

ВРОЖДЕННЫЕ ДИСФУНКЦИИ ПАТТЕРН-РАСПОЗНАЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНВАЗИВНОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

С.Ю. Терещенко, М.В. Смольникова

ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия

Резюме. В обзоре освещены имеющиеся к настоящему времени данные, показывающие наличие врожденных особенностей иммунного реагирования, предрасполагающих к рецидивирующему и инвазивному течению пневмококковых инфекций у детей. Капсульные формы грампозитивной бактерии *Streptococcus pneumoniae* (пневмококка) являются в настоящее время ведущей бактериальной причиной заболеваемости и смертности детей раннего возраста, особенно в развивающихся странах и в популяциях с низким социально-экономическим статусом. При отсутствии противопневмококковой вакцинации у значительной части носителей развиваются неинвазивные (пневмония, средний отит, синусит) и тяжелые инвазивные (бактериемия/септицемия, менингит) пневмококковые заболевания. Успешное проникновение пневмококка через слизистые оболочки зависит от большого количества факторов, как со стороны самой бактерии (факторов вирулентности), так и со стороны комплекса защитных компонентов иммунной системы организма-хозяина. Система TLR сигналинга играет важнейшую роль в неспецифической защитной реакции организма человека при его первой встрече с патогеном. TLR различных типов относятся к первому из описанных семейств паттерн-распознающих мембранных молекул, для которых лигандами являются специфические участки внешней оболочки бактерий. Система комплемента является древнейшим компонентом врожденного иммунитета, основной функцией которого является преимущественно интраваскулярная элиминация бактериальных агентов. Кроме того, протеины комплемента играют роль своеобразного моста между системами врожденного и адаптивного иммунитета, обеспечивая адекватные условия для созревания и дифференциации В- и Т-лимфоцитов. Поскольку пневмококк секретирует IgA-протеазу, защитная роль локально продуцируемых антител класса IgA при реализации активного инфекционного процесса в этом случае невелика. Именно поэтому дефекты адаптивного В-клеточного звена иммунитета и системы комплемента занимают ведущую позицию среди наследственно обусловленных причин тяжелого и рецидивирующего течения пневмококковых инфекций у детей. Мы пришли к выводу, что наиболее важными врожденными иммунными дефектами для инвазивных и рецидивирующих пневмококковых инфекций являются дисфункции В-лимфоцитов, дефицит компонентов комплемента и дисфункции рецептор-распознающих рецепторов (Toll-подобных рецепторов: TLR-2, -9, -4; протеина-адаптера MYD88; ферментов TLR-каскада: IRAK4, NEMO; NOD-подобных рецепторов: NOD2, NLRP3; лектинов С-типа: MBL, Dectin-2, а также, возможно, фиколина). Указанные данные целесообразно использовать при планировании иммунологического тестирования детей с инвазивными и рецидивирующими пневмококковыми инфекциями и организации иммуногенетических исследований в этой области.

Ключевые слова: паттерн-распознающие рецепторы, Toll-подобные рецепторы, пневмококковая инфекция, врожденный иммунитет, дети.

Адрес для переписки:

Терещенко Сергей Юрьевич
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г,
НИИ медицинских проблем Севера.
Тел./факс: 8 (391) 228-06-83.
E-mail: legise@mail.ru

Contacts:

Sergey Yu. Tereshchenko
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g,
Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Phone/Fax: +7 (391) 228-06-83.
E-mail: legise@mail.ru

Библиографическое описание:

Терещенко С.Ю., Смольникова М.В. Врожденные дисфункции паттерн-распознающих рецепторов в патогенезе инвазивной и рецидивирующей пневмококковой инфекции у детей // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 2. С. 229–238. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-229-238

Citation:

Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V. Congenitally impaired pattern-recognition receptors in pathogenesis of pediatric invasive and recurrent pneumococcal infection // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 229–238. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-229-238

CONGENITALLY IMPAIRED PATTERN-RECOGNITION RECEPTORS IN PATHOGENESIS OF PEDIATRIC INVASIVE AND RECURRENT PNEUMOCOCCAL INFECTION

Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V.

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. Here we review currently available data showing that innate immune signs predisposing to recurrent and invasive pneumococcal infections were identified in children. *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) belongs to Gram-positive bacteria being the major cause of morbidity and mortality in infants, especially in developing countries and in communities with low socioeconomic status. Due to the lack of anti-pneumococcal vaccination, the significant proportion of pneumococcus carriers develop non-invasive (pneumonia, otitis media, sinusitis) and severe invasive (bacteremia/septicemia, meningitis) pneumococcal infection. A great deal of diverse factors related to pneumococcus biological features (virulence factors) as well individualized host-specific immunity are implicated in efficient bacterial penetration across the mucous membranes. The TLR signaling system plays a crucial role in the human nonspecific defense upon the first encounter with the pathogen. Various TLRs comprise the first pattern recognition receptor family ever described which sense ligands derived from the outer bacterial wall. The complement system is the ancient innate immunity component mainly involved in intravascular elimination of bacterial agents. In addition, the complement proteins serve as a bridge between innate and adaptive immunity, ensuring optimal conditions for B- and T-cell maturation and differentiation. Because pneumococcus secretes the IgA protease, a local protective effects related to IgA antibodies might not be so prominent. Therefore, B-cell immunodeficiency and impaired complement system hold a lead place among congenital causes resulting in severe and recurrent pneumococcal infections in children. Thus, based on available data, we concluded that impaired B-cell function, the complement components deficiency as well as receptor-recognition receptors (TLR-2, -9, -4, MYD88 adapter protein, TLR cascade enzymes: IRAK4, NEMO, NOD-like receptors: NOD2, NLRP3; C-type lectins: MBL, Dectin-2, and, possibly, ficoline) play the most important role among congenital immunodeficiencies predisposing to invasive and recurrent pneumococcal infections play the most important role among congenital immunodeficiencies predisposing to invasive and recurrent pneumococcal infections, and should be used as a rationale for immunological surveillance and organizing immunogenetics screening in these patients.

