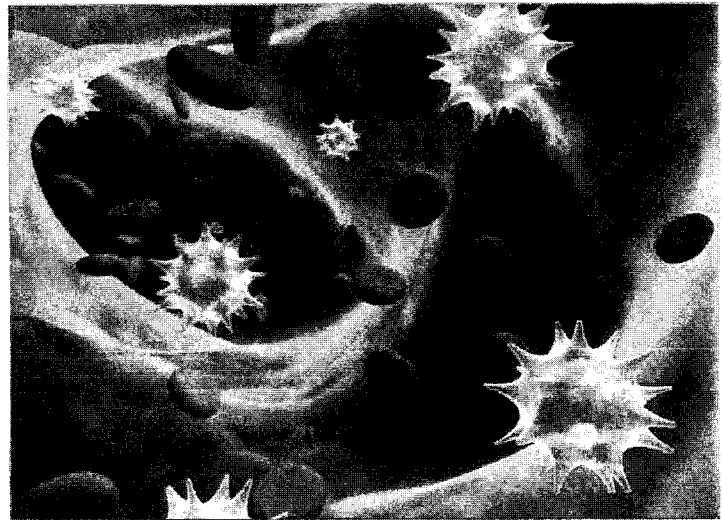


ЭПИДЕМИОЛОГИЯ и инфекционные болезни

актуальные вопросы

current items
**EPIDEMIOLOGY
and infectious diseases**

6
2014



- **Рудаков Н.В., Ястребов В.К.** Эпидемиологический надзор и неспецифическая профилактика в системе мер защиты населения от возбудителей инфекции, передаваемых иксодовыми клещами

◦ **Rudakov N.V., Yastrebov V.K.** Epidemiological surveillance and nonspecific prophylaxis in the system of population protection measures against tick-borne infections
- **Чернявская О.А., Иоанниди Е.А., Огульчанская Е.Г.** Компаративный анализ изменений осведомленности молодежи в Волгоградской области по проблеме ВИЧ/СПИДа за прошедшее десятилетие

◦ **Chernyavskaya O.A., Ioannidi E.A., Ogulchanskaya E.G.** A comparative analysis of changes in HIV/AIDS awareness among young people living in the Volgograd Region over the past decade
- **Лобзин Ю.В., Харит С.М.** Проблема вакцинопрофилактики: краткая история, современное состояние и пути решения

◦ **Lobzin Yu.V., Kharit S.M.** The problem of vaccination: a brief history, state-of-the-art, and ways of solution
- **Дмитриева М.Н., Карпова Л.С., Коншина О.С., Цыбалова Л.М., Киселев О.И., Покровский В.И.** Роль генетического разнообразия населения в демографических последствиях пандемии гриппа 2009/2013 гг.

◦ **Dmitrieva M.N., Karpova L.S., Konshina O.S., Tsybalova L.M., Kiselev O.I., Pokrovsky V.I.** Role of genetic diversity in the population demographic effects of the 2009/2013 influenza pandemic

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 4 Рудаков Н.В., Ястребов В.К. Эпидемиологический надзор и неспецифическая профилактика в системе мер защиты населения от возбудителей инфекций, передаваемых иксодовыми клещами
- 9 Чернявская О.А., Иоаниди Е.А., Огульчанская Е.Г. Компаративный анализ изменений осведомленности молодежи в Волгоградской области по проблеме ВИЧ/СПИДа за прошедшее десятилетие
- 13 Шайхиева Г.М., Ефимов Г.Е., Мавзютов А.Р., Кулуев Б.Р., Кайданек Т.В. Оптимизация диагностической подсистемы эпидемиологического надзора за бактериальными острыми кишечными инфекциями
- 19 Курбонов К.М. Эпидемиологическое районирование Республики Таджикистан по степени риска инфицирования населения бруцеллезом
- 24 Марданлы С.Г., Арсеньева В.А., Акиншина Ю.А., Амелина Е.А., Захаров М.В., Никитина А.В. Разработка нового набора реагентов для скрининговой диагностики с целью одновременного обнаружения антител к каждому из основных возбудителей инфекций TORCH-группы методом линейного иммуноблоттинга

