелостью адаптивной иммунной системы [10]. Самостоятельную группу риска при этом формируют недоношенные дети, для которых при рождении характерен низкий уровень IgG-антител, перенос которых от матери, как известно, обеспечивается в последние недели беременности [21].

Классическим ответом организма на инфекционный процесс является развитие синдрома воспалительной реакции, включающей последовательный синтез различных факторов, направленных на нейтрализацию, уничтожение и элиминацию микроорганизма. Реализа-

ция этой формы врожденной иммунной реакции обеспечивается фагоцитирующими клетками (нейтрофилами, макрофагами), компонентами системы комплемента, белками острой фазы воспаления (С-реактивный белок, гаптоглобин, фибриноген, б-кислый гликопротеин, прокальцитонин), провоспалительными цитокинами (фактор некроза опухолей, интерлейкины-1в, 6 и др.).

У здоровых новорожденных по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми гранулоциты функционально незрелы (сравнительно низкий хемотаксис, ограниченная способность к адгезии и деформильности, недостаточная реакция высвобождения катионных белков и лизосомных ферментов), существенно более низкое содержание в крови компонентов системы комплемента (С3, С4), в том числе белков мембраноатакующего комплекса (С8 и С9) [14, 26]. Перечисленные физиологические особенности врожденного иммунитета могут стать причиной неадекватно слабого местного воспалительного ответа и развития генерализованных форм инфекционных заболеваний [21].

Развитию бактериальных инфекций у новорожденных детей способствуют также и исходно малая концентрация секреторных иммуноглобулинов класса А (IgA) на слизистых оболочках [21].

Важная роль в предотвращении массивного переноса бактериальных токсинов через слизистую кишечника принадлежит Р-гликопротеину, относящемуся к белкам так называемой множественной лекарственной устойчивости [22]. Этот белок экспрессируется на клетках органов, выполняющих экскреторную функцию, — на эпителии кишечника, печени, почек и др. [22]. Функция Р-гликопротеина сводится к выведению различных биологических субстратов из клеток в просвет соответствующего органа. В тонком кишечнике он ограничивает всасывание различных токсинов, в почках и печени ускоряет их выведение с мочой и желчью, в барьерных органах препятствует их проникновению в ткани [22]. В исследованиях на мышах с нокаутом по гену Р-гликопротеина установлена их предрасположенность к развитию воспалительных заболеваний кишечника [22].

Для врача-педиатра и инфекциониста принципиально важным является выявление характера инфекционного заболевания уже на ранних сроках его развития, что может помочь в дальнейшем проведении адекватной этиотропной и патогенетической терапии. Поэтому важным было бы определение содержания в крови одного или нескольких маркеров воспалительного ответа, повышение концентрации которых с высокой вероятностью свидетельствовало бы о развитии тяжелого бактериального инфекционного заболевания. Наиболее исследуемым в этих целях показателем является белок «острой фазы воспаления» — С-реактивный белок (СРБ), уровень которого в крови увеличивается уже в первые 6—8 ч и достигает максимума на 2-е сут от начала заболевания, нередко превышая исходный уровень в 20—100 раз [5]. Его концентрация в крови прямо коррелирует с активностью воспалительного процесса и стадией процесса. Уровень СРБ быстро и многократно растет в остром периоде бактериальных инфекций и снижается в течение нескольких дней, нормализуясь на 6—10-е сут [5]. Концентрация других «острофазных белков», таких, к примеру, как гаптоглобин и б-кислый гликопротеин начинает увеличиваться обычно только через 24 ч от начала воспаления, возрастая в этот период в 2—5 раз по сравнению с

исходными значениями. Нормализация значений этих белков происходит медленнее, чем СРБ [5].

Одним из наиболее надежных лабораторных маркеров воспалительного процесса является полипептид прокальцитонин (ПКТ) [39, 41, 42]. У здоровых людей ПКТ в крови либо не определяется вовсе, либо выявляется в незначительных количествах (менее 1 нг/мл). При вирусных и нетяжелых бактериальных инфекциях отмечается умеренно выраженное повышение ПКТ, тогда как при тяжелых бактериальных и грибковых инфекциях уровень его возрастает существенно, достигая значений более 2 нг/мл [13, 36]. При показателях ПКТ более 2 нг/мл существует высокая вероятность наличия бактериального сепсиса [17]. Повышение уровня ПКТ более 10 нг/мл наблюдается практически исключительно у больных сепсисом [7].