Key words: *pattern-recognition receptors, Toll-like receptors, pneumococcal infection, innate immunity, children.*

Около 30 лет назад выдающийся американский иммунолог Charles Janeway в своей статье «Приближение асимптоты? Эволюция и революция в иммунологии» высказал гипотезу о наличии в организме млекопитающих филогенетически более древней системы врожденного иммунитета, активирующей и регулирующей деятельность позднее сформированного адаптивного иммунитета [19]. Ученым была предложена гипотетическая модель наличия системы паттерн-распознающих рецепторов (англ. pattern-recognition receptors, PRRs), основными свойствами которых являются: 1) врожденно сформированная способность отличать чужеродные молекулы от собственных и 2) способность активировать адаптивный иммунитет после такого распознавания.

В последующие годы гипотеза была полностью подтверждена, было открыто огромное количество PRRs, способных распознавать консервативные молекулярные паттерны бактерий, вирусов, грибов, паразитов, простейших и собственных поврежденных клеток. К настоящему времени выделяют пять семейств PRRs, классифицированных по наличию общего протеинового домена (табл. 1), при этом некоторые семейства разделены на подсемейства. Так, например, суперсемейство лектинов С-типа со-

держит не только хорошо известный клиницистам С-реактивный протеин, но и более 1000 других молекул (у человека идентифицировано около 100), разделенных на 17 подсемейств [39]. Кроме наличия общего протеинового домена, PRRs могут быть классифицированы по своей локализации: рецепторы, ассоциированные с внешней цитоплазматической мембраной клетки, и молекулы, не имеющие такой связи, распознающие патогенные паттерны либо непосредственно в цитоплазме, либо в эндосомах (табл. 1 и рис.) [6].

Научное направление, изучающее врожденный иммунитет и PRRs, продолжает активно развиваться. Так, в последние годы были идентифицированы молекулы адаптеры, критически необходимые для передачи сигнала от рецептора к соответствующим энзимам (табл. 2). Были идентифицированы и детально описаны инфламмосомы — большие мультимолекулярные комплексы, включающие разные PRRs и формирующиеся в цитоплазме в ответ на контакт с патогеном и стрессорные стимулы [33]. Конечным итогом формирования канонических инфламмосом является каспаза-1-ассоциированный воспалительный процесс, гиперпродукция IL-1 β и IL-18, что приводит, в конечном итоге, к некротической

гибели инфицированной клетки (пироптозу). Врожденные дисфункции разнообразных PRRs были описаны при большом количестве инфекционных заболеваний, в том числе при пневмококковой инфекции у детей.

Капсульные формы грампозитивной бактерии *S. pneumoniae* (пневмококка) являются в настоящее время ведущей бактериальной причиной заболеваемости и смертности детей раннего возраста, особенно в развивающихся странах и в популяциях с низким социально-экономическим статусом. Во всем мире около 500 000 детей в возрасте до 5 лет умирают еже-

годно от пневмококковых инфекций, что превышает смертность в этом возрасте от других инфекционных заболеваний, включая ротавирусную диарею, малярию и туберкулез [13].

Бессимптомное носительство пневмококка очень широко распространено в детской популяции: до 40% детей младшего возраста, посещающих дошкольные учреждения, являются назофарингеальными носителями *S. pneumoniae* [5]. При отсутствии противопневмококковой вакцинации у значительной части носителей развиваются неинвазивные (пневмония, средний отит, синусит) и тяжелые ин-

Таблица 1. Семейства паттерн-распознающих рецепторов

Table 1. Pattern-recognition receptor families

Семейство Families	Члены семейства Family members	Общий протеиновый домен Common protein domain	Локализация рецепторов Receptor position
Toll-подобные рецепторы (TLR) Toll-like receptors (TLR)	У человека: TLR1–TLR11 (участвуют в инактивации бактерий, вирусов, грибов, паразитов, простейших, DAMPs) In human: TLR1–TLR11 (involved in the inactivation of bacteria, viruses, fungi, parasites, protozoa, DAMPs)	LRR, TIR	Цитоплазматическая мембрана, компартменты эндосом Cytoplasmic membrane, endosomal compartments
Лектины С-типа C-type lectin receptors, CLR	Включает 17 подсемейств: в т.ч. коллектины (маннозосвязывающий лектин, протеины сурфактанта), селектины, NK-рецепторы (Dectin-1), рецепторы макрофагов (Dectin-2) и др. Consists of 17 subfamilies: including collectins (mannose-binding lectin, surfactant proteins), selectins, NK-receptors (Dectin-1), macrophage receptors (Dectin-2) etc.	C-type lectin	Цитоплазматическая мембрана, плазма Cytoplasmic membrane, plasma
NOD-подобные рецепторы Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors, NLRs	Включает 4 подсемейства, представители: NOD1 (NLRC1), NOD2 (NLRC2), NLRC3–5, NLRP1–9 и 11–14, NAIP1, -2, -5, -6 (участвуют в инактивации бактерий, некоторые участвуют в образовании инфламмосом) Consists of 4 subfamilies, Representatives: NOD1 (NLRC1), NOD2 (NLRC2), NLRC3–5, NLRP1–9 and 11–14, NAIP1, -2, -5, -6 (involved in bacterial inactivation, some participate in the formation of inflammasome assembly)	Nucleotide binding, LRR	Цитоплазма, плазма, мембрана эндосом Cytoplasm, plasma, endosome membrane
RIG-подобные рецепторы Retinoic acid-inducible gene (RIG)-like receptor, RLRs	RIG-I, MDA5, LGP2 (участвуют в инактивации вирусов) RIG-I, MDA5, LGP2 (involved in virus inactivation)	DExD/H, helicase	Цитоплазма Cytoplasm
AIM-подобные рецепторы Absent in melanoma (AIM)-like receptors, ALRs	AIM2, IFI16 (участвуют в инактивации грибов, DAMPs, некоторые участвуют в образовании инфламмосом) AIM2, IFI16 (involved in fungal inactivation, DAMPs, some involved in the formation of inflammasome assembly)	PYRIN, HIN-200	Цитоплазма, ядра клеток Cytoplasm, cell nuclei

