

Гематология, иммунология и инфекционные болезни

Проблемы и противоречия в неонатологии

Робин Олс

Мервин Едер

Редактор-консультант

Ричард А. Полин

Перевод с английского



Москва
Логосфера
2013

Глава 10

Исследование новорожденных мышей для выяснения функций лимфоцитов пуповинной крови человека

Cheri D. Landers • Subbarao Bondada

Восприимчивость новорожденных детей к инфекциям

Иммунный ответ организма новорожденных детей

Иммунный ответ организма новорожденных мышей

Корреляция неонатальных показателей иммунного ответа человека и мыши

Различия иммунореактивности человека и мыши

Клиническое применение данных и необходимость дальнейших исследований

Разработанные на животных модели патологий человека дают возможность проведения более контролируемых исследований *in vivo* и *in vitro* по сравнению с тем, что можно сделать непосредственно в исследованиях с участием людей. Сведение до минимума генетических различий у животных, создание трансгенных и нокаутных животных путем направленных мутаций и скрещивания, жесткий контроль условий среды и экспериментов — все это позволяет исследовать сложные синдромы и заболевания человека на различных уровнях, включая молекулярный. Животные модели используют также для изучения потенциально небезопасных терапевтических средств и методов до проведения исследований в популяциях человека. Недостатки исследований, моделирующих патофизиологию и терапию заболеваний у человека, обусловлены физиологическими различиями человека и животных, а также генетической вариабельностью у людей, не свойственной большинству изучаемых видов животных. Это означает, что экстраполяция на человека данных, полученных на животных, не всегда возможна, однако эти данные служат отправной точкой для проведения исследований с участием людей. Чаще всего для изучения физиологии и моделирования заболеваний человека используют мышей. Их легко разводить, для их содержания нужно мало места, и они имеют установленные генетические характеристики. Модели на мышах используют для изучения самых разнообразных процессов: иммунной регуляции [1], развития нервной системы и ее заболеваний

[2–5], сосудистых болезнях [6], лекарственной терапии [7, 8], механизмов заболеваний легких [9, 10], врожденных заболеваний и пороков развития [2, 11], патогенеза, этиологии и лечения опухолей [7, 12–14] и терапии инфекционных заболеваний [15, 16].

Сведения об иммунной системе человека необычайно расширились благодаря использованию животных моделей. Иммунная система человека состоит из первичных и вторичных лимфоидных органов; костный мозг служит источником образования иммунных клеток и вторичных лимфоидных органов (селезенка и другие органы), где происходит иммунный ответ. Архитектура лимфоидных органов, цитокины и хемокины играют первостепенную роль в осуществлении иммунного ответа. Нормальный ответ иммунной системы человека усиливается от неонатального периода до взрослого возраста, а затем снижается по мере старения. Такие же изменения происходят в течение жизни у мышей. Кроме того, мыши при рождении обладают наименьшей степенью зрелости среди всех млекопитающих, и им требуется около 1/15 продолжительности жизни, чтобы достичь полной иммунокомпетентности [17]. В связи с этим исследование неонатального иммунного ответа у мышей существенно расширяет знания о развитии иммунной системы у человека. В частности, иммунный ответ лимфоцитов новорожденных мышей используют как модель неонатального иммунного ответа человека и особое внимание уделяют исследованию лимфоцитов пуповинной крови [18–21]. В данной главе представлен краткий обзор восприимчивости новорожденных детей к инфекциям, описаны состояния дефицита иммунной системы новорожденных, особое внимание уделено недостаточности продукции иммуноглобулинов В-клетками в ответ на специфические антигены. Все эти сведения даны в сопоставлении с тем, что происходит в организме новорожденных мышей, а также описаны исследования, проведенные на новорожденных мышках, открывающие возможности повышения ответа неонатальных лимфоцитов на антиген.