Роль «острофазных белков» не ограничивается рамками маркеров воспалительной реакции организма, они выполняют ряд важных для организма функций, среди которых — участие в процессах опсонизации бактерий, способствуя, таким образом, завершению процессов фагоцитоза. Поскольку, даже при самых тяжелых формах инфекционного процесса бактерицидность самих нейтрофилов редко снижается более, чем на 20%, считается, что наиболее уязвимым звеном процесса фагоцитоза является опсонический потенциал [14]. К наиболее «активным» опсонинам относят фибронектин, иммуноглобулины класса G (IgG) и С3-компонент комплемента [14]. Развитие тяжелых форм бактериальных инфекций практически всегда сопровождается снижением концентрации этих белков в крови [26]. Лейкоцитоз на фоне слабой активности сывороточных опсонинов представляет собой «антимикробный ответ с низким коэффициентом полезного действия» [14]. Поэтому перспективы повышения эффективности антимикробной терапии при тяжелых формах бактериальных инфекций связаны, прежде всего, с возмещением дефицита этих наиболее важных опсонинов. В этой связи положительно зарекомендовали себя внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ). Однако использование только IgM-обогащенного ВВИГ в комплексной терапии сепсиса сопровождается снижением летальности [3, 4, 9, 20, 24].

Синтез белков острой фазы воспаления, развитие клинических признаков воспаления (интоксикации, лихорадки и др.) проходит с участием провоспалительных цитокинов — интерлейкинов 1в и 6, а также ФНО [4, 11, 12, 19]. При сравнительно нетяжелых формах бактериальных инфекций происходит умеренное повышение их уровня, что рассматривается как физиологическая защитная реакция [11]. При генерализованных же формах наблюдается лавинообразный рост (так называемая «цитокиновая буря») и инициируется системная реакция с развитием, в том числе, септического шока [11, 49, 55]. При этом высокий уровень интерлейкина-6 прямо коррелирует с высокой летальностью при сепсисе [4, 8]. Таким образом, в основе развития сепсиса лежит избыточная воспалительная (гиперцитокиновая) реакция организма. Однако нередко развивается и прямо противоположная ситуация — гиповоспалительная (гипоцитокиновая) реакция, при которой септический процесс протекает на фоне сравнительно низкой воспалительной активности с ростом уровня противовоспалительных интерлейкинов [11, 49]. Развивающееся при этом состояние иммуносупрессии определяется прогрессирующим апоптозом клеток иммунной систе-

мы — В-лимфоцитов и CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-клеток. Апоптоз нередко является причиной развития нейтропении и полиорганной недостаточности при сепсисе [18]. Почему же при сепсисе в одних случаях уровень провоспалительных цитокинов значимо растет, а в других — повышается лишь незначительно? Не исключено, что связано это с полиморфизмом генов цитокинов (и соответственно с их измененной экспрессией), оказывающим, как указывалось выше, влияние на исход заболевания. Риск летального исхода при сепсисе ассоциирован, к примеру, с генетическим полиморфизмом ФНО-б и ФНО-в [49]. Именно поэтому требования к организации терапии сепсиса должны обязательно учитывать выраженность воспалительной реакции: при доминировании воспаления вполне обоснованным представляется проведение активной противовоспалительной терапии, тогда как при низкой выработке провоспалительных цитокинов (иммуносупрессии и доминировании процессов апоптоза) — наоборот, стимуляция воспалительного ответа [1, 11, 49]. Как чрезмерно высокие, так и низкие показатели воспаления в период развертывания клиники сепсиса могут свидетельствовать о негативных последствиях для организма [29].

В последние годы важное место в обеспечении межмолекулярного взаимодействия между клетками иммунной системы и микроорганизмами отводится рецепторам врожденного иммунитета — Toll-like-рецепторам (TLR) [28]. Известно о 10 TLR у человека, которые обнаружены на поверхности разных клеток: лейкоцитов, эпителия пищеварительного тракта, эндотелия сосудов, кератиноцитах кожи, микроглии [16, 23, 45]. Основной функцией TLR является раннее распознавание инфекционных агентов и «сигнализация» об инфекционном вторжении. TLR взаимодействуют с наиболее консервативными структурными молекулами микроорганизмов, получивших название «патоген-ассоциированные молекулярные образцы» (PAMP) [23, 29, 31, 38]. К PAMP относят и липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий, и липотейхоевые кислоты грамположительных микроорганизмов, пептидогликаны, ДНК бактерий, РНК вирусов. Высокая аффинность комплекса ЛПС-TLR обеспечивается CD<sub>14</sub><sup>+</sup> [23, 46]. В результате взаимодействия TLR с PAMP происходит передача сигнала внутрь клетки при участии различных адаптерных белков [23, 52]. Итогом взаимодействия TLR с PAMP является активация нуклеарного фактора (NF-κB), экспрессия генов провоспалительных цитокинов, что приводит, в свою очередь, к активации фагоцитирующих клеток, Т- и В-лимфоцитов, стимуляции синтеза иммуноглобулинов [23, 30]. В зависимости от инфекционного агента экспрессируются разные типы TLR: в процессе связывания PAMP грамположительных бактерий участвуют TLR2, тогда как при инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями, — TLR4 [37, 54, 56]. Вирусная инфекция сопровождается экспрессией TLR1, TLR2, TLR3, TLR7, TLR8, TLR9.