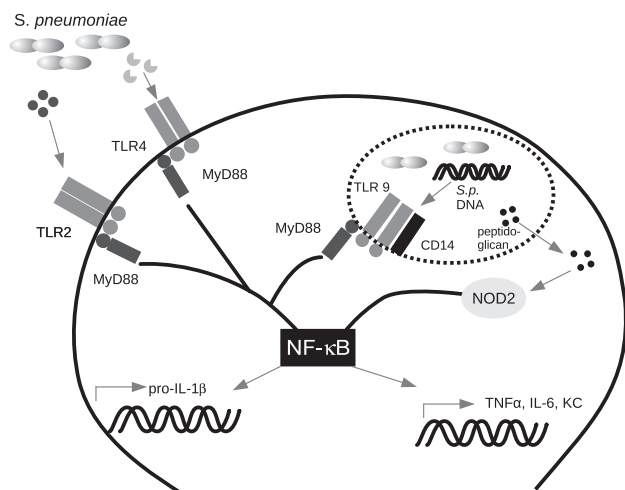


Рисунок. Некоторые паттерн-распознающие рецепторы (PRRs), вовлеченные в механизм распознавания *S. pneumoniae*

Figure. Pattern-recognition receptors (PRRs) involved in recognition of *S. pneumoniae*

вазивные (бактериемия/септицемия, менингит) пневмококковые заболевания. 20–25% детей до 15 лет переносят как минимум один эпизод пневмококковой инфекции. Причем у некоторых детей регистрируются повторные эпизоды пневмококковых заболеваний, в том числе инвазивных. Основными известными предрасполагающими факторами инвазивных и рецидивирующих инфекций, вызванных *S. pneumoniae*, являются [16]:

- возраст ребенка до 2-х лет;
- спленэктомия;
- врожденная аспления;
- функциональная аспления (например, вследствие радиационного облучения, серповидноклеточной анемии);
- трансплантация органов;
- врожденные мальформации среднего и внутреннего уха;
- кохлеарный имплант;
- нарушения пассажа цереброспинальной жидкости;
- заболевания сердца (пороки «синего типа», сердечная недостаточность, операции на сердце);
- хронические легочные заболевания (например, муковисцидоз);
- заболевания, связанные с дисфункцией дыхательной мускулатуры (например, миопатии);
- нефротический синдром;
- приобретенная иммуносупрессия (ВИЧ-инфекция, лимфома);
- первичные иммунодефициты.

Среди перечисленных известных причин рецидивирующих инвазивных пневмококковых заболеваний наиболее частыми являются ана-

томические дефекты (нарушения пассажа цереброспинальной жидкости, врожденные мальформации среднего и внутреннего уха, пороки сердца) и иммунодефициты [17].

С тех пор как более 50 лет назад О. Bruton впервые описал врожденную агаммаглобулинемию, количество сообщений о первичных иммунодефицитах (ПИД) в медицинской литературе нарастало чрезвычайно высокими темпами, и к настоящему времени ПИД включают 354 нозологические единицы. Последний (2018 г.) пересмотр классификации ПИД, регулярно осуществляемый специальным экспертным комитетом The International Union of Immunological Societies (IUIS), предлагает 9 групп ПИД в зависимости от преобладающей локализации иммунного дефекта, патофизиологических и фенотипических особенностей [29]. Среди всего многообразия известных ПИД наибольшую роль в патогенетических механизмах формирования осложненных и рецидивирующих пневмококковых инфекций играют:

- дефекты В-клеточного звена иммунитета [7];
- дисфункции системы комплемента [32];
- дисфункции паттерн-распознающих рецепторов и их адаптеров (TLR2, NOD2, MYD88, MBL, Dectin-2 и др.) [24, 26].

Успешное проникновение пневмококка через слизистые оболочки зависит от большого количества факторов, как со стороны самой бактерии (факторов вирулентности), так и со стороны комплекса защитных компонентов иммунной системы организма-хозяина. Гидрофильная полисахаридная капсула предохраняет пневмококк от прямого поглощения фагоцитами в отсутствие серотип-специфических опсонизирующих антител и/или активации системы комплемента; важнейшим фактором защиты в этом случае являются Toll-подобные рецепторы второго типа (TLR2), которые связывают пептидогликаны микробной стенки и инициируют локальный и системный воспалительный процесс. Определенную роль в отсутствие специфических антител также могут играть и Т-лимфоциты; точные механизмы такого участия до конца не изучены [20]. В норме защитная роль слизистых оболочек очень высока, однако она может значительно снижаться при повреждении слизистых вирусами и сигаретным дымом.

После проникновения микроба в глубь слизистой оболочки происходит активация локальных тканевых В- и Т-лимфоцитов, которые при участии секреторного IgA мигрируют в системный кровоток и активируют клетки памяти и/или В-лимфоциты, после чего очень интенсивными темпами нарастает продукция специфических антител по Т-лимфоцит-

Таблица 2. Протеины-адаптеры паттерн-распознающих рецепторов

Table 2. Adaptor proteins linked to pattern-recognition receptors

Адаптеры Adaptor proteins	Взаимодействие с протеиновым доменом Adaptor protein domain involved	Локализация Cells position
TIRAP/MyD88	TIR домен TIR domain	Цитоплазматическая мембрана, компартменты эндосом Cytoplasmic membrane, endosomal compartments
TRAM/TRIF	TIR домен TIR domain	Цитоплазматическая мембрана, компартменты эндосом Cytoplasmic membrane, endosomal compartments
MAVS	CARD домен CARD domain	Мембраны митохондрий и пероксисом Mitochondria and peroxisomal membranes
ASC	PYRIN	Цитозоль, митохондрии Cytosol, mitochondria

независимому (IgG2, активируются полисахаридами бактерий) и, в меньшей степени, Т-лимфоцит зависимому (IgG1, активируются протеинами бактерий) путям. Клинико-иммунологические исследования показывают, что критически важную роль в дальнейшем фагоцитозе опсонизированных пневмококков, как и в реализации Т-лимфоцит-независимого пути продукции IgG2, играет селезенка. Как было указано выше, спленэктомия или функциональная аспления являются важнейшими приобретенными факторами предрасположенности к пневмококковым инфекциям; это же касается и других инкапсулированных бактерий, например, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis*.