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- 30 Лобзин Ю.В., Харит С.М. Проблема вакцинапрофилактики: краткая история, современное состояние и пути решения
- 38 Юрин О.Г., Кравченко А.В., Канестри В.Г., Покровская А.В., Шахгильдян В.И., Волкова С.Б. Применение лопинавира/ритонавира в двухкомпонентных схемах антиретровирусной терапии
- 42 Дмитриева М.Н., Карпова Л.С., Кошнина О.С., Цыбалова Л.М., Киселев О.И., Покровский В.И. Роль генетического разнообразия населения в демографических последствиях пандемии гриппа 2009/2013 гг.
- 47 Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Бойчук С.В., Ризванов А.А. Причины иммуносупрессии в развитии неонатального сепсиса

ДИСКУССИЯ

- 52 Яковлев А.А. О возможных механизмах развития эпидемического процесса

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- 4 Rudakov N.V., Yastrebov V.K. Epidemiological surveillance and nonspecific prophylaxis in the system of population protection measures against tick-borne infections
- 9 Chernyavskaya O.A., Ioannidi E.A., Ogulchanskaya E.G. A comparative analysis of changes in HIV/AIDS awareness among young people living in the Volgograd Region over the past decade
- 13 Shaikhiyeva G.M., Efimov G.E., Mavzyutov A.R., Kuluev B.R., Kaidanek T.V. Optimization of a diagnostic subsystem for epidemiological surveillance over acute bacterial enteric infections
- 19 Kurbonov K.M. Epidemiological zoning of the Republic of Tajikistan in accordance with the risk of human brucellosis
- 24 Mardanly S.G., Arsenyeva V.A., Akinshina Yu.A., Amelina E.A., Zakharov M.V., Nikitina A.V. Development of a new reagent kit for screening or diagnosis for simultaneous detection of antibodies to each of the major TORCH pathogens by linear immunoblotting assay

REVIEWS AND LECTURES

- 30 Lobzin Yu.V., Kharit S.M. The problem of vaccination: A brief history, state-of-the-art, and ways of solution
- 38 Yurin O.G., Kravchenko A.V., Kanestri V.G., Pokrovskaya A.V., Shakhgildyan V.I., Volkova S.B. Dual antiretroviral therapy with lopinavir and ritonavir
- 42 Dmitrieva M.N., Karpova L.S., Konshina O.S., Tsyhalova L.M., Kiselev O.I., Pokrovsky V.I. Role of genetic diversity in the population demographic effects of the 2009/2013 influenza pandemic
- 47 Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Boichuk S.V., Rizvanov A.A. Causes of immunosuppression in the development of neonatal sepsis

DISCUSSION

- 52 Yakovlev A.A. On possible mechanisms for the development of an epidemic process

51
63
69
XPO
73 P
1
Л
ЮБИ
76 Н
77 УБ
С
АК

117426 А
Председатель
Генерал
3
О
Руководитель
в медицине
М
Т
Е-та
Синдicates
Учреждения

© Коллектив авторов, 2014

ИИГрип-

Топова, Л.

nza.srb.ru

зав. лаб.

Минздрава

народного

стии: olga_

м. д-р. по

стии: sovets@

зук, проф.,

nza.srb.ru

д-р мед.

эпидемиологии

X.C. XAEPТЫНОВ¹, B.A. AHOXИH², C.B. BOЙЧУК¹, A.A. PИЗBAHOB²**ПРИЧИНЫ ИММУНОСУПРЕССИИ В РАЗВИТИИ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА**¹Казанский государственный медицинский университет;²Казанский (Приволжский) федеральный университет

Обзор литературы посвящен анализу причин иммуносупрессии у детей с неонатальным сепсисом. Показана важная роль факторов как врожденного, так и адаптивного иммунитета в противомикробной защите детей периода новорожденности. Отмечено значение уровня экспрессии и полиморфизма Toll-like рецепторов в развитии грамположительного и грамотрицательного неонатального сепсиса. Рассмотрены механизмы иммунного ответа при неонатальном сепсисе, приводящие к развитию иммуносупрессии. В развитии сепсис-индуцированной иммуносупрессии отмечена важная роль апоптоза иммунокомпетентных клеток.

Ключевые слова: неонатальный сепсис, врожденный иммунитет, иммуносупрессия.