У новорожденных детей уровень экспрессии TLR зависит от гестационного возраста: у недоношенных этот показатель ниже по сравнению с доношенными детьми и взрослыми. Поэтому стимулированная липополисахаридом секреция ИЛ-1в, ИЛ-6 и ФНО у детей, рожденных ранее своего срока, снижена, что, вероятно, является причиной их повышенной восприимчивости к грамотрицательным бактериальным инфекциям [34, 50]. Уровень экспрессии TLR коррелирует с тяжестью инфекционного процесса. При неонатальном сепсисе

TLR2 на моноцитах выявляется уже при ранних признаках воспалительного процесса и сохраняется на протяжении острого периода [25]. Уменьшение экспрессии этого рецептора указывает на успешность терапии [53].

Учитывая важнейшую роль TLR в реализации врожденного иммунитета, представляется актуальным выявление возможных дефектов в системе TLR при развитии инфекционных заболеваний. В настоящее время выделяют следующие варианты нарушений функций TLR: мутации в генах TLR и мутации факторов в системе передачи сигнала с TLR [25]. В настоящее время известны 2 мутации гена TLR4 (Asp299Gly и Thr399Ile), с которыми связано отсутствие адекватного иммунного ответа на ЛПС [25]. У носителей этих мутаций отмечается повышенный риск развития грамотрицательных инфекций. Кроме того, высокий риск развития тяжелого бронхопневмонита, вызванного RS-вирусом, у новорожденных детей связывают с генетическими мутациями [35, 43]. В частности, у недоношенных детей описаны мутации генов рецепторов врожденного иммунитета, ассоциированные с сепсисом: TLR4 (TLR4-896G) и CD<sub>14</sub> (CD14-159T) [27].

Мутация гена TLR2 (Arg32Gln) связана с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта у детей, а генетическая мутация TLR2 (Arg753Gln) — со стафилококковым сепсисом [35, 50].

Как уже было отмечено выше, важную роль в реализации иммунологического ответа при инфекционных заболеваниях играют процессы апоптоза клеток иммунной системы. Апоптоз нейтрофилов и макрофагов может иметь решающее значение в разрешении процессов воспаления [6, 33, 51]. Развитие синдрома воспалительного ответа при бактериальной инфекции (в том числе при сепсисе), как правило, сопровождается подавлением процессов апоптоза нейтрофилов [47, 48]. В качестве ингибиторов этого процесса могут выступать различные провоспалительные цитокины (например, ИЛ-1в), нуклеарный фактор (NF-κB), ЛПС грамотрицательных бактерий, антиоксиданты и прочие факторы. В то же время при генерализованных формах бактериальных инфекций может наблюдаться и противоположная ситуация — активация апоптоза. Патогенетической основой развивающегося апоптоза является иммуносупрессия, преобладание синтеза противовоспалительных цитокинов над провоспалительными и обусловленная этим слабая выраженность воспалительной реакции организма [29]. Апоптоз лимфоцитов при сепсисе приводит к снижению эффективности иммунного ответа и ухудшению клиренса вторгшихся в организм микробов [40]. При этом выраженность апоптоза лимфоцитов прямо коррелирует с тяжестью септического процесса и степенью иммуносупрессии [29]. Апоптоз при сепсисе может возникать также в клетках паренхиматозных органов, эндотелии сосудов и представляет собой важный механизм развития тканевых повреждений и органной дисфункции у пациентов с сепсисом [4]. Было показано, что подавление процессов апоптоза при сепсисе снижает риск развития органной дисфункции и летального исхода [32, 44].

Таким образом, эффективность противoinфекционной защиты новорожденных детей, вероятность развития инфекционного процесса, а также исход заболевания зависят от активности факторов врожденного иммунитета, что в немалой мере определяется