Роль врожденных дефектов в системе Toll-подобных рецепторов (TLR) и протеинов-адаптеров в предрасположенности к пневмококковой инфекции

Система TLR сигналинга играет важнейшую роль в неспецифической защитной реакции организма человека при его первой встрече с патогеном. TLR различных типов относятся к первому из описанных семейств паттерн-распознающих мембранных молекул, для которых лигандами являются специфические участки внешней оболочки бактерий и вирусов — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (англ. pathogen associated molecular patterns — PAMPs), и участки поврежденных клеток (англ. danger associated molecular patterns — DAMPs).

В настоящее время известно 11 типов рецепторов TLR (TLR1–TLR11, табл. 3), экспрессирующихся на плазматических и эндосомальных мембранах различных клеток человека (в основном, макрофагов и дендритных клеток) [9]. Взаимодействие TLR с PAMPs и DAMPs приводит к запуску биохимического каскада,

инициирующего продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, непосредственно, без участия компонентов адаптивного иммунитета, формирующих молекулярно-клеточную сеть, элиминирующую патогены. Кроме того, TLR участвуют в модуляции различных звеньев адаптивного иммунитета. Как было указано выше, для рецидивирующего и тяжелого течения пневмококковых инфекций у детей особенно характерна врожденная дисфункция TLR второго типа (TLR2) [22]. В недавно проведенном российскими исследователями метаанализе было показано, что минорный аллель мутации rs5743708 гена *TLR2* сопряжен с предрасположенностью к пневмококковым пневмониям, а С-аллель *IL6* rs1800795 — с тяжелым пневмония-ассоциированным сепсисом, в то время как А-аллель *IL10* rs1800896 обладает протективным эффектом в отношении этих состояний [36]. В метаанализе, проведенном I. Patarcis и соавт. было показано, что полиморфизм гена *IL4* rs2070874 ассоциирован с широкой группой респираторных инфекций, а полиморфизм гена *TLR2* rs3804099 — с пневмонией [28].

Кроме TLR2 в противопневмококковой защите также могут активно участвовать TLR9 и TLR4 [24]. Так, было установлено, что дисфункция TLR9 играет важную роль в трансформации назофарингеального носительства *S. pneumoniae* в пневмококковый менингит [22]. Хотя считается, что TLR4 наибольшую активность проявляет в отношении грамотрицательных бактерий, некоторыми исследователями показана его защитная роль в отношении пневмококка [22, 24].

В последние годы было показано, что генетически детерминированный дефект продукции или активности ряда молекул TLR-каскада (протеинов-адаптеров) может приводить к недостаточной защитной реакции и снижать противинфекционную функцию системы TLR. К таким потенциально дефектным молекулам относятся, в частности, interleukin-1-receptor associated kinase-4 (IRAK-4), myeloid differentiation factor 88

(MYD88) и nuclear factor- κ B essential modulator (NEMO) [9]. Так, было показано, что IRAK-4 дефицит приводит к предрасположенности к пневмококковым инфекциям [14], а IRAK-4 и MyD88 дефициты сопряжены с 40% летальностью в возрасте до 8 лет от инфекционных заболеваний [30]. В эксперименте с MyD88-дефицитными мышами было показано, что такие животные чрезвычайно подвержены инвазивным пневмококковым инфекциям [23].

Известные мутации гена NEMO затрагивают различные виды TLR; дети с таким дефектом предрасположены к тяжелому течению широкого круга бактериальных и вирусных инфекций с раннего возраста, а также нередко имеют эктодермальную дисплазию. Общим клиническим признаком указанных генетических дефектов является сниженный системный ответ на инфекцию: отсутствие лихорадки, лейкоцитоза и увеличения концентрации острофазовых белков даже при инвазивном бактериальном процессе.

Роль дисфункций паттерн-распознающих NOD-подобных рецепторов и инфламмасом в предрасположенности к пневмококковой инфекции

Семейство NOD-подобных рецепторов (NLRs) у человека насчитывает 23 протеина, локализованных преимущественно в цитоплазме (табл. 1 и рис.). Два наиболее изученных представителя семейства, NOD1 и NOD2, первоначально активируют NF- κ B-зависимый путь экспрессии провоспалительных генов. NOD1 обнаруживает пептидогликаны грамотрицательных бактерий, а NOD2 — пептидогликаны почти всех бактерий. NLRP1, NLRP3 и NLRC4 участвуют в формировании инфламмасом, приводящих к гиперпродукции IL-1 β , IL-18 и некротической гибели клетки после распознавания патогена.

Таблица 3. Toll-подобные рецепторы (TLR), их локализация и лиганды

Table 3. Toll-like receptors (TLR): position and ligands

Тoll-подобные рецепторы (TLRs) Toll-like receptors (TLRs)	Локализация TLRs TLR position	Основные лиганды TLRs TLR main ligands	Локализация основных лигандов TLRs Location of major TLR ligands
TLR1	Плазматическая мембрана Plasma membrane	Триацил-липопротеины Triacyl lipoproteins	Бактерии Bacteria
TLR2	Плазматическая мембрана Plasma membrane	Липопротеины Lipoproteins	Бактерии, вирусы, паразиты, собственные клетки Bacteria, viruses, parasites, host cells
TLR3	Эндолизосомы Endolysosomes	dsRNA	Вирусы Viruses
TLR4	Плазматическая мембрана Plasma membrane	Липополисахариды Lipopolysaccharides	Бактерии, вирусы, собственные клетки Viruses, bacteria, own cells
TLR5	Плазматическая мембрана Plasma membrane	Флагеллин Flagellin	Бактерии Bacteria
TLR6	Плазматическая мембрана Plasma membrane	Диацил-липопротеины Diacyl lipoproteins	Бактерии, вирусы Bacteria, viruses
TLR7 (TLR8 у человека) TLR7 (TLR8 — in human)	Эндолизосомы Endolysosomes	ssRNA	Вирусы, бактерии, собственные клетки Viruses, bacteria, host cells
TLR9	Эндолизосомы Endolysosomes	CpG-DNA	Вирусы, бактерии, простейшие, собственные клетки Viruses, bacteria, protozoa, host cells
TLR10	Эндолизосомы Endolysosomes	Неизвестно Unknown	Неизвестно Unknown
TLR11	Плазматическая мембрана Plasma membrane	Профилин-подобные молекулы Profilin-like molecules	Простейшие Protozoa

