viac článkov

Vývoj imunitného systému u detí

Zverejnené: 1. októbra 2023 | Autor: PharmDr. Jana Michaličková



Imunitný systém je zložitý mechanizmus, ktorý chráni organizmus pred chorobami a infekciami. U detí je tento systém ešte nedokonalý a potrebuje určitý čas na to, aby sa vyvinul.

Počas prvých niekoľkých mesiacov života sa imunitný systém dieťaťa začína aktívne vyvíjať, čo vedie k tvorbe vlastných protilátok a imunitných buniek. Dojčenie hrá v tomto období dôležitú úlohu, pretože materské mlieko obsahuje protilátky a ďalšie zložky, ktoré posilňujú imunitný systém dieťaťa a podporujú vývoj správnej mikroflóry. Je prirodzené, že imunitný systém dieťaťa prichádza do kontaktu s rôznymi patogénmi a antigénmi prostredníctvom infekcií, ktoré prispievajú k rozvoju špecifickej imunity schopnej rozpoznať a brániť sa opakujúcim sa infekciám.

Vývoj imunitného systému pokračuje počas celého detstva a prostredie, vrátane expozície rôznym mikroorganizmom, hrá kľúčovú rolu pri formovaní imunitnej odpovede. Vakcinácia je tiež dôležitý faktor, ktorý stimuluje imunitný systém na tvorbu protilátok a posilňuje imunitnú pamäť.

Počas detstva a puberty prechádza imunitný systém dieťaťa závažnými zmenami a dozrievaním. Toto vedie k formovaniu pevného rozmanitého mikrobiómu, ktorý je dôležitý pre zdravie a vývoj imunitného systému. V ranom detstve sú koža a sliznice prvou líniou obrany proti inváznym patogénom. Tieto bariéry sú prítomné od narodenia, ale pokračujú vo svojom dozrievaní počas detstva. Koža hrubne a stáva sa odolnejšou voči preniknutiu patogénov, zatiaľ čo sliznice vyvíjajú hrubšie vrstvy hlienu, ktorým zachytávajú patogény a obsahujú antimikrobiálne látky ako lyzozým. V priebehu adolescencie sa imunitný systém stabilizuje a stáva sa schopným efektívne reagovať na infekcie. Vyvíja sa imunitná pamäť a zlepšuje sa schopnosť brániť sa patogénom.

Celkový vývoj imunitného systému od počatia do 18 rokov je komplexný proces ovplyvnený genetickými faktormi, prostredím, spôsobom pôrodu a expozíciou rôznym mikroorganizmom. Tento proces je dôležitý pre vytvorenie silného a funkčného imunitného systému, ktorý poskytuje ochranu pred infekciami a chorobami počas celého života.

Pojmy

- Nešpecifická imunita (vrodená imunita, prirodzená imunita) – prirodzená imunita je prvá línia obrany organizmu a poskytuje rýchlu a nešpecifickú imunitnú odpoveď. Je to systém, ktorý je už prirodzene prítomný v organizme a je schopný rozpoznať širokú škálu patogénov. Medzi hlavné komponenty prirodzenej imunity patria koža, sliznice, zápalová odpoveď, NK bunky, makrofágy, neutrofily a ďalšie bunky. Trénovanie prirodzenej imunity je zamerané na posilnenie týchto komponentov, aby boli efektívnejšie v boji proti patogénom a opakovanom stretnutí s nimi.
- Špecifická imunita (získaná imunita, adaptívna imunita) – špecifická imunita sa vyvíja počas života organizmu. Je zodpovedná za špecifickú imunitnú odpoveď, ktorá sa vytvára po kontakte s určitým patogénom. Hlavnými komponentmi špecifickej imunity sú B-lymfocyty a T-lymfocyty, ktoré sa špecializujú na rozpoznanie a elimináciu špecifických antigénov. Pre špecifický imunitný systém je typická tzv. imunologická pamäť, ktorá umožňuje pohotovú reakciu pri opakovanom strete s patogénom.
- Imunitný tréning – trénovaná imunita je koncept, ktorý sa vzťahuje na schopnosť nešpecifického imunitného systému „pamätať si“ stretnutia s určitými patogénmi, toxínmi alebo očkovacími látkami. Táto „pamäť“ umožňuje nešpecifickému imunitnému systému rýchlejšie a efektívnejšie reagovať na následné stretnutia s týmito hrozbami. Je to dôležitý aspekt imunitnej odpovede, ktorý zvyšuje schopnosť tela bojovať proti infekciám a chorobám. Trénovaná imunita je odlišná od špecifickej imunitnej odpovede, ktorá je reprezentovaná T a B bunkami a zodpovedná za vývoj imunologickej pamäti. Na druhej strane, trénovaná imunita je mediovaná prirodzenými bunkami imunitného systému ako sú makrofágy a NK bunky.
- Humorálna imunitná odpoveď – nazýva sa tiež protilátkami-mediovaná imunitná odpoveď, pri humorálnej imunitnej odpovedi sa B bunky aktivujú a produkujú protilátky, ktoré sú schopné viazať sa na cudzie