генетическими особенностями организма ребенка, по сути, — полиморфизмом генов, кодирующих эти защитные белки. В оценке адекватности развивающегося воспалительного ответа и связанного с этим прогноза заболевания актуальным представляется проведение иммуногенетических исследований. На течение и исход генерализованных форм бактериальной инфекции существенное влияние могут оказывать процессы апоптоза различных клеток организма. Поэтому регуляция апоптоза при сепсисе может иметь перспективы в лечении этого грозного заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Аверьянов, А.В.* Перспективы лечения сепсиса / А.В. Аверьянов, Б.Р. Гельфанд // Клиническая практика. — 2010. — № 2. — С.13—17.
2. *Атауллаханов, Р.И.* Иммуитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем / Р.И. Атауллаханов, А.Л. Гинцбург // Педиатрия. — 2005. — № 4. — С.47—61.
3. *Белобородов, В.Б.* Современная концепция применения иммуноглобулинов для внутривенного введения при сепсисе и септическом шоке / В.Б. Белобородов, И.М. Ветвицкая // Consilium medicum. — 2001. — Т. 3. — № 1.
4. *Белобородов, В.Б.* Иммунопатология тяжелого сепсиса и возможности ее коррекции / В.Б. Белобородов // Вестник интенсивной терапии. — 2010. — № 4.
5. *Володин, Н.Н.* Белки «острой фазы» воспаления при бактериальных инфекциях у новорожденных детей / Н.Н. Володин, В.В. Долгов, Д.Н. Дегтярев [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2000. — № 1. — С.10—13.
6. *Винокуров, М.Г.* Регуляция апоптоза нейтрофилов при действии липополисахаридов / М.Г. Винокуров, М.М. Юринская // Биологические мембраны. — 2010. — Т. 27, № 1. — С.18—27.
7. *Гельфанд, Б.Р.* Биохимические маркеры воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса / Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич, Е.Б. Гельфанд [и др.] // Инфекции в хирургии. — 2007. — № 1. — С.18—22.
8. *Железникова, Г.Ф.* Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций / Г.Ф. Железникова // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8, № 1. — С.10—17.
9. *Заплатников, А.Л.* Специфические иммуноглобулины для внутривенного введения в педиатрической практике / А.Л. Заплатников // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 1. — С.48—50.
10. *Иванова, В.В.* Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей / В.В. Иванова, Г.Ф. Железникова, И.В. Шилова // Педиатрия. — 2005. — № 4. — С.61—65.
11. *Козлов, В.К.* Цитокинотерапия: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность / В.К. Козлов. — СПб., 2010. — 148 с.
12. *Козлов, И.Г.* Иммунотерапия: вчера, сегодня, завтра / И.Г. Козлов, М.А. Тимаков // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 4. — С.140—149.
13. *Лыскина, Г.А.* Определение уровня прокальцитонина в крови в педиатрической практике / Г.А. Лыскина, И.А. Дронов, Г.В. Тугаринова, Т.М. Фоменко // Педиатрия. — 2006. — № 4. — С.32—44.
14. *Маянский, А.Н.* Реактивность нейтрофила / А.Н. Маянский, А.Н. Галиуллин. — Казань, 1984. — 157 с.
15. *Маянский, А.Н.* Микробиология для врачей / А.Н. Маянский. — Н.Новгород, 1999. — 393 с.
16. *Меджитов, Р.* Врожденный иммунитет / Р. Меджитов // Казанский медицинский журнал. — 2004. — № 3. — С.161—169.
17. *Мищенко, Д.Л.* Септический синдром: дефиниция и диагностика / Д.Л. Мищенко, И.П. Шлапак // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2007. — № 6. — С.55—58.
18. *Пухтинская, М.Г.* Клинико-диагностическое значение апоптоза в патогенезе нейтропении и бактериальных осложнений у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / М.Г. Пухтинская, В.В. Эстрин, Е.С. Гулова // Цитокины и воспаление. — 2011. — № 2. — С.56—60.
19. *Савельев, В.С.* Сепсис в начале XXI века / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд. — М., 2006. — 172 с.
20. *Самсыгина, Г.А.* Современные подходы к лечению сепсиса новорожденных / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 1. — С.113—119.
21. *Самсыгина, Г.А.* О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 3. — С.32—37.
22. *Середенин, С.Б.* Лекции по фармакогенетике / С.Б. Середенин. — М., 2004. — 302 с.
23. *Симбирцев, А.С.* Функциональный полиморфизм генов регуляторных механизмов воспаления / А.С. Симбирцев, А.Ю. Громова // Цитокины и воспаление. — 2005. — № 1.
24. *Солдатова, И.Г.* Клинические и иммунопатогенетические особенности раннего неонатального сепсиса у детей различного гестационного возраста и оценка клинико-экономической эффективности иммунозаместительной терапии / И.Г. Солдатова, Л.П. Панкратьева, М.В. Дегтярева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2011. — Т. 10 (6). — С.52—61.
25. *Толстопятова, М.А.* Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей / М.А. Толстопятова, Г.А. Буслаева, И.Г. Козлов // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 1. — С.115—120.
26. *Шабалов, Н.П.* Неонатология / Н.П. Шабалов. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — Т. 2.
27. *Ahrens, P.* Mutation of genes involved in the innate immune system as predictors of sepsis in very low birth weight infants / P. Ahrens, E. Kattner, B. Kohler [et al.] // J. Pediatr. Res. — 2004. — Vol. 55. — P.652—656.
28. *Akira, S.* Pathogen recognition and innate immunity / S. Akira, S. Uematsu, O. Takeuchi // Cell. — 2006. — Vol. 124, № 4. — P.783—801.
29. *Bochud, P.Y.* Pathogenesis of sepsis: new concepts and implication for future treatment / P.Y. Bochud, Th. Calandra // BMJ. — 2003. — Vol. 326, № 738. — P.262—265.
30. *Caamano, J.* NF- $\kappa$ B family of transcription factors: central regulators of innate and adaptive immune functions / J. Caamano, C.A. Hunter // Clin. Microbiol. Rev. — 2002. — Vol. 15 (3). — P.414—429.
31. *Chang, Z.I.* Important aspects of Toll-like receptors, ligands and their signaling pathways / Z.I. Chang // Inflamm. Res. — 2010. — Vol. 59 (10). — P.791—808.
32. *Coopersmith, C.M.* Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis / C.M. Coopersmith, P.E. Stromberg, W.M. Dunne [et al.] // JAMA. — 2002. — Vol. 287. — P.1716.
33. *Milot, E.* Regulation of  $\text{N}\epsilon$  eutrophil Survival/Apoptosis by Mcl-1 / E. Milot, J.G. Filep // Scientific World Journal. — 2011. — Vol. 11 — P.1948—1962.
34. *Forster-Waldi, E.K.* Monocyte TLR4 expression and LPS-induced cytokine production increase during gestational aging / E.K. Forster-Waldi, D. Sadeghi, B. Tamandl [et al.] // J. Pediatr. Res. — 2005. — Vol. 58. — P.121—124.
35. *Faber, J.* Human toll-like receptors 4 mutations are associated with susceptibility to invasive meningococcal disease in infancy / J. Faber, C.U. Meyer, C. Gemmer [et al.] // J. Pediatr. Infect. — 2006. — Vol. 25(1). — P.80—81.
36. *Galetto Lacour, A.* Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections with fever without localizing signs / A. Galetto Lacour [et al.] // Eur. J. Pediatr. — 2001. — Vol. 160. — P.95—100.
37. *Gargo, A.* Increased Toll-like receptors 4 expression in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis / A. Gargo, M. Tominac, V. Krsulovic-Hresic [et al.] // J. Clin. Exp. Immunol. — 2004. — Vol. 135(2). — P.267—272.
38. *Gay, N.J.* Structure and function of Toll receptors and their ligands / N.J. Gay, M. Gangloff // Ann. Rev. Biochem. — 2007. — Vol. 76. — P.141—165.