K.H.S. KHAERTYNOV¹, V.A. ANOKHIN², S.V. BOICHUK¹, A.A. RIZVANOV²**CAUSES OF IMMUNOSUPPRESSION IN THE DEVELOPMENT OF NEONATAL SEPSIS**¹Kazan State Medical University;²Kazan (Volga Region) Federal University

The literature review analyzes the causes of immunosuppression in neonatal babies with sepsis. It shows the important role of both innate and adaptive immunity factors in the protection of infants against infections in neonatology. The level of expression and polymorphism of Toll-like receptors is noted to be of importance in the development of gram-positive and gram-negative neonatal sepsis. The mechanisms of an immune response in neonatal sepsis, which lead to immunosuppression, are considered. Apoptosis of immunocompetent cells is noted to play an important role in the development of sepsis-induced immunosuppression.

Key words: neonatal sepsis, innate immunity, immunosuppression.

Среди инфекционных заболеваний периода новорожденности несомненную актуальность представляет сепсис. Именно он наряду с неинфекционной патологией первых дней жизни лидирует в структуре основных причин летальных исходов [1, 2]. Существующие на сегодня терапевтические подходы (и это нужно признать), ориентированные в первую очередь на возбудителя процесса, практически исчерпали свои возможности. Поэтому эффективность современных методов лечения неонатального сепсиса (НС) находится, как нам представляется, в плоскости взаимодействия инфекционного агента с макроорганизмом.

Известно, что течение и исход инфекционного заболевания определяются «соотношением сил» между микроорганизмом и иммунной системой. Для обеспечения «перевеса сил» в свою сторону микробы (в первую очередь бактерии) располагают широким спектром возможностей, в частности способностью продуцировать различные «факторы агрессии»: разного рода токсины, гемолизины, протеазы и другие, способствующие формированию местного или генерализованного инфекционного процесса. Кроме того, для обеспечения результативности «инфекционного вторжения» микроорганизмами используется принцип «коллективного взаимодействия» — бактерии не синтезируют факторы

агрессии и не атакуют клетки хозяина до тех пор, пока не будет достигнута такая плотность микроорганизмов, при которой образующийся объем факторов патогенности будет гарантировать «успешное» развитие инфекционного процесса [3]. Наконец, для «ускользания» от реакции иммунной системы микроорганизмы используют самые разные механизмы — образование капсулы, формирование биопленки, внутриклеточное паразитирование, антигенная изменчивость и т. д. [3].

Для того, чтобы успешно противостоять инфекционной агрессии, макроорганизм располагает достаточно мощным арсеналом средств противомикробной защиты, представленной компонентами как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Поэтому прогноз и исход заболевания часто определяются именно эффективностью иммунного ответа организма. Известно, что иммунная недостаточность является фактором риска развития различных инфекционных заболеваний, в том числе сепсиса. Особенно актуальным это представляется для детей периода новорожденности, характеризующегося незрелостью факторов врожденного иммунитета и практически полным отсутствием адаптивных иммунных реакций, что и обуславливает высокую заболеваемость сепсисом в данной возрастной группе [4].

Согласно современным представлениям, иммунный ответ при сепсисе имеет двухфазный характер [5]. Первая фаза (стадия воспаления или гипервоспаления) протекает с преобладанием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), проявляющегося преимущественным повышенным синтезом провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и других маркеров – С-реактивного белка, прокальцитонина, других «острофазных» белков: лейкоцитозом или лейкопенией капиллярной крови. Наибольший рост уровня этих медиаторов в кровотоке (так называемый «цитокиновый шторм») наблюдается при тяжелом сепсисе и септическом шоке, сопровождающихся дисфункцией одного или нескольких органов – полиорганной недостаточностью (ПОН) [5]. Ярким примером такого «цитокинового шторма» является фульминантная форма менингококцемии, при которой больной погибает при явлениях ПОН в течение первых нескольких часов от начала заболевания. Вторая фаза иммунного ответа при сепсисе (условно – стадия иммуносупрессии) характеризуется формированием противовоспалительного ответа (СПВО) на фоне массивного синтеза цитокинов, активно подавляющих воспалительную реакцию – интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-10 (ИЛ-10) [6]. Иммуносупрессия и развивающийся при этом иммунный паралич являются традиционными «спутниками» или компонентами процесса и, как следствие, основными причинами летальности в эту фазу сепсиса [7]. И хотя летальный исход может наступить на любой стадии заболевания, современные методы лечения привели к смещению его в фазу иммуносупрессии. Нужно признать, что арсенал современных средств противовоспалительной терапии большой и достаточно эффективный. Вিশим, поэтому более чем в 70% случаев летальные исходы при сепсисе регистрируются позже 5-го дня заболевания [7].