antigény a zničiť ich. Tento typ odpovede je dôležitý najmä pri obrane proti extracelulárnym patogénom ako sú baktérie, vírusy alebo parazity.

- Bunková imunitná odpoveď – bunková imunitná odpoveď sa zakladá na aktivácii T buniek, ktoré majú schopnosť rozpoznať a zničiť bunky infikované vírusmi alebo inými intracelulárnymi patogénmi. Tieto bunky sa nazývajú cytotoxické T bunky (CTL) a ich hlavnou úlohou je zabíjať bunky infikované patogénom. Okrem toho existujú aj pomocné T lymfocyty (Th), ktoré pomáhajú aktivovať a koordinovať bunkovú imunitnú odpoveď. Bunková imunitná odpoveď sa vyvíja počas niekoľkých dní a zahŕňa množstvo krokov, vrátane prezentácie antigénov, aktivácie T buniek a následnej proliferácie a diferenciácie cytotoxických T lymfocytov a pomocných T lymfocytov. Po aktivácii sa cytotoxické T lymfocyty môžu presunúť do tkanív a začať zabíjať bunky infikované patogénon. Bunková imunitná odpoveď je dôležitá aj pri reakcii na niektoré typy nádorov a pri transplantácii orgánov. V týchto prípadoch môže bunková imunitná odpoveď rozpoznať a zničiť nádorové bunky alebo odmietnuť transplantovaný orgán ako cudzorodý.

Vývoj nešpecifického imunitného systému

Prirodzená imunita je prvou líniou obrany organizmu proti infekciám. Tento typ imunity je prítomný u novorodencov a detí od narodenia. Prirodzená imunita zahŕňa kožu, sliznice a bunky v krvi. Tieto bunky sú schopné rozpoznať cudzie látky ako sú vírusy a baktérie a zničiť ich. Vrodená imunita je u novorodencov veľmi dôležitá nakoľko ich špecifická imunita sa ešte nerozvinula.

Koža a sliznice sú prvou bariérou proti vonkajším faktorom, ktoré môžu spôsobiť infekciu. Ich úlohou je zabrániť vstupu cudzích látok do tela. Ak sa však cudzia látka dostane do tela, prirodzená imunita sa zapne a začne bojovať.

Neutrofily, antigén prezentujúce bunky, NK bunky a γδ T-bunky sú tiež súčasťou prirodzenej imunity. Tieto bunky sú schopné rozpoznať a zničiť cudzie látky. Okrem toho produkujú aj látky, ktoré pomáhajú ďalším bunkám v boji proti infekcii. Neutrofily sú najzastúpenejším typom bielych krviniek a hrajú kľúčovú úlohu v boji proti infekciám. U novorodencov však majú neutrofily kvalitatívne aj kvantitatívne nedostatky, navyše majú menšiu expresiu TLR 4 receptora, expresia TLR 2 je podobná ako u dospelých.