Проведенные исследования показывают важное участие NOD2 совместно с TLR2 и Th17 в механизмах клиренса при пневмококковой колонизации. Кроме того, NOD2-дефицит сопряжен с более агрессивным течением пневмококкового менингита [24]. В недавнем обзоре A. Rabes и соавт. показана критически важная роль канонических инфламмасом с участием паттерн-распознающих рецепторов NLRP3/AIM2 и адаптера ASC в механизмах противопневмококковой защиты [31].

Роль врожденного дефицита/дисфункции коллектинов в предрасположенности к пневмококковой инфекции

Лектины — общий термин протеинов, способных к распознаванию и агрегации молекул олиго- и полисахаридной природы. Среди всех лектинов уникальными функциями формирования комплексов с углеводными компонентами микробной стенки обладают фиколины и коллектины (маннозосвязывающий лектин (англ. mannose-binding lectin, MBL), печеночный и почечный коллектины) [1, 21, 38]. Общим доменом коллектинов является коллагеноподобный участок молекул [39]. Образование сложного комплекса «полисахариды микробной стенки + фиколин/коллектин + специфические протеазы» приводит, в итоге, к активации системы комплемента. Такой путь активации называется лектиновым, в отличие от двух других путей — классического и альтернативного.

Система комплемента — древнейший компонент врожденного иммунитета, основной функцией которого является преимущественно интраваскулярная элиминация бактериальных агентов. Кроме того, протеины комплемента играют роль своеобразного моста между системами врожденного и адаптивного иммунитета, обеспечивая адекватные условия для созревания и дифференциации В- и Т-лимфоцитов. Система комплемента состоит из плазменных протеинов и мембранных рецепторов. Плазменные протеины взаимодействуют между собой тремя известными каскадными путями — лектиновым (наиболее филогенетически древним), альтернативным и классическим.

Результаты изучения защитной роли MBL для таких актуальных для респираторного тракта возбудителей, как *S. pneumoniae* и *S. aureus*, довольно противоречивы [10]. Считается, что наличие капсулы у *S. pneumoniae* препятствует связыванию MBL с бактерией и снижает его комплемент-активирующий эффект. В то же время, в метаанализе D.P. Eisen и соавт. [11] было показано увеличение риска летального исхода у пациентов с пневмококковым сепсисом, имевших плазменный уровень MBL < 0,5 мкг/мл. Такая за-

висимость сохранялась после поправки на пневмококковую бактериемию и коморбидные заболевания. Исследователи из Великобритании показали значительное увеличение риска инвазивной пневмококковой инфекции при наличии MBL-дефицита; показатель отношения шансов составил 2,59 (1,39–4,83, $p = 0,002$) [35]. В недавнем метаанализе, проведенном I. Patarsis и соавт. [28] было показано, что полиморфизм гена *MBL2* rs7095891 сопряжен с общим, без привязки к этиологии, риском развития пневмоний.

Фиколины — лектин-распознающие молекулы, структурно и функционально гомологичные MBL. Описано три вида фиколинов: L-фиколин, кодирующийся геном *FCN2*, M-фиколин (*FCN1*) и H-фиколин (*FCN3*). L-фиколин продуцируется в печени и циркулирует в крови, M-фиколин — исключительно тканевая молекула (экспрессируется в легких, моноцитах и селезенке), H-фиколин экспрессируется в печени и легких. Показано, что в легких в наибольшей степени продуцируется H-фиколин, а его комплементсвязывающая способность превышает таковую MBL [10]. Показаны значительные популяционные различия в распределении генотипов гена *FCN2*, предположительно ассоциированные с его концентрацией и функциональной активностью [37].

Структура фиколинов очень похожа на структуру MBL и также содержит домен, авидный к тем же углеводным компонентам бактерий, что и MBL. Однако фиколины, в отличие от MBL, дополнительно могут связывать некоторые компоненты инкапсулированных грамположительных бактерий, в частности *S. pneumoniae* (в том числе капсульные формы) и *S. aureus* [25]. Описаны полиморфизмы промоторных и структурных регионов генов фиколинов, однако, если полиморфизмы генов *MBL2* обуславливают 1000-кратные различия его концентрации, то полиморфизмы генов *FCN2* и *FCN3* ответственны только за 20-кратные различия, а случаев полного отсутствия фиколинов (нулевые плазменные уровни), в отличие от MBL, к настоящему времени не зафиксировано. Роль дефицита фиколинов в предрасположенности к пневмококковой инфекции у человека к настоящему времени полноценно не изучена, хотя исследования на мышинных моделях показывают критически важную необходимость фиколинов в осуществлении противопневмококковой иммунной защиты [3, 12].

Кроме коллектинов, в элиминации *S. pneumoniae* принимают участие и другие паттерн-распознающие рецепторы, относящиеся к суперсемейству CLR (табл. 1). Так, в эксперименте с Dectin-2 (dendritic cell-associated C-type lectin-2) дефицитными мышами было показано, что этот рецептор критически необходим для осуществления иммунологической защиты от инвазии *S. pneumoniae* 3 серотипа [2].