Особенностью иммунного ответа при НС является частое развитие СПВО уже на ранних стадиях заболевания [8]. В настоящее время стали выделять два возможных варианта или сценария НС: гипер- (с преобладанием ССВО) и гипоргический (с доминированием СПВО) [9]. При этом возникает несколько возможных причин развития иммуносупрессии. Одной из них традиционно считается незрелость и, соответственно, недостаточность врожденного и адаптивного иммунитета [10, 11]. Очевидно, что у детей первого месяца жизни противинфекционная защита в первую очередь обеспечивается преимущественно компонентами врожденного иммунитета, тогда как адаптивный иммунитет у новорожденного ребенка по вполне понятным причинам еще не сформирован. Существует гипотеза, объясняющая распространенность сепсиса среди недоношенных новорожденных детей недостаточностью в первую очередь врожденного звена иммунитета [11].

Согласно современной точке зрения, врожденный иммунитет представлен целым комплексом факторов: моноцитами, дендритными клетками, ней-

трофидами, Toll-like рецепторами (TLR), а также трансплацентарно переданными от матери плоду иммуноглобулинами. Этим списком он, конечно же, не исчерпывается. Недостаточность врожденного иммунитета у новорожденных детей проявляется снижением в крови пула нейтрофилов и моноцитов, нарушением их функциональной активности (снижение хемотаксиса, фагоцитарной активности, сниженная продукция антимикробных белков и пептидов), дефицитом компонентов системы комплемента (С1, С4), фактора В, манноз-связывающего лектина, участвующих в активации системы комплемента [10, 12, 13]. Было отмечено, что низкий уровень манноз-связывающего лектина ассоциируется с высокой частотой развития нозокомиального сепсиса у новорожденных детей [14, 15]. Снижение функциональной способности моноцитов особенно выражено у недоношенных детей и проявляется пониженной способностью синтезировать провоспалительные цитокины, в частности ФНО- α [4, 16], и формировать адекватную воспалительную реакцию.

Кроме того, концентрация материнских IgG в крови недоношенных детей (одного из важнейших опсонинов) очень низка. Передача их через материнскую плаценту, как известно, происходит лишь после 32-й недели беременности [17]. У недоношенных, рожденных с экстремально низкой массой тела, частота развития сепсиса была в 86 раз выше по сравнению с детьми, вес которых при рождении превышал 2500 г [18]. Значение материнских IgG-антител в противинфекционной защите организма новорожденного ребенка огромно. Участвуя в процессе опсонизации бактерий, IgG-антитела обеспечивают завершенность фагоцитоза, нейтрализацию бактерий и вырабатываемых ими токсинов.

Важное место в обеспечении межмолекулярного взаимодействия между микроорганизмами и клетками иммунной системы отводится рецепторам врожденного иммунитета – TLR [8]. Известно 10 TLR у человека, которые обнаруживаются на поверхности различных клеток: лейкоцитов, эпителия пищеварительного тракта, эндотелия сосудов, кератиноцитов кожи, макрофагов [19, 20]. Как известно, основной функцией TLR является раннее распознавание инфекционных агентов и «сигнализация об инфекционном вторжении». TLR взаимодействуют с наиболее консервативными структурными молекулами микроорганизмов, получивших название «патоген-ассоциированных молекулярных образцов» (PAMP) [21, 22]. К ним относятся липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий, липотейхоевые кислоты грамположительных микроорганизмов, пептидогликаны, ДНК бактерий, РНК вирусов. Высокая аффинность комплекса ЛПС-TLR обеспечивается CD14 [23]. В результате взаимодействия TLR с PAMP происходит передача сигнала внутрь клетки при участии различных адаптерных белков. Итогом взаимодействия TLR с PAMP является активация нуклеарного фактора (NF- κ B), экспрессия генов провоспалительных цитокинов, что в свою очередь приводит к активации фагоцитирующих клеток, T- и B-лимфоцитов, стимуляции

а также при плоду конечного эволюционно является моноцитивности. белков и мы ко- системы о низкий социру- пального нжение о особен- является , провос- -α [4, 16]. ую реак-

х IgG в кейших тез мате- лит лишь юионшен- т массой аз выше ождении ких IgG- рганизма уя в про- а обеспе- лизацию

улярного т и клет- денторам естно 10 а поверх- нители юв, керал- звестно, аспозна- ация об ествуют ми моле- название х обрат- описан- в, липо- микроор- ций. РНК ИПС-TLR имоделис- сигнала интерных МР явля- кВ), экс- нов, что атоцшти- муляции

синтеза иммуноглобулинов [21]. В зависимости от инфекционного агента экспрессируются разные типы TLR: в процессах связывания PAMP грамположительных бактерий участвуют TLR2, тогда как при инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями – TLR4 [24, 25]. Вирусная инфекция сопровождается экспрессией TLR1, TLR2, TLR3, TLR7, TLR8, TLR9.