39. Hochreiter, M. Procalcitonin-based algorithm. Management of antibiotic therapy in critically ill patients / M. Hochreiter, S. Schroeder // *Anaesthesist*. — 2011. — Vol. 60(7). — P.661—673.
40. Kasten, K.R. T cells are potent early mediators of the host response to sepsis / K.R. Kasten, S.G. Adediran, D.A. Hildeman // *Shock*. — 2010. — Vol. 34(4). — P.327—336.
41. Kibe, S. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care / S. Kibe, K. Adams, G. Barlow // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2011. — Vol. 66, suppl. 2. — P.33—40.
42. Kopterides, P. Procalcitonin and sepsis: recent data on diagnostic utility prognostic potential and therapeutic implications in critically ill patients / P. Kopterides, I. Tsangaris // *Minerva Anesthesiol.* — 2012. — Vol. 78 (7). — P.823—835.
43. Mandelberg, T.G. Association between common TLR 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease / T.G. Mandelberg, A. Dalai, I. Cesar [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 189 (11). — P.2057—2063.
44. Marshall, J.C. Apoptosis un the resolution of systemic inflammation. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* JL (Ed) / J.C. Marshall, R.W.Watson. — Berlin: Springer-Verlag, 1997. — P.100.
45. Medzhitov, R. Toll-like receptors and innate immunity / R. Medzhitov // *Nature Rev. Immunol.* — 2001. — Vol. 1. — P.136—144.
46. Miyake, K. Roles of assessor molecules in microbial recognition by Toll-like receptors / K. Miyake // *J. Endotoxin Res.* — 2006. — Vol. 12 (4). — P.195—204.
47. Milot, E. Myeloid nuclear differentiation antigen, neutrophil apoptosis and sepsis / E. Milot, N. Fotouhi-Ardakani, J.G. Filep // *Front. Immunol.* — 2012. — Vol. 3. — P.397.
48. Power, C. Cellular apoptosis and organ injury in sepsis: a review / C. Power, N. Fanning, H.P. Redmond // *Shock*. — 2002. — Vol. 18, № 3. — P.197—211.
49. Hotchkiss, R.S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R.S. Hotchkiss, I.E. Karl // *The New England Journal of Medicine*. — 2003. — Vol. 348, № 2. — P.138—150.
50. Sadeghi, K. Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor signaling / K. Sadeghi, A. Berger, M. Langgartner [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 195(2). — P.296—302.
51. Fox, S. Neutrophil Apoptosis: Relevance to the Innate Immune Response and Inflammatory Disease / S. Fox, A.E. Leitch, R. Duffin [et al.] // *J. Innate Immun.* — 2010. — Vol. 2(3). — P.216—227.
52. Takeda, K. Toll-like receptors in innate immunity / K. Takeda, S. Akira // *International Immunology*. — 2005. — Vol. 17, № 1. — P.1—14.
53. Viemann, D. Expression of Toll-like receptors in neonatal sepsis / D. Viemann, G. Dubbel, S. Schleifenbaum [et al.] // *J. Pediatr. Res.* — 2005. — Vol. 58. — P.654—659.
54. Zhang, J.P. Changes and clinical significance of Toll-like receptor 2 and 4 expression in neonatal infections / J.P. Zhang, C.C. Yang, Y. Changes // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. — 2007. — Vol. 45 (2). — P.130—133.
55. Wang, H. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome / H. Wang, S. Ma // *Am. J. Emerg. Med.* — 2008. — Vol. 26 (6). — P.711—715.
56. Wittebole, X. Toll-like Receptor 4 Modulation as a Strategy to Treat Sepsis / X. Wittebole, D. Castanares-Zapatero, P.F. Laterre. — *Mediators of Inflammation*, 2010.
4. Beloborodov, V.B. Immunopatologiya tyazhelogo sepsisa i vozmozhnosti ee korrekcii / V.B. Beloborodov // *Vestnik intensivnoi terapii*. — 2010. — № 4.
