

Д.В. Самарін

ФАКТОРИ ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ, ЯКІ ЗАПОБІГАЮТЬ РОЗВИТКУ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ)

Проаналізовано сучасний стан вивчення факторів захисту організму людини, що запобігають розвитку гострих кишкових інфекцій.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції, фактори захисту.

Особливостями нормального функціонування слизової оболонки травного каналу (ТК) є інтенсивний контакт з різноманітними антигенами, більшість з яких безпечна для людини, зокрема непатогенні представники нормальної мікрофлори, антигени їжі. Однак, на поверхню слизової оболонки ТК можуть потрапляти й збудники інфекційних захворювань [1]. Потрапляння збудників до кишечника людини не завжди призводить до виникнення кишкової інфекції. Часто збудник ефективно розпізнається та знищується захисними факторами організму без розвитку захворювання. У разі виникнення гострих кишкових інфекцій (ГКІ), фактори захисту організму впливають на їх перебіг та визначають прогноз.

До факторів захисту організму людини, які запобігають розвитку ГКІ, належать: низький рН шлункового соку, слиз, розчинні захисні фактори секретів слизових оболонок (лізоцим, лактоферин, похідні ліпідів), спрямований в один бік рух кишкового вмісту, імунна відповідь, грудне вигодовування (для немовлят), нормальна мікрофлора. Нормальне функціонування вказаних механізмів захисту істотно зменшує ймовірність розвитку ГКІ, тоді як їх порушення призводить до підвищення ризику розвитку кишкових інфекцій. Особи з недостатньою активністю факторів захисту є групою ризику розвитку ГКІ.

Низький рН шлункового соку згубно діє на багатьох збудників ГКІ [2]. Однак, деякі мікроорганізми, такі як шигели, в ході еволюціонування набули стійкості до шлункового соку [3]. Порушення кислотоутворення в шлунку спостерігається при розвитку атрофічного гастриту, застосуванні антацидних препаратів і такої рідкісної у дітей патології, як рак шлунку.

Слиз, який вкриває слизові оболонки людини, складається з глікопротеїну муцину, злущених клітин й складного набору вуглеводних похідних. Завдяки гелеподібній консистенції слиз захищає епітелій слизових оболонок від механічних подразників, є буфером, який стримує коливання рН на поверхні слизової оболонки при різких його змінах у просвіті кишки [4]. Особлива захисна роль слизу полягає в тому, що в ньому є розчинні рецептори адгезії до патогенних мікроорганізмів та їх токсинів, які складаються з вуглеводів. Ці рецептори здатні зв'язувати патогенні мікроорганізми, токсини, перешкоджаючи їх зв'язуванню з клітинами епітелію. Згодом заблоковані слизом патогени виводяться з організму [5, 6].

Розчинні захисні фактори – лізоцим, лактоферин, похідні ліпідів та інші, які присутні в секретах слизових оболонок, здатні згубно діяти на окремі види патогенних мікроорганізмів [7].

Спрямований в один бік рух кишкового вмісту – перистальтика. В нормальних умовах перистальтика спрямовує рух вмісту ТК від краніального кінця організму до каудального, що забезпечує існування в межах однієї травної системи ділянок із різними умовами рН, кількістю мікрофлори, складом ферментів, що є необхідним для нормального перебігу процесів травлення та всмоктування нутрієнтів. Завдяки ортоградному руху кишкового вмісту патогенні мікроорганізми не встигають розмножуватися в проксимальних відділах травної системи, прикріплюватися до кишкової стінки й спричинити розвиток захворювання [8]. Ортоградний рух кишкового вмісту забезпечується перистальтикою, яка, власне, й сприяє пересуванню кишкового вмісту, та наявності сфінктерів, які перешкоджають його ретроградному руху.

На сьогодні описана велика кількість патологічних станів, що пов'язані з порушеннями направленості в один бік руху їжі в ТК, головними з яких є парез кишечника, порушення функціону-

вання баугінієвої заслінки. Відсутність перистальтики (парез кишечника) супроводжується активним розмноженням мікроорганізмів у тонкій кишці, що призводить до розвитку синдрому надмірного росту бактерій. Порушення функціонування баугінієвої заслінки (ілеоцекального сфінктера) найчастіше відбувається внаслідок оперативних втручань (інвагінація, заворот кишки тощо), в рідкісних випадках описані інші причини розвитку цього стану. При порушенні функціонування баугінієвої заслінки відбувається поширення нормальної мікрофлори з товстої на тонку кишку, що призводить до розвитку синдрому надмірного росту бактерій.