У новорожденных детей уровень экспрессии определенных рецепторов врожденного иммунитета на поверхности клеток определяется гестационным возрастом и массой тела при рождении: так, у новорожденных с экстремально низкой массой тела экспрессия рецепторов значительно более низкая по сравнению с доношенными детьми и взрослыми. Было показано снижение экспрессии на поверхности макрофагов TLR2, TLR4, CD14, MD2 у недоношенных детей [11]. Поэтому стимулированная ЛПС секретирует ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α у детей, рожденных ранее срока, оказывается сниженной, что, вероятно, является причиной их повышенной восприимчивости к грамотрицательным инфекциям [26, 27].

Снижение экспрессии факторов врожденного иммунитета может быть обусловлено также полиморфизмом генов, их кодирующих, что обуславливает генетическую предрасположенность к различным инфекциям [28]. Поэтому изучение полиморфизма генов, участвующих в развитии воспалительного и противовоспалительного ответа при сепсисе, может иметь огромное значение в прогнозе течения и исхода заболевания у конкретного пациента. В частности, была выявлена связь между мутациями в генах TLR и развитием инфекционных заболеваний. В настоящее время известны 2 мутации гена TLR4 (Asp299Gly и Thr399Ile), с которыми связаны отсутствие адекватного иммунного ответа на ЛПС грамотрицательных бактерий [29]. У носителей этих мутаций отмечается повышенный риск развития грамотрицательных инфекций. У недоношенных детей описаны мутации генов рецепторов врожденного иммунитета, ассоциированные с сепсисом: TLR4 (TLR4-896G) и CD14 (CD14-159T) [30]. Мутация гена TLR2 (Arg32Gln) связана с респираторными инфекциями респираторного тракта у детей, а мутация TLR2 (Arg753Gln) – со стафилококковым сепсисом [27, 31]. Мутации в генах адаптерных белков MyD88 и IRAK-4, участвующих в трансмиссии сигнала от TLR внутрь клетки, также ассоциируются с высоким риском развития бактериальных инфекций [8, 32].

В отличие от врожденного иммунитета основной функцией адаптивного иммунитета является формирование специфического ответа по отношению к конкретному антигену и формирование иммунологической памяти. Известно, что созревание адаптивного иммунитета происходит заметно позже компонентов врожденного иммунитета, уже после рождения ребенка, да и первая встреча с возбудителями инфекционных заболеваний обычно происходит после рождения. В целом для новорожденных детей характерна малая популяция и низкая активность Т-лимфоцитов, низкий уровень взаимодействия Т- и В-лимфоцитов [10]. Как у доно-

шенных, так и у недоношенных детей регистрируется снижение различных субпопуляций CD8- и CD4-лимфоцитов, а также преобладание пассивных Т-лимфоцитов на фоне низких значений Т-клеток памяти [33]. Кроме того, из-за преимущественной активации у новорожденных детей Т-хелперов 2-го типа (Th2) цитокиновый ответ протекает с преимущественным синтезом противовоспалительных цитокинов, на фоне низкой продукции провоспалительных медиаторов, обуславливая высокую уязвимость к инфекциям [10].

Вторая группа причин иммуносупрессии, развивающейся при СС, обусловлена сепсис-индуцированными механизмами, среди которых основным является развитие апоптоза иммунокомпетентных клеток. Апоптоз – генетически программируемая гибель клеток, лежащая в основе патогенеза различных заболеваний (онкологических, аутоиммунных), в том числе и инфекционных (ВИЧ-инфекция, сепсис) [34, 35]. Индукция этого процесса может осуществляться двумя путями: либо через экспрессию Fas-рецепторов плазматической мембраны (внешний путь), либо через снижение мембранного потенциала митохондрий (внутренний путь) [34]. К лабораторными маркерами апоптоза иммунокомпетентных клеток относят: выраженную экспрессию белков CD95 (Fas-рецептор) и CD120 (рецептор к ФНО) на плазматических мембранах, снижение мембранного потенциала митохондрий и выведение цитохрома С, транслокации фосфатидилсерина с внутренней на наружную поверхность мембраны клеток, повышение активности каспаз [34]. Морфологические признаки апоптоза проявляются в виде дегидратационного сжатия клеток, утраты межклеточных контактов, флексинга, разрушения цитоскелета, конденсации хроматина, фрагментации ядра и деградации ДНК [36].