5. Volodin, N.N. Belki «ostroï fazy» vospaleniya pri bakterial'nykh infekciyakh u novorozhdennykh detei / N.N. Volodin, V.V. Dolgov, D.N. Degtyarev [i dr.] // *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. — 2000. — № 1. — S.10-13.
6. Vinokurov, M.G. Regulyaciya apoptoza neitrofilov pri deistvii lipopolisaharidov / M.G. Vinokurov, M.M. YUrinskaya // *Biologicheskie membrany*. — 2010. — T. 27, № 1. — S.18—27.
7. Gel'fand, B.R. Biohimicheskie markery vospalitel'noi reakcii: rol' prokal'citonina v diagnostike sepsisa / B.R. Gel'fand, S.Z. Burnevich, E.B. Gel'fand [i dr.] // *Infekcii v hirurgii*. — 2007. — № 1. — S.18—22.
8. Zhelezniikova, G.F. Citokiny kak prediktory techeniya i ishoda infekcii / G.F. Zhelezniikova // *Citokiny i vospalenie*. — 2009. — T. 8, № 1. — S.10—17.
9. Zaplatnikov, A.L. Specificheskie immunoglobuliny dlya vnutrivennogo vvedeniya v pediatricheskoi praktike / A.L. Zaplatnikov // *Pediatricheskaya farmakologiya*. — 2007. — T. 4, № 1. — S.48—50.
10. Ivanova, V.V. Immunopatogenez infekcionnoi bolezni u detei / V.V. Ivanova, G.F. Zhelezniikova, I.V. Shilova // *Pediatriya*. — 2005. — № 4. — S.61—65.
11. Kozlov, V.K. Citokinoterapiya: patogeneticheskaya napravlennost' pri infekcionnykh zabolevaniyakh i klinicheskaya effektivnost' / V.K. Kozlov. — SPb., 2010. — 148 s.
12. Kozlov, I.G. Immunoterapiya: vchera, segodnya, zavtra / I.G. Kozlov, M.A. Timakov // *Pediatriya*. — 2009. — T. 87, № 4. — S.140—149.
13. Lyskina, G.A. Opreделение urovnya prokal'citonina v krovi v pediatricheskoi praktike / G.A. Lyskina, I.A. Dronov, G.V. Tugarinova, T.M. Fomenko // *Pediatriya*. — 2006. — № 4. — S.32—44.
14. Mayanskii, A.N. Reaktivnost' neitrofila / A.N. Mayanskii, A.N. Galiullin. — Kazan', 1984. — 157 s.
15. Mayanskii, A.N. Mikrobiologiya dlya vrachei / A.N. Mayanskii. — N. Novgorod, 1999. — 393 s.
16. Medzhitov, R. Vrozhdennyi immunitet / R. Medzhitov // *Kazanskii medicinskii zhurnal*. — 2004. — № 3. — S.161—169.
17. Mischenko, D.L. Septicheskiï sindrom: definiciya i diagnostika / D.L. Mischenko, I.P. Shlapak // *Ostrye i neotlozhnye sostoyaniya v praktike vracha*. — 2007. — № 6. — S.55—58.
18. Puhtinskaya, M.G. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie apoptoza v patogeneze neitropenii i bakterial'nykh oslozhnenii u novorozhdennykh s respiratornym distress-sindromom / M.G. Puhtinskaya, V.V. Estrin, E.S. Gulova // *Citokiny i vospalenie*. — 2011. — № 2. — S.56—60.
19. Savel'ev, V.S. Sepsis v nachale XXI veka / V.S. Savel'ev, B.R. Gel'fand. — M., 2006. — 172 s.
20. Samsygina, G.A. Sovremennye podhody k lecheniyu sepsisa novorozhdennykh / G.A. Samsygina // *Pediatriya*. — 2010. — T. 89, № 1. — S.113—119.
21. Samsygina, G.A. O predraspologayuschih faktorah i faktorah riska razvitiya neonatal'nogo sepsisa i o sovremennykh podhodah ego lecheniya / G.A. Samsygina // *Pediatriya*. — 2012. — T. 91, № 3. — S.32—37.
22. Seredenin, S.B. Lekcii po farmakogenetike / S.B. Seredenin. — M., 2004. — 302 s.
23. Simbircev, A.S. Funkcional'nyi polimorfizm genov regulyatornykh mehanizmov vospaleniya / A.S. Simbircev, A.Yu. Gromova // *Citokiny i vospalenie*. — 2005. — № 1.
24. Soldatova, I.G. Klinicheskie i immunopatogeneticheskie osobennosti rannego neonatal'nogo sepsisa u detei razlichnogo gestacionnogo vozrasta i ocenka kliniko-ekonomicheskoi effektivnosti immunozamestitel'noi terapii / I.G. Soldatova, L.L. Pankrat'eva, M.V. Degtyareva [i dr.] // *Voprosy sovremennoi pediatrii*. — 2011. — T. 10 (6). — S.52—61.
25. Tolstopyatova, M.A. Rol' receptorov vrozhdenного immuniteta v razvitiï infekcionnoi patologii u novorozhdennykh detei /