Імунна відповідь забезпечує знищення патогенних мікроорганізмів у разі розвитку ГКІ. Захист слизових оболонок забезпечується функціонуванням так званої спільної імунної системи слизових оболонок, яка функціонує практично автономно від системного імунітету [9]. При розвитку імунної відповіді на слизових оболонках спостерігається підвищення вмісту захисних факторів (у тому числі антитіл), переважно у секретах слизових оболонок. У той же час їх сироваткові рівні зростають незначно або навіть залишаються без змін. Імунокомпетентні клітини, які утворилися під час імунної відповіді в одному локусі слизових оболонок, мігрують між усіма іншими слизовими оболонками організму, в секретах яких можна знайти відповідні антитіла [10].

Особливістю, яка відрізняє місцевий імунітет від системного, є протизапальна спрямованість імунної відповіді, яка реалізована на слизових оболонках. Це пов'язано з тим, що розвиток запалення слизових оболонок є небезпечним процесом для макроорганізму у зв'язку з підвищенням проникливості для мікроорганізмів. Тому фактори місцевого імунітету, насамперед IgA, здатні знешкоджувати патогени, не індукуючи розвиток запалення. Складові системи клітинної ланки місцевого імунітету представлені у ТК у вигляді поодиноких клітин, розсіяних у підслизовому шарі стінки кишечника та у вигляді скупчень лімфоїдної тканини – мигдаликів, пейєрових бляшок.

Якщо під час ГКІ не відбувалося гематогенної дисемінації збудника, системна відповідь на цей патогенний мікроорганізм не виражена, а часто навіть відсутня. Цим можна пояснити той факт, що в більшості випадків ГКІ не вдається встановити зростання специфічних антитіл у сироватці крові. Вироблення захисних факторів специфічного імунітету відбувається лише після контакту з патогеном, тому при першому потрапленні збудника до

організму минає певний час від інфікування до розвитку захисту. При повторних контактах цей час скорочується.

Хоча імунна відповідь є потужним захисним фактором, який обмежує розвиток ГКІ, але деякі мікроорганізми в ході еволюції набули властивостей не лише уникати дії імунної системи, але й використовувати її для проникнення до організму людини [2, 3]. Зокрема сальмонели використовують поглинальні здатності М-клітин пейєрових бляшок для того, щоб потрапити до підслизового шару стінки кишки. Сальмонели після фагоцитівання здатні пригнічувати процеси внутрішньоклітинного перетравлення, спричиняючи незавершений фагоцитоз. Перебуваючи у фагоцитах, вони захищені від впливу інших захисних факторів організму. Є величезна кількість різноманітних серотипів у межах окремих видів мікроорганізмів, кожен з яких потребує специфічної імунної відповіді. Тому навіть невдовзі після перенесеної ГКІ, спричиненої тим чи іншим патогеном, при інфікуванні іншим серотипом людина може захворіти знову.

Грудне вигодовування для немовляти є не лише харчуванням, але й важливим фактором захисту [11]. У грудному молоці можна визначити численний набір розчинних (гуморальних) захисних факторів, клітинні елементи. Гуморальні захисні механізми представлені неспецифічними розчинними факторами (лізоцим, лактоферин, ліпідні похідні та ін.) та антитілами. У грудному молоці домінує секреторний IgA. Також є імунокомпетентні клітини (фагоцити, лімфоцити). Крім речовин, які мають безпосередню захисну дію, грудне молоко містить сполуки, які сприяють дозріванню та диференціюванню ентероцитів немовляти, забезпечують нормальний перебіг процесів формування місцевого захисту [12].

Відомо, що плазматичні клітини, які виробляють антитіла, здатні мігрувати організмом. Розвиток імунної відповіді в одній ділянці слизової оболонки супроводжується утворенням антитіл на інших ділянках. Якщо в матері новонародженої дитини розвивається ГКІ, й відповідно, на слизових оболонках ТК розпочинається імунна відповідь, плазматичні клітини мігруватимуть з кишечника в інші слизові оболонки. Одним із переважуючих у цій ситуації шляхів міграції буде міграція плазматичних клітин з кишечника до молочної залози. Відповідно в грудному молоці жінки з ГКІ будуть визначатися антитіла саме до тих збудників, які спричинили в неї це захворювання.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Новонароджена дитина, яка перебуває в тісному контакті з матір'ю й має високий ризик інфікування, буде захищена завдяки наявності специфічних антитіл до цього (актуального!) збудника. Якщо все-таки в дитини й виникне ГКІ, вона буде перебігати набагато легше, ніж якщо дитина не отримувала грудного вигодовування від своєї матері. Тому якщо в матері немовляти розвивається ГКІ, грудне вигодовування слід продовжувати, дотримуючись принципів особистої гігієни. Обмеження можуть бути пов'язані лише з необхідністю надання матері допомоги у зв'язку із загрозливими для життя станами [13].