В результате сепсис-индуцированного апоптоза снижается количество клеток, как врожденного, так и адаптивного иммунитета – CD4-, CD8-лимфоцитов, В-лимфоцитов и дендритных клеток [37–39]. Сохранившие жизнеспособность дендритные клетки, а также моноциты и макрофаги демонстрируют низкую экспрессию HLA-DR и повышенный синтез ИЛ-10 [40, 41]. Было показано, что снижение экспрессии HLA-DR на поверхности моноцитов ассоциируется с высоким риском развития нозокомиальных инфекций и летального исхода при сепсисе [42]. Результаты морфологических исследований тканей людей, умерших от сепсиса, также выявляют наличие выраженного апоптоза иммунных клеток, что наблюдалось у людей разного возраста: новорожденных, детей старшего возраста и взрослых [43–45]. Апоптоз клеток иммунной системы регистрируется в различных лимфоидных органах – селезенке, лимфатических узлах, тимусе, а также ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани [46]. Снижение количества лимфоцитов в эпителии кишечника способствует транслокации бактерий в системный кровоток, развитию ССВО и увеличивает вероятность развития вторичных инфекций [47]. Результат развития сепсис-индуцированного апоптоза – патологическое снижение

эффективности иммунного ответа и ухудшение клиренса внутренних сред организма [48]. При этом выраженность апоптоза лимфоцитов прямо коррелирует с тяжестью септического процесса и степенью иммуносупрессии [25]. Помимо иммунной системы аналогичные изменения регистрируются в клетках паренхиматозных органов, эндотелии сосудов и лежат в основе механизма органной дисфункции у пациентов с сепсисом [49]. Показано, что эффективное подавление апоптоза при сепсисе снижает и риск развития ПОН, и, соответственно, летального исхода [50]. Поэтому оценка активности апоптотических процессов потенциально может быть использована как в диагностике развивающейся иммуносупрессии, так и в оценке прогноза заболевания.

Таким образом, причины развития иммуносупрессии при НС различны, а спектр иммунокомпетентных клеток, характеризующихся снижением как количества, так и функциональной активности, очень широк. Учитывая важную роль иммуносупрессии в развитии, течении и исходе сепсиса, изучение состояния иммунитета при НС представляет огромное значение, обусловленное необходимостью не только выявления самого факта развития иммунодефицитного состояния, но и проведения соответствующей иммунотерапии.