Keď **neutrofily** detegujú patogén, prilipnú na vaskulárny endotel a migrujú smerom k miestu infekcie, aby patogén fagocytovali. Potom nasleduje apoptóza neutrofilov, aby sa zabránilo nadmernému zápalu. Novorodenecké neutrofily však produkujú nízke hladiny L-selektínu na povrchu bunky a Mac-1 (CD11b/CD18), čo obmedzuje ich schopnosť migrovať k miestu infekcie (až o polovicu). Novorodenci majú obmedzenú schopnosť produkovať neutrofilné siete a tvoriť hydroxylové radikály. Všetky tieto špecifiká neutrofilov robia novorodnecov náchylnejších k sepse.

Komponenty **komplementu** sú produkované už počas tehotenstva a hladinu ako u dospelých dosahujú okolo 16-18 mesiaca života. C-proteíny prítomné za fyziologických podmienok v plode neutralizujú protilátku a ochraňujú plod pred imunitným systémom matky. Novorodenci produkujú proteíny komplementu (C3, C4, and CH50), ak je týchto proteínov nedostatok, organizmus novorodenca je náchylnejší k sepse.

Kľúčovú úlohu v boji proti vírusovým respiračným infekciám (chrípka, RSV vírus) zohrávajú **NK bunky**. Celkový počet NK buniek je u novorodencov väčší ako u dospelých, avšak majú nižšiu funkčnosť ako u NK bunky dospelých.

Vývoj špecifickej imunity

Existujú dva podtypy T lymfocytov: tie s α/β T bunkovými receptormi (TCRs) a tie s γ/δ TCRs. Druhý podtyp sa nachádza v pečeni plodu a nemigruje do tymusu na maturáciu, ale chráni proti mikrobiálnym infekciám počas raného vývoja. Prvý podtyp migruje do týmusu na maturáciu a vytvára TCR+ T-lymfocyty CD4+ T-lymfocyty (Th1, Th2 a Th17a Treg) alebo CD8+ T-lymfocyty (cytotoxické T-lymfocyty CTLs), ktoré sú neskôr schopné rozpoznávať antigény. Th1, Th2 a Th17 bunky majú úlohu v imunite proti intracelulárnym patogénom a extracelulárnym parazitom, zatiaľ čo regulatórne T bunky (Treg) sú nevyhnutné pre imunitnú toleranciu a obmedzujú nadmerné imunitné odpovede Th1, Th2 a Th17 buniek.

Novorodenec má obmedzený počet efektorových pamäťových T-buniek, zníženú sekréciu Th1 cytokínov a oslabenú silu signalizácie B-buniek prostredníctvom B buniek. Počas niekoľkých mesiacov po počatí je dieťa ovplyvnené maternálnym IgG, ktoré sa postupne znižuje v priebehu prvých mesiacov. Po dosiahnutí veku 2 roky sa začína prejavovať adaptívna odpoveď, ktorá sa plne rozvinie po prvom desaťročí života.

T a B lymfocyty sú dva hlavné typy imunitných buniek, ktoré zohrávajú kľúčovú úlohu v špecifickej imunite. Obidva typy lymfocytov prechádzajú procesom zrenia počas vývoja, ktorý im umožňuje rozpoznať a reagovať na cudzie antigény.

T lymfocyty, tiež nazývané T bunky, zrejú v týmuse. Počas zrenia T buniek prebieha proces **pozitívnej a negatívnej selekcie,** ktorý zabezpečuje, že prežijú len T bunky s funkčným T bunkovým receptorom (TCR), ktorý môže rozpoznať cudzie antigény. Proces zrenia zahŕňa aj získanie špecializovaných funkcií ako je schopnosť produkovať cytokíny alebo zabíjať infikované bunky.