Нормальна мікрофлора. Слизові оболонки ТК нерівномірно колонізовані бактеріями, які перебувають у сапрофітних та симбіотичних відношеннях з організмом людини [14]. Нормальна мікрофлора людського організму перебуває у стані динамічної рівноваги, для якого характерні випадкові коливання чисельності окремих видів мікроорганізмів зі збереженням на практично сталому рівні їхньої загальної кількості [15]. Найбільші мікробна маса та видовий спектр мікроорганізмів представлені в ротовій порожнині та товстій кишці. У той же час у стравоході, шлунку, тонкій кишці практично відсутня постійна мікрофлора. Нормальну мікрофлору можна розділити на просвітну та пристінкову. Власне нормальною мікрофлорою, для якої характерний відносно постійний склад, є пристінкова флора, тоді як просвітна мікрофлора складається з мікроорганізмів, які відшарувалися від поверхні слизової оболонки, а також мікроорганізмів, які проходять по ТК людини транзитом. Протягом життя людини спостерігаються зміни як у якісному, так і у кількісному складі нормальної мікрофлори.

Серед бактерій, які існують на поверхні слизових оболонок ТК, домінують облигатно анаеробні організми, які в аеробних умовах, при контакті з киснем повітря, гинуть [16]. Співвідношення кількості анаеробних та факультативно аеробних мікроорганізмів вражає: так, на 100 облигатно анаеробних бактерій припадає лише 1 факультативно аеробний організм.

Варто зауважити, що для культивування анаеробів необхідне використання спеціальних пристроїв – анаеростатів, які є дорогими і складними в обслуговуванні. До того ж їх практично немає в закладах практичної охорони здоров'я. Забір матеріалу від хворого для дослідження складу нормальної кишкової мікрофлори повинен відбуватися в анаеробних умовах, наприклад, стериль-

ним катетером, уведеним у кишку з аспірацією в герметичну пробірку з живильним середовищем зі зниженим тиском, заповнену газовою сумішшю без кисню. Можна зробити висновок, що неможливо в умовах звичайної бактеріологічної лабораторії адекватно оцінити склад нормальної мікрофлори травного каналу.

Нормальна мікрофлора відіграє важливу роль у захисті організму людини від патогенних мікроорганізмів. Ця захисна роль нормальної мікрофлори реалізується завдяки конкуренції з патогенними мікроорганізмами за поживні речовини, вітаміни, мікроелементи; конкуренції за рецептори на поверхні ентероцитів. Деякі представники нормальної мікрофлори здатні продукувати речовини, які пригнічують ріст патогенних бактерій. Захисні можливості нормальної мікрофлори характеризуються існуванням так званої колонізаційної резистентності, яка полягає у тому, що нормальна мікрофлора активно витісняє чужорідні мікроорганізми.

Крім власне захисту представники нормальної мікрофлори сприяють нормальному перебігу процесів травлення, синтезують деякі вітаміни. Завдяки впливу нормобіоти кишечника в сироватці крові людини визначаються ізогемаглютиніни (антитіла до антигенів груп крові системи АВ0).

Слід застерегти читачів від сприйняття представників нормальної мікрофлори як абсолютно безпечних, не шкідливих для людини мікроорганізмів. На сьогодні описано багато випадків [17-20], коли представники нормальної мікрофлори спричиняли розвиток у людини тих чи інших патологічних станів, а саме представники нормальної мікрофлори є причиною розвитку синдрому надмірного росту бактерій, вони здатні спричинити сепсис, продукти їхнього метаболізму, які всмоктуються у кров, є токсичними для організму і тому погіршують перебіг фулмінантного гепатиту.

Нормальною мікрофлорою може бути тільки тоді, коли вона не лише відповідає нормі за якісним і кількісним складом, але й перебуває у відведених їй природою місцях людського організму, за умови нормального функціонування імунної системи.