Литература

- Lawn J.E., Cousens S., Zupan J.T. Lancet Neonatal Survival Steering. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005; 365(9462): 891–900.
- Wynn J.L., Wong H.R. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol*. 2010; 37(2): 439–479.
- Атауллаханов Р.Н., Гицибург А.Л. Иммуитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем. *Педиатрия* 2005. (4): 47–61.
- Самсыгина Г.А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения. *Педиатрия* 2012; 91 (3): 32–37.
- Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(2): 138–150.
- Белобородов В.Б. Иммунопатология тяжелого сепсиса и возможности ее коррекции. *Вестник интенсивной терапии* 2010; (4): 3–8.
- Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Immunosuppression in sepsis: novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13: 260–268.
- Cuenca A.G., Wynn J.L., Moldawer L.L., Levy O. I. Role of innate immunity in neonatal infection. *Am. J. Perinatol*. 2013; 30(2): 105–112.
- Шабалов Н.П. *Неонатология*. В 2-х т. М.: МЕДпрессинформ, 2009; Т. 2. 768 с.
- Melville J.M., Moss T.J.M. The immune consequences of preterm birth. *Front. Neurosci.* 2013; 7: 79. doi: 10.3389/fnins.2013.00079
- Fissieres P., Ochota A., Dunn-Siegrist L., Drifte G., Morales M., Pfister R. et al. Innate immune deficiency of extremely premature neonates can be reversed by interferon- γ . *PLoS ONE* 2012; 7(3): e32863.
- Bektas S., Goetze B., Speer C.P. Decreased adherence, chemotaxis and phagocytic activities of neutrophils from preterm neonates. *Acta Paediatr. Scand.* 1990; 79: 1031–1038.
- Filiat A., Theodorou G.L., Mouzopoulou S., Varvarigou A., Mantagos S., Karakantza M. Phagocytic ability of neutrophils and monocytes in neonates. *BMC Pediatrics* 2011; 11: 29.
- Dzwonek A.B., Neth O.W., Thiebaut R., Gulevska E., Chilton M., Hellwig T. et al. The role of mannose-binding lectin in susceptibility to infection in preterm neonates. *Pediatr. Res.* 2008; 63(6): 680–685.
- Frakking F.N., Brouwer N., van Eijkelenburg N.K., Merkus M.P., Kuijpers T.W., Oflringa M. et al. Low mannose-binding lectin (MBL) levels in neonates with pneumonia and sepsis. *Clin. Exp. Immunol.* 2007; 150(2): 253–262.
- Perez A., Bellon J.M., Gurbindo M. D., Munoz-Fernandez M. A. Impairment of stimulation ability of very preterm neonatal monocytes in response to lipopolysaccharide. *Hum. Immunol.* 2010; 71: 151–157.
- van den Berg J.P., Westerbeek E.A.M., van der Klis F.R.M., Berbers G. A. M., van Elburg R. M. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Hum.* 2011; 87: 67–72.
- Jenson H.B., Pollock B.H. Meta-analyses of the effectiveness of intravenous immune globulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1997; 99: e2.
- Меджитов Р. Врожденный иммунитет. *Казанский медицинский журнал* 2004; 3: 161–169.
- Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Rev. Immunol.* 2001; 1: 136–144.
- Chang ZI. Important aspects of Toll-like receptors, ligands and their signaling pathways. *Inflamm. Rev.* 2010; 59(10): 791–808.
- Gay N.J., Gangloff M. Structure and function of Toll receptors and their ligands. *Ann. Rev. Biochem.* 2007; 76: 141–165.
- Miyake K. Roles of assessor molecules in microbial recognition by Toll-like receptors. *J. Endotoxin Res.* 2006; 12(4): 195–204.
- Wittebole X., Castaneres-Zapatero D., Laterre P.F. Toll-like receptor 4 modulation as a strategy to treat sepsis. *Mediators of Inflammation*. 2010. doi:10.1155/2010/568396.
- Zhang J.P., Yang C.C., Chang Y. Changes and clinical significance of Toll-like receptor 2 and 4 expression in neonatal infections. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2007; 45(2): 130–133.
- Forster-Waldi E.K., Sadeghi D., Tamandl B., Gerhold B., Hallwirth U., Rohrmeister K. et al. Monocyte TLR4 expression and LPS-induced cytokine production increase during gestational aging. *J. Pediatr. Res.* 2005; 58: 121–124.
- Sadeghi K., Berger A., Langgartner M., Prusa A.R., Hayde M., Herkner K. et al. Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor signaling. *J. Infect. Dis.* 2007; 195(2): 296–302.
- Jabandziev P., Smerek M., Michalek J., Fedora M., Kosmova L., Hubacek J.A. et al. Multiple gene-to-gene interactions in children with sepsis: a combination of five gene variants predicts outcome of life-threatening sepsis. *Critical Care* 2014; 18: R1.
- Толстомятова М.А., Буслаява Г.А., Козлов И.Г. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей. *Педиатрия* 2009; 87(1): 115–120.

adherence.
 aphils from
 1031–1038.
 Varvarigou
 ability of
 Pediatrics
 leynska E.
 se-binding
 neonates.
 K., Merkus
 manose-
 monia and
 Fernandez
 ry preterm
 tride. Hum.
 is F.R.M.,
 altransport
 eliterature.
 ffectiveness
 treatment
 Kazanский
 nity. Nature
 rs, ligands
 10: 59(10):
 on of Toll
 2007: 76:
 microbial
 Res. 2006:
 F. Toll-like
 Mediators
 nd clinical
 ession in
 007: 45(2):
 Gerhold
 yte TLR4
 n increase
 121–124.
 R., Hayde
 control in
 paired toll-
 296–302.
 Kosinova
 igrations
 e variants
 ical Care
 И.Г. Роль
 развития
 х детей.