ВОСПРИИМЧИВОСТЬ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ К ИНФЕКЦИЯМ

Новорожденные более восприимчивы к разнообразным инфекциям, чем взрослые. Это обусловлено незрелостью острого воспалительного ответа, недостаточным взаимодействием Т- и В-клеток, слабым развитием иммунологической памяти, низкой продукцией антител в слизистых оболочках и сниженным ретикулоэндотелиальным клиренсом. Все это приводит к повышению чувствительности к *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b, *Neisseria meningitidis*, вирусам и кандидозным инфекциям в первые 6 мес жизни [22]. Маленькие дети особенно чувствительны к инфекциям, вызываемым бактериями, имеющими полисахаридную капсулу, из-за отсутствия продукции антител в ответ на полисахаридные антигены. К такого рода бактериям относятся *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *N. meningitidis* [23, 24]. Эти микроорганизмы могут вызвать чрезвычайно тяжелые инвазивные заболевания — пневмонию, сепсис и менингит, связанные со значительным риском летального исхода. Антитела к капсульным полисахаридам данных бактерий играют первостепенную роль в элиминации этих внеклеточных микроорганизмов. Как только антитела начинают взаимодействовать с антигеном-мишенью, образование комплекса антиген–антитело

ослабляет инфекционные свойства бактерий и инициирует различные реакции, приводящие к высвобождению воспалительных медиаторов, активации комплемента, опсонизации и фагоцитозу [25].

Приблизительно до 4–6-месячного возраста иммунитет ребенка обеспечивают иммуноглобулины, полученные от матери в результате трансплацентарного переноса IgG. После элиминации этих антител ребенок с 6 мес до 2 лет жизни становится восприимчивым к опасным инфекциям, вызываемым капсульными бактериями [22, 26–28]. Позднее, в возрасте 2–5 лет, дети приобретают способность к иммунному ответу на полисахаридные антигены. Чтобы создать иммунитет к опасным заболеваниям в интервале от 6 мес до 5 лет, детям в первые 6 мес вводят вакцины против полиовирусов, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Haemophilus influenzae* типа b, вируса гепатита В, *Bordetella pertussis* и *Streptococcus pneumoniae*. Эти вакцины защищают ребенка от полиомиелита, дифтерии, столбняка, гепатита, коклюша, а также от тяжелой пневмонии, сепсиса и менингита.

До начала вакцинации конъюгированным белком *H. influenzae* типа b (Hib) вызываемое Hib заболевание было наиболее частой бактериальной инфекцией у маленьких детей в индустриальных странах [29]. Степень тяжести заболевания варьировала от сравнительно легкой (средний отит) до очень тяжелой (сепсис и менингит). Новорожденные до 6-месячного возраста заболевали редко вследствие передачи материнских антител через плаценту, и пик заболеваемости приходился на период от 6- до 12-месячного возраста, когда материнские антитела исчезали, а собственные Ig ребенок еще не продуцировал [29]. Естественный иммунитет к Hib возникает в результате носоглоточной колонизации или инфекции, однако ни естественный, ни приобретенный после вакцинации чистым полисахаридом иммунитет не развивается до возраста 2 лет. Кроме того, отсутствуют развитие иммунологической памяти и вторичный ответ (продукция антител) после естественной или проведенной чистым полисахаридом вакцинации. Именно поэтому и была разработана конъюгированная белковая вакцина.

После успешной разработки вакцины против Hib самой распространенной инфекцией раннего и старшего детского возраста стало заболевание, вызываемое *S. pneumoniae*. Наиболее распространено инвазивное пневмококковое заболевание среди детей в возрасте до 2 лет, после чего частота заболеваемости снижается и постепенно вновь повышается в пожилом возрасте [30]. Недавно была разработана конъюгированная вакцина против *S. pneumoniae*, которую вводят детям.

Применяемые в настоящее время вакцины против *Haemophilus influenzae* типа b и семивалентная вакцина Prevnar® фирмы Wyeth pharmaceuticals против *S. pneumoniae* эффективны, поскольку бактериоспецифический капсульный полисахарид конъюгирован с белком, например со столбнячным анатоксином или мутантным дифтерийным токсином. Конъюгированные вакцины вызывают развитие иммунологической памяти и способность к вторичному иммунному ответу. Их применение позволило снизить частоту возникновения тяжелых Hib-инфекций и примерно на 75% уменьшить число случаев инвазивной пневмококковой инфекции, которую вызывают 7 серотипов, включенных в вакцину [31] (табл. 10–1). Однако всего существует 90 индивидуальных серотипов *S. pneumoniae*, поэтому разработка всеохватывающей вакцины была прекращена. Современная вакцина содержит только 7 наиболее распространенных и инвазивных серотипов.