Роль компонентов адаптивного иммунитета в патогенезе осложненных и рецидивирующих пневмококковых заболеваний у детей

Поскольку пневмококк секретирует IgA-протеазу, защитная роль локально продуцируемых антител класса IgA при реализации активного инфекционного процесса в этом случае невелика: значительно большую роль играет здесь опсонизация бактерии комплексом, состоящим из специфических IgG2 и компонентов системы комплемента. Именно поэтому дефекты адаптивного В-клеточного звена иммунитета и системы комплемента занимают ведущую позицию среди наследственно обусловленных причин тяжелого и рецидивирующего течения пневмококковых инфекций у детей [18]. Наиболее частыми генетическими дисфункциями В-лимфоцитов, ассоциированными с предрасположенностью к пневмококковым инфекциям, являются общий вариабельный иммунодефицит (ОВИД) и врожденные дефициты подклассов IgG [18, 27, 34].

У иммунокомпетентных детей уровень защитных противопневмококковых антител наиболее низок в возрасте до 2-х лет, повышается с ростом ребенка и достигает плато к взрослому периоду [15]. При наличии ОВИД, сопряженного с нарушением созревания и дифференцировки В-лимфоцитов, не происходит возрастного увеличения продукции специфических противопневмококковых антител. Первые проявления ОВИД в виде рецидивирующих бактериальных инфекций обычно появляются в возрасте 20–40 лет, хотя могут наблюдаться и в детском возрасте. Основным лабораторным признаком заболевания является снижение плазменных уровней двух классов иммуноглобулинов — IgA и IgG (иногда также и IgM), при нормальном или субнормальном содержании основных клеточных субпопуляций лимфоцитов.

Около 90% случаев ОВИД обусловлено неизвестными к настоящему времени спорадическими мутациями. Очень редко болезнь может иметь аутосомно-рецессивный или аутосомно-доминантный типы наследования. Лишь около 10% случаев ОВИД сопряжены с известными к настоящему времени мутациями. По меньшей мере 13 генов ассоциированы с ОВИД; с наибольшей частотой встречается мутация в гене, кодирующем продукцию поверхностного сигнального протеина В-лимфоцитов — *TNFRSF13B*. Известны также и мутации в генах *CD19*, *CD81*, *CR2*, *ICOS*, *IKZF1*, *IL21*, *LRBA*, *MS4A1*, *NFKB1*, *NFKB2*, *PRKCD*, *TNFRSF13B*, *TNFRSF13C*. В значительном количестве случаев количественный дефицит иммуноглобули-

нов при ОВИД сопровождается качественным дефектом — дефицитом соматических гипермутаций легких цепей антител, что удобно использовать для лабораторного скрининга заболевания [4, 18].

Врожденные дефициты подклассов IgG также могут приводить к предрасположенности к инфекциям, вызванным инкапсулированными бактериями. Лабораторно данный вид ПИД характеризуется низким уровнем подклассов IgG (наиболее часто IgG2/IgG3) и сопутствующим снижением продукции антител против вакцинальных антигенов при нормальном уровне общего плазменного IgG. Исследование Н. Ingels и соавт. датской когорты детей с пневмококковыми инфекциями показало, что среди 15 детей с рецидивами инвазивной формы заболевания без классических факторов риска у 6 (40%) имелся сниженный антительный ответ на противопневмококковую вакцинацию [18].

Роль дисфункции классического пути активации комплемента в патогенезе осложненных и рецидивирующих пневмококковых заболеваний у детей

Классический путь активации комплемента инициируется взаимодействием антителосодержащих иммунных комплексов с субкомпонентом комплемента C1q, а лектиновый, как и альтернативный, не требуют наличия специфических антител. Все три пути активации ведут к одному важнейшему событию: расщеплению центрального компонента системы комплемента — протеина C3 с образованием его фрагмента C3b, который опсонизирует чужеродные клетки, подготавливая их к последующему фагоцитозу. Одновременно активируются «поздние» компоненты комплемента (C5–C9), обладающие непосредственной цитолитической активностью без участия фагоцитирующих клеток.

Генетически детерминированные дефициты компонентов системы комплемента ассоциированы с предрасположенностью к самым различным бактериальным инфекциям. Врожденный дефицит компонентов классического пути активации комплемента, особенно гомозиготный дефицит C2, сопряжены с предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям и инфекциям, вызываемым инкапсулированными бактериями — *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Кроме C2, с предрасположенностью к инвазивному течению указанных инфекций ассоциированы также дефициты таких компонентов классического пути активации комплемента, как C1Q, C1R, C1S, C4 [8]. Дефицит терминальных компонентов (C5–C9) сопряжен с пред-

расположенностью к инфекциям, вызванным *N. meningitidis*. В уже упоминавшемся исследовании Н. Ingels и соавт. датской когорты детей с пневмококковыми инфекциями было показано, что среди 15 детей с рецидивами инвазивной формы заболевания без классических факторов риска у 6 (40%) имелись лабораторные признаки дефицита С2-компонента комплемента [18].

Таким образом, имеющиеся к настоящему времени данные показывают наличие врожденных особенностей иммунного реагирования, предрасполагающих к рецидивирующему и инвазивному течению пневмококковых инфекций у детей. Наибольшее значение имеют такие врожденные состояния, как дефекты В-клеточного

звена иммунитета в виде изолированного дефицита продукции специфических IgG2 и ОВИД, дефицит С2-компонента классического пути активации комплемента и дисфункция паттерн-распознающих рецепторов (Toll-подобные рецепторы: TLR-2, -9, -4; протеина-адаптера MYD88; ферментов TLR-каскада: IRAK4, NEMO; NOD-подобных рецепторов: NOD2, NLRP3; лектинов С-типа: MBL, Dectin-2, а также, возможно, фиколина). Указанные данные целесообразно использовать при планировании иммунологического тестирования детей с инвазивными и рецидивирующими пневмококковыми инфекциями и организации иммуногенетических исследований в этой области.