30. Ahrens P., Kattner E., Kohler B., Hartel C., Seidenberg J., Segerer H. et al. Mutation of genes involved in the innate immune system as predictors of sepsis in very low birth weight infants. *J. Pediatr. Res.* 2004; 55: 652–656.

31. Faber J., Meyer C.U., Gemmer C., Russo A., Finn A., Murdoch C. et al. Human toll-like receptors 4 mutations are associated with susceptibility to invasive meningococcal disease in infancy. *J. Pediatr. Infect.* 2006; 25(1): 80–81.

32. Picard C., von Bernuth H., Chhandil P., Chrabieh M., Levy O., Arkwright P.D. et al. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 2010; 89(6): 403–425.

33. Walker J.C., Smolders M.A., Gemen E.F., Antonius T.A., Leuvenink J., de Vries E. et al. Development of lymphocytes subpopulations in preterm infants. *Scand. J. Immunol.* 2011; 73: 53–58.

34. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology* 2007, 35(4): 495–516.

35. Milor E., Fotouhi-Ardakani N., Filep J.G. Myeloid nuclear differentiation antigen, neutrophil apoptosis and sepsis. *Front. Immunol.* 2012; 3: 397.

36. Haeker G. The morphology of apoptosis. *Cell Tissue Res.* 2000; 301: 5–17.

37. Boomer J.S., To K., Chang K.C. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA* 2011; 306(23): 2594–2605.

38. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E., Schrieg R.E., Hui J.J., Chang K.C. et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4⁺ T lymphocytes in humans. *J. Immunol.* 2001; 166: 6952–6963.

39. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E., Grayson M.H., Osborne D.F., Wagner T.H. et al. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *J. Immunol.* 2002; 168: 2493–500.

40. Biswas S.K., Lopez-Collazo E. Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance. *Trends Immunol.* 2009; 30: 475–487.

41. Pastille, E., Didovic S., Braeckmann D., Rani M., Agrawal H. et al. Modulation of dendritic cell differentiation in the bone marrow mediates sustained immunosuppression after polymicrobial sepsis. *J. Immunol.* 2001; 166: 977–986.

42. Landelle C., Lepape A., Voirin N., Tognet E., Vener E., Bohe J. et al. Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 1859–1866.

43. Felmet K.A., Hall M.W., Clark R.S., Jaffe R., Carcillo J.A. et al. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *J. Immunol.* 2005; 174: 3765–3772.

44. Hotchkiss R.S., Swanson P.E., Freeman B.D., Tinsley K.W., Cobb J.P., Manushak G.M. et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 1230–1251.

45. Toti P., De Felice C., Occhini R., Schuerfeld K., Stumpo M., Epistolato M.C. et al. Spleen depletion in neonatal sepsis and chorioamnionitis. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004; 122: 765–771.

46. Hotchkiss R.S., Schrieg R.E., Swanson P.E., Freeman B.D., Tinsley K.W., Cobb J.P. et al. Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 3207–3217.

47. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunction to immunotherapy. *Immunology* 2013; 13: 862–874.

48. Kasten K.R., Tschöni J., Adediran S.G., Hildeman D.A., Caldwell C.C. T cells are potent early mediators of the host response to sepsis. *Shock* 2010; 34(4): 327–336.

49. Широкова А.В. Апоптоз. Сигнальные пути и изменение волевого и ионного баланса клетки. *Цитологизм* 2007; 49(5): 385–394.

50. Coopersmith C.M., Stromberg P.E., Dunne W.M., Davis C.G., Amior D.M., Buchman T.G. et al. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis. *JAMA* 2002; 287: 1716–1721.

Получила 07.10.14

Для корреспонденции:

Хаертынов Халил Саубанович — канд. мед. наук, доц. каф. детских инфекций Казанского государственного медицинского университета
 Адрес: 420012, Казань, ул. Булгачева, д. 49
 Телефон: +7(843) 555-04-95
 E-mail: khalit65@rambler.ru
For correspondence: Khalit S. Khaertynov, khalit65@rambler.ru

Сведения об авторах:

Анохин Владимир Алексеевич — д-р мед. наук, проф., зав. каф. детских инфекций Казанского государственного медицинского университета; anokhin56@mail.ru
Бойчук Сергей Васильевич — д-р мед. наук, проф., зав. каф. патофизиологии Казанского государственного медицинского университета; boychuksergei@mail.ru
Ризванов Альберт Анатольевич — д-р биол. наук, проф., каф. генетики Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета; rizvanov@gmail.com