## REFERENCES

1. Aver'yanov, A.V. Perspektivy lecheniya sepsisa / A.V. Aver'yanov, B.R. Gel'fand // *Klinicheskaya praktika*. — 2010. — № 2. — S.13—17.
2. Ataulhanov, R.I. Immunitet i infekciya: dinamichnoe protivostoyanie zhivyykh sistem / R.I. Ataulhanov, A.L. Gincburg // *Pediatriya*. — 2005. — № 4. — S.47—61.
3. Beloborodov, V.B. Sovremennaya koncepciya primeneniya immunoglobulinov dlya vnutrivennogo vvedeniya pri sepsise i septicheskom shoke / V.B. Beloborodov, I.M. Vetvickaya // *Consilium medicum*. — 2001. — T. 3. — № 1.

- M.A. Tolstopyatova, G.A. Buslaeva, I.G. Kozlov // *Pediatrics*. — 2009. — Т. 87, № 1. — С.115—120.
26. *Shabalov, N.P.* Neonatologiya / N.P. Shabalov. — M.: MEDpress-inform, 2009. — Т. 2.
  27. *Ahrens, P.* Mutation of genes involved in the innate immune system as predictors of sepsis in very low birth weight infants / P. Ahrens, E. Kattner, B. Kohler [et al.] // *J. Pediatr. Res.* — 2004. — Vol. 55. — P.652—656.
  28. *Akira, S.* Pathogen recognition and innate immunity / S. Akira, S. Uematsu, O. Takeuchi // *Cell.* — 2006. — Vol. 124, № 4. — P.783—801.
  29. *Bochud, P.Y.* Pathogenesis of sepsis: new concepts and implication for future treatment / P.Y. Bochud, Th. Calandra // *BMJ.* — 2003. — Vol. 326, № 738. — P.262—265.
  30. *Caamano, J.* NF- $\kappa$ B family of transcription factors: central regulators of innate and adaptive immune functions / J. Caamano, C.A. Hunter // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2002. — Vol. 15 (3). — P.414—429.
  31. *Chang, Z.I.* Important aspects of Toll-like receptors, ligands and their signaling pathways / Z.I. Chang // *Inflamm. Res.* — 2010. — Vol. 59 (10). — P.791—808.
  32. *Coopersmith, C.M.* Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis / C.M. Coopersmith, P.E. Stromberg, W.M. Dunne [et al.] // *JAMA.* — 2002. — Vol. 287. — P.1716.
  33. *Milot, E.* Regulation of Neutrophil Survival/Apoptosis by Mcl-1 / E. Milot, J.G. Filep // *Scientific World Journal.* — 2011. — Vol. 11. — P.1948—1962.
  34. *Forster-Waldi, E.K.* Monocyte TLR4 expression and LPS-induced cytokine production increase during gestational aging / E.K. Forster-Waldi, D. Sadeghi, B. Tamandl [et al.] // *J. Pediatr. Res.* — 2005. — Vol. 58. — P.121—124.
  35. *Faber, J.* Human toll-like receptors 4 mutations are associated with susceptibility to invasive meningococcal disease in infancy / J. Faber, C.U. Meyer, C. Gemmer [et al.] // *J. Pediatr. Infect.* — 2006. — Vol. 25(1). — P.80—81.
  36. *Galetto Lacour, A.* Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections with fever without localizing signs / A. Galetto Lacour [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* — 2001. — Vol. 160. — P.95—100.
  37. *Gargo, A.* Increased Toll-like receptors 4 expression in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis / A. Gargo, M. Tominac, V. Krsulovic-Hresic [et al.] // *J. Clin. Exp. Immunol.* — 2004. — Vol. 135(2). — P.267—272.
  38. *Gay, N.J.* Structure and function of Toll receptors and their ligands / N.J. Gay, M. Gangloff // *Ann. Rev. Biochem.* — 2007. — Vol. 76. — P.141—165.
  39. *Hochreiter, M.* Procalcitonin-based algorithm. Management of antibiotic therapy in critically ill patients / M. Hochreiter, S. Schroeder // *Anaesthesist.* — 2011. — Vol. 60(7). — P.661—673.
  40. *Kasten, K.R.* T cells are potent early mediators of the host response to sepsis / K.R. Kasten, S.G. Adediran, D.A. Hildeman // *Shock.* — 2010. — Vol. 34(4). — P.327—336.
  41. *Kibe, S.* Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care / S. Kibe, K. Adams, G. Barlow // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2011. — Vol. 66, suppl. 2. — P.33—40.