Список литературы/References

1. Терещенко С.Ю., Каспаров Э.В., Смольникова М.В., Кувшинова Е.В. Дефицит маннозосвязывающего лектина при заболеваниях респираторного тракта // Пульмонология. 2016. Т. 26, № 6. С. 748–752. [Tereshchenko S.Yu., Kasparov E.V., Smolnikova M.V., Kuvshinova E.V. Deficiency of mannose-binding lectin in diseases of the respiratory tract. *Pul'monologiya = Pulmonology*, 2016, vol. 26, no. 6, pp. 748–752. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-748-752 (In Russ.)]
2. Akahori Y., Miyasaka T., Toyama M., Matsumoto I., Miyahara A., Zong T., Ishii K., Kinjo Y., Miyazaki Y., Saijo S., Iwakura Y., Kawakami K. Dectin-2-dependent host defense in mice infected with serotype 3 *Streptococcus pneumoniae*. *BMC Immunol.*, 2016, vol. 17: 1. doi: 10.1186/s12865-015-0139-3
3. Ali Y.M., Lynch N.J., Haleem K.S., Fujita T., Endo Y., Hansen S., Holmskov U., Takahashi K., Stahl G.L., Dudler T., Girija U.V., Wallis R., Kadioglu A., Stover C.M., Andrew P.W., Schwaebler W.J. The lectin pathway of complement activation is a critical component of the innate immune response to pneumococcal infection. *PLoS Pathog.*, 2012, vol. 8, no. 7: e1002793. doi: 10.1371/journal.ppat.1002793
4. Andersen P., Permin H., Andersen V., Schejbel L., Garred P., Svejgaard A., Barington T. Deficiency of somatic hypermutation of the antibody light chain is associated with increased frequency of severe respiratory tract infection in common variable immunodeficiency. *Blood*, 2005, vol. 105, no. 2, pp. 511–517. doi: 10.1182/blood-2003-12-4359
5. Bogaert D., De Groot R., Hermans P.W. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect. Dis.*, 2004, vol. 4, no. 3, pp. 144–154. doi: 10.1016/S1473-3099(04)00938-7
6. Brubaker S.W., Bonham K.S., Zanoni I., Kagan J.C. Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective. *Annu. Rev. Immunol.*, 2015, vol. 33, pp. 257–290. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112240
7. Carneiro-Sampaio M., Coutinho A. Immunity to microbes: lessons from primary immunodeficiencies. *Infect. Immun.*, 2007, vol. 75, no. 4, pp. 1545–1555. doi: 10.1128/IAI.00787-06
8. Chapman S.J., Hill A.V. Human genetic susceptibility to infectious disease. *Nat. Rev. Genet.*, 2012, vol. 13, no. 3, pp. 175–188. doi: 10.1038/nrg3114
9. De Nardo D. Toll-like receptors: activation, signalling and transcriptional modulation. *Cytokine*, 2015, vol. 74, no. 2, pp. 181–189. doi: 10.1016/j.cyto.2015.02.025
10. Eisen D.P. Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection. *J. Innate Immun.*, 2010, vol. 2, no. 2, pp. 114–122. doi: 10.1159/000228159
11. Eisen D.P., Dean M.M., Boermeester M.A., Fidler K.J., Gordon A.C., Kronborg G., Kun J.F., Lau Y.L., Payeras A., Valdimarsson H., Brett S.J., Ip W.K., Mila J., Peters M.J., Saevardottir S., Van Till J.W., Hinds C.J., McBryde E.S. Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, vol. 47, no. 4, pp. 510–516. doi: 10.1086/590006
12. Endo Y., Takahashi M., Iwaki D., Ishida Y., Nakazawa N., Kodama T., Matsuzaka T., Kanno K., Liu Y., Tsuchiya K., Kawamura I., Ikawa M., Waguri S., Wada I., Matsushita M., Schwaebler W.J., Fujita T. Mice deficient in ficolin, a lectin complement pathway recognition molecule, are susceptible to *Streptococcus pneumoniae* infection. *J. Immunol.*, 2012, vol. 189, no. 12, pp. 5860–5866. doi: 10.4049/jimmunol.1200836
13. Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age. *World Health Organization*, 2012. URL: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/en
14. Gobin K., Hintermeyer M., Boisson B., Chrabieh M., Gandil P., Puel A., Picard C., Casanova J.L., Routes J., Verbsky J. IRAK4 Deficiency in a patient with recurrent pneumococcal infections: case report and review of the literature. *Front. Pediatr.*, 2017, vol. 5: 83. doi: 10.3389/fped.2017.00083
15. Goldblatt D. Immunisation and the maturation of infant immune responses. *Dev. Biol. Stand.*, 1998, vol. 95, pp. 125–132.
16. Hjuler T., Wohlfahrt J., Staum Kaltoft M., Koch A., Biggar R.J., Melbye M. Risks of invasive pneumococcal disease in children with underlying chronic diseases. *Pediatrics*, 2008, vol. 122, no. 1, pp. e26–32. doi: 10.1542/peds.2007-1510
17. Ingels H.A. Recurrent invasive pneumococcal disease in children — host factors and vaccination response. *Dan. Med. J.*, 2015, vol. 62, no. 7.
18. Ingels H., Schejbel L., Lundstedt A.C., Jensen L., Laursen I.A., Ryder L.P., Heegaard N.H., Konradsen H., Christensen J.J., Heilmann C., Marquart H.V. Immunodeficiency among children with recurrent invasive pneumococcal disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2015, vol. 34, no. 6, pp. 644–651. doi: 10.1097/INF.0000000000000701