Таким чином, в організмі людини є різноманітний набір захисних факторів, що перешкоджають розвитку ГКІ. Дослідження функціонального стану факторів захисту організму дозволяє оцінити сприйнятливості людини до кишкових інфекцій, а їх модуляція може впливати на перебіг цих захворювань.

Література

1. Slack E., Hapfelmeier S., Stecher B. Innate and adaptive immunity cooperate flexibly to maintain host-microbiota mutualism // *Science*. – 2009. – Vol. 325, N 5940. – P. 617-620.
2. Bacterial killing in gastric juice – effect of pH and pepsin on *Escherichia coli* and *Helicobacter pylori* / Zhu H., Hart C.A., Sales D., Roberts N.B. // *J. Med. Microbiol.* – 2006. – Vol. 55. – P. 1265-1270.
3. Gordon J., Small P.L.C. Acid Resistance in Enteric Bacteria // *Infect. Immunity*. – 1993. – P. 364-367.
4. Host immune response to antibiotic perturbation of the microbiota // *Mucosal Immunology*. – 2010. – Vol. 3. – P. 100-103.
5. Dimerization of the human MUC2 mucin in the endoplasmic reticulum is followed by a N-glycosylation-dependent transfer of the mono and dimers to the Golgi apparatus / Asker N., Axelsson M.A.B., Olofsson S.-O., Hansson G.C. // *J. Biol. Chemistry*. – 1998. – Vol. 273, N 30. – P. 18857-18863.
6. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases / McGuckin M.A., Eri R., Simms L.A. et al. // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2009. – Vol. 15, N 1. – P. 100-113.
7. Menard S., Forster V., Lotzetal M. Developmental switch of intestinal antimicrobial peptide expression // *J. Experim. Med.* – 2008. – Vol. 205, N 1. – P. 183-193.
8. Obstructed intestine as a reservoir for systemic infection / Deitch E.A., Bridges W.M., Ma J.W. et al. // *Am. J. Surgery*. – 1990. – Vol. 159, N 4. – P. 394-401.
9. Kaiserlian D., Cerf-Bensussan N., Hosmalin A. The mucosal immune system: from control of inflammation to protection against infections // *J. Leukocyte Biology*. – 2005. – Vol. 78. – P. 311-318.
10. Suzuki K., Meek B., Doietal Y. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 2004. – Vol. 101, N 7. – P. 1981-1986.
11. Newburg D., Walker W.A. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk // *Pediatric research*. – 2007. – Vol. 61, N 1. – P. 2-8.
12. Claud E.C., Savidge T., Walker W.A. Modulation of human intestinal epithelial cell IL-8 secretion by human milk factors // *Pediatric Research*. – 2003. – Vol. 53. – P. 419-425.
13. Pickering L.K., Morrow A.L. Factors in human milk that protect against diarrheal disease // *Infection*. – 1993. – Vol. 21. – P. 355-357.
14. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine / Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A. et al. // *Science*. – 2001. – Vol. 291. – P. 881-884.
15. Diversity of the human intestinal microbial flora / Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. // *Science*. – 2005. – Vol. 308. – P. 1635-1638.
16. Hines J., Nachamkin I. Effective use of the clinical microbiology laboratory for diagnosing diarrheal diseases // *Clin. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 23, N. 1. – P. S97-S101.
17. *Lactobacillus sepsis* associated with probiotic therapy / Land M.H., Rouster-Stevens K., Woods C.R. et al. // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 115, N 1. – P. 178-181.
18. Antony S.J. Lactobacillemia: an emerging cause of infection in both the immunocompromised and the immunocompetent host // *J. Natl. Med. Assoc.* – 2000. – Vol. 92. – P. 83-86.
19. Lactobacillemia in three patients with AIDS / Horwitch C.A., Furseth H.A., Larson A.M. et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 21. – P. 1460-1462.
20. Antony S.J., Stratton C.W., Dummer J.S. Lactobacillus bacteremia: description of the clinical course in adult patients without endocarditis // *Clin. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 23. – P. 773-778.

PROTECTION FACTOR HUMAN BODY, PREVENTS THE DEVELOPMENT OF ACUTE ENTERIC INFECTIONS

D.V. Samarin

Analyzed the present state of the study factors of protection of the human body, prevents the development of acute intestinal infections.

Key words: acute intestinal infection, protective factors.

Отримано 30.12.2010 р.