  42. *Kopterides, P.* Procalcitonin and sepsis: recent data on diagnostic utility prognostic potential and therapeutic implications in critically ill patients / P. Kopterides, I. Tsangaris // *Minerva Anesthesiol.* — 2012. — Vol. 78 (7). — P.823—835.
  43. *Mandelberg, T.G.* Association between common TLR 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease / T.G. Mandelberg, A. Dalai, I. Cesar [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 189 (11). — P.2057—2063.
  44. *Marshall, J.C.* Apoptosis in the resolution of systemic inflammation. In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine JL (Ed) / J.C. Marshall, R.W. Watson. — Berlin: Springer-Verlag, 1997. — P.100.
  45. *Medzitov, R.* Toll-like receptors and innate immunity / R. Medzitov // *Nature Rev. Immunol.* — 2001. — Vol. 1. — P.136—144.
  46. *Miyake, K.* Roles of assessor molecules in microbial recognition by Toll-like receptors / K. Miyake // *J. Endotoxin Res.* — 2006. — Vol. 12 (4). — P.195—204.
  47. *Milot, E.* Myeloid nuclear differentiation antigen, neutrophil apoptosis and sepsis / E. Milot, N. Fotouhi-Ardakani, J.G. Filep // *Front. Immunol.* — 2012. — Vol. 3. — P.397.
  48. *Power, C.* Cellular apoptosis and organ injury in sepsis: a review / C. Power, N. Fanning, H.P. Redmond // *Shock.* — 2002. — Vol. 18, № 3. — P.197—211.
  49. *Hotchkiss, R.S.* The pathophysiology and treatment of sepsis / R.S. Hotchkiss, I.E. Karl // *The New England Journal of Medicine.* — 2003. — Vol. 348, № 2. — P.138—150.
  50. *Sadeghi, K.* Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor signaling / K. Sadeghi, A. Berger, M. Langgartner [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 195(2). — P.296—302.
  51. *Fox, S.* Neutrophil Apoptosis: Relevance to the Innate Immune Response and Inflammatory Disease / S. Fox, A.E. Leitch, R. Duffin [et al.] // *J. Innate Immun.* — 2010. — Vol. 2(3). — P.216—227.
  52. *Takeda, K.* Toll-like receptors in innate immunity / K. Takeda, S. Akira // *International Immunology.* — 2005. — Vol. 17, № 1. — P.1—14.
  53. *Viemann, D.* Expression of Toll-like receptors in neonatal sepsis / D. Viemann, G. Dubbel, S. Schleifenbaum [et al.] // *J. Pediatr. Res.* — 2005. — Vol. 58. — P.654—659.
  54. *Zhang, J.P.* Changes and clinical significance of Toll-like receptor 2 and 4 expression in neonatal infections / J.P. Zhang, C.C. Yang, Y. Changes // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* — 2007. — Vol. 45 (2). — P.130—133.
  55. *Wang, H.* The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome / H. Wang, S. Ma // *Am. J. Emerg. Med.* — 2008. — Vol. 26 (6). — P.711—715.
  56. *Wittebole, X.* Toll-like Receptor 4 Modulation as a Strategy to Treat Sepsis / X. Wittebole, D. Castaneres-Zapatero, P.F. Laterre. — *Mediators of Inflammation*, 2010.

© С.В. Халиуллина, 2013

УДК 546.47

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЦИНКА В ОРГАНИЗМЕ РЕБЕНКА (обзор литературы)

**СВЕТЛАНА ВИКТОРОВНА ХАЛИУЛЛИНА**, канд. мед. наук, ассистент кафедры детских инфекций  
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия  
тел: 8-917-860-92-46, e-mail: svekhal@mail.ru

**Реферат.** Цинк играет важную роль во многих биохимических процессах в организме человека. Дефицит цинка оказывает влияние на функциональную активность многих органов и систем: ЖКТ, центральную и периферическую нервную систему, иммунную, костную, репродуктивную системы и т.д. Важность цинка в обмене веществ человека становится особенно заметной при его недостатке. В этой статье освещаются вопросы, связанные с дефицитом цинка у детей при соматических заболеваниях и инфекционной патологии.

**Ключевые слова:** цинк-дефицитные состояния, диарея, дети.