19. Janeway C.A., Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 1989, vol. 54, pp. 1–13.
20. Kadioglu A., Weiser J.N., Paton J.C., Andrew P.W. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2008, vol. 6, no. 4, pp. 288–301. doi: 10.1038/nrmicro1871
21. Kilpatrick D.C., Chalmers J.D. Human L-ficolin (ficolin-2) and its clinical significance. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2012, vol. 2012: 138797. doi: 10.1155/2012/138797
22. Klein M., Obermaier B., Angele B., Pfister H.W., Wagner H., Koedel U., Kirschning C.J. Innate immunity to pneumococcal infection of the central nervous system depends on toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4. *J. Infect. Dis.*, 2008, vol. 198, no. 7, pp. 1028–1036. doi:10.1086/591626
23. Koedel U., Rupprecht T., Angele B., Heesemann J., Wagner H., Pfister H.W., Kirschning C.J. MyD88 is required for mounting a robust host immune response to *Streptococcus pneumoniae* in the CNS. *Brain*, 2004, vol. 127, pt. 6, pp. 1437–1445. doi: 10.1093/brain/awh171
24. Koppe U., Suttorp N., Opitz B. Recognition of *Streptococcus pneumoniae* by the innate immune system. *Cell Microbiol.*, 2012, vol. 14, no. 4, pp. 460–466. doi:10.1111/j.1462-5822.2011.01746.x
25. Krarup A., Sorensen U.B., Matsushita M., Jensenius J.C., Thiel S. Effect of capsulation of opportunistic pathogenic bacteria on binding of the pattern recognition molecules mannan-binding lectin, L-ficolin, and H-ficolin. *Infect. Immun.*, 2005, vol. 73, no. 2, pp. 1052–1060. doi: 10.1128/IAI.73.2.1052-1060.2005
26. Ku C.L., Picard C., Erdos M., Jeurissen A., Bustamante J., Puel A., Von Bernuth H., Filipe-Santos O., Chang H.H., Lawrence T., Raes M., Marodi L., Bossuyt X., Casanova J.L. IRAK4 and NEMO mutations in otherwise healthy children with recurrent invasive pneumococcal disease. *J. Med. Genet.*, 2007, vol. 44, no. 1, pp. 16–23. doi: 10.1136/jmg.2006.044446
27. Oksenhendler E., Gerard L., Fieschi C., Malphettes M., Mouillot G., Jaussaud R., Viallard J.F., Gardembas M., Galicier L., Schleinitz N., Suarez F., Soulas-Sprauel P., Hachulla E., Jaccard A., Gardeur A., Theodorou I., Rabian C., Debre P., Group D.S. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, vol. 46, no. 10, pp. 1547–1554. doi: 10.1086/587669
28. Patarcic I., Gelemanovic A., Kirin M., Kolcic I., Theodoratou E., Baillie K.J., De Jong M.D., Rudan I., Campbell H., Polasek O. The role of host genetic factors in respiratory tract infectious diseases: systematic review, meta-analyses and field synopsis. *Sci. Rep.*, 2015, vol. 5: 16119. doi: 10.1038/srep16119
29. Picard C., Bobby Gaspar H., Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L., Chatila T., Crow Y.J., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Franco J.L., Holland S.M., Klein C., Morio T., Ochs H.D., Oksenhendler E., Puck J., Tang M.L.K., Tangye S.G., Torgerson T.R., Sullivan K.E. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J. Clin. Immunol.*, 2018, vol. 38, no. 1, pp. 96–128. doi:10.1007/s10875-017-0464-9
30. Picard C., Casanova J.L., Puel A. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or I kappa B alpha deficiency. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2011, vol. 24, no. 3, pp. 490–497. doi: 10.1128/CMR.00001-11
31. Rabes A., Suttorp N., Opitz B. Inflammasomes in pneumococcal infection: innate immune sensing and bacterial evasion strategies. *Curr. Top Microbiol. Immunol.*, 2016, vol. 397, pp. 215–227. doi: 10.1007/978-3-319-41171-2_11
32. Ram S., Lewis L.A., Rice P.A. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2010, vol. 23, no. 4, pp. 740–780. doi: 10.1128/CMR.00048-09
33. Rathinam V.A.K., Chan F.K. Inflammasome, inflammation, and tissue homeostasis. *Trends Mol. Med.*, 2018. doi: 10.1016/j.molmed.2018.01.004
34. Resnick E.S., Moshier E.L., Godbold J.H., Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*, 2012, vol. 119, no. 7, pp. 1650–1657. doi: 10.1182/blood-2011-09-377945
35. Roy S., Knox K., Segal S., Griffiths D., Moore C.E., Welsh K.I., Smarason A., Day N.P., Mcpheat W.L., Crook D.W., Hill A.V., Oxford Pneumococcal Surveillance G. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study. *Lancet*, 2002, vol. 359, no. 9317, pp. 1569–1573. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08516-1
36. Smelaya T.V., Belopolskaya O.B., Smirnova S.V., Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Pabalan N.A., Salnikova L.E. Genetic dissection of host immune response in pneumonia development and progression. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6, pp. 35021. doi: 10.1038/srep35021
37. Smolnikova M.V., Freidin M.B., Tereshchenko S.Y. The prevalence of the variants of the L-ficolin gene (FCN2) in the arctic populations of East Siberia. *Immunogenetics*, 2017, vol. 69, no. 6, pp. 409–413. doi: 10.1007/s00251-017-0984-8
38. Trolldborg A., Hansen A., Hansen S.W., Jensenius J.C., Stengaard-Pedersen K., Thiel S. Lectin complement pathway proteins in healthy individuals. *Clin. Exp. Immunol.*, 2017, vol. 188, no. 1, pp. 138–147. doi: 10.1111/cei.12909
39. Zelensky A.N., Gready J.E. The C-type lectin-like domain superfamily. *FEBS J.*, 2005, vol. 272, no. 24, pp. 6179–6217. doi:10.1111/j.1742-4658.2005.05031.x

Авторы:

Терещенко С.Ю., д.м.н., профессор, зав. клиническим отделением соматического и психического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, Россия;
Смольникова М.В., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и физиологии НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, Россия.

Authors:

Tereshchenko S.Yu., PhD, MD (Medicine), Head of Clinical Department of Childhood Somatic and Mental Health, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation;
Smolnikova M.V., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Molecular and Cell Pathology and Physiology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 06.03.2018
 Отправлена на доработку 11.03.2019
 Принята к печати 13.03.2019

Received 06.03.2018
 Revision received 11.03.2019
 Accepted 13.03.2019