B lymfocyty, tiež nazývané B bunky, zrejú v kostnej dreni. Počas zrenia B buniek prebieha proces génového prestavovania, ktorý im umožňuje produkovať rozmanitý repertoár B bunkových receptorov (BCR), ktoré môžu rozpoznať široké spektrum cudzích antigénov. Proces zrenia zahŕňa aj získanie špecializovaných funkcií ako je schopnosť produkovať protilátky alebo prezentovať antigény T bunkám.

Po zrení sa T a B lymfocyty cirkulujú v krvnom obehu a lymfatickom systéme, pripravené na stretnutie s cudzími antigénmi. Keď sa stretnú s cudzím antigénom, T a B lymfocyty sa aktivujú a prechádzajú procesom **klonálnej expanzie**, ktorý vedie k tvorbe veľkého množstva efektorových buniek, ktoré môžu eliminovať antigén. Okrem toho sa malá časť aktivovaných T a B lymfocytov diferencuje do pamäťových buniek, ktoré poskytujú dlhodobú imunitu proti následným expozíciám rovnakému antigénu.

Celkovo je zrenie T a B lymfocytov komplexný proces, ktorý zahŕňa viaceré etapy vývoja a diferenciácie. Porozumenie mechanizmom, ktoré podliehajú tomuto procesu, je kritické pre vývoj účinných vakcín a imunoterapii.

Prenos protilátok od matky

V prvých mesiacoch života dieťa chránia protilátky od matky pred mikroorganizmami, s ktorými sa matka stretla v minulosti. Napriek zlepšeniu hygieny, sanitácie vody a vývoja očkovacích látok sú všetky mikroorganizmy pre dieťa nové. Frekventované infekcie v prvých rokoch života pomáhajú vytvoriť pamäťové T a B bunky, ktoré zabraňujú opakovanému infikovaniu alebo chorobe spôsobenej bežnými patogénmi. Tým sa imunitný systém dieťaťa pripravuje a zvykne si reagovať na nové patogény. Po vyčerpaní protilátok od matky prenesených transplacentárne sa stáva imunitný systém dieťaťa zraniteľnejší.

Množstvo gama globulínov, ktoré môžu byť prenesené je limitovaný počtom receptorov a miere viazania a uvoľňovania proteínov receptormi. Počas prenosu z materskej cirkulácie do plodovej krvi musí molekula **IgG prekonať aspoň dve bunkové bariéry**: syncytiotrofoblast a kapilárny endotel plodu. Niektoré alloprotilátky neprechádzajú do plodovej cirkulácie. FcRn 18 je zodpovedný za prenos IgG cez syncytiotrofoblast. Všetky subtypy IgG prechádzajú placentou, ale najefektívnejšie IgG1 a IgG 3, nasledované IgG 4 a nakoniec IgG 2. Faktory, ktoré znižujú transport protilátok cez placentu zahŕňajú koncentráciu celkového IgG u matky, najmä nad 15 g/L, predčasný pôrod, nízka pôrodná hmotnosť, maláriu placenty a HIV infekciu matky. Efektívny transport IgG sa vyskytuje v treťom trimestri tehotenstva.

Po narodení počet materských protilátok klesá. Štúdie sa líšia v polčasovom živote celkového sérového IgG, ale v priemere sa pohybuje od 24 do 30 dní. Okolo štvrtého mesiaca života začínajú stúpať celkové koncentrácie IgG u detí: v tomto okamihu prevyšuje produkcia IgG u dieťaťa spotrebu materského IgG. Koncentrácie IgG u detí však dosiahnu koncentrácie dospelých až okolo 8 roku života.

Dojčenie

Materské mlieko je jedinečná potravina, rôznorodá v zložení a prispôsobená potrebám novorodenca. **Výlučné dojčenie do 6 mesiacov** a dojčenie spolu s tuhou stravou do 2 rokov je dnes štandardom podľa WHO. Dojčenie poskytuje novorodencom ochranu proti respiračným a gastrointestinálnym infekciám a súvisí s redukovaným rizikom prezápalových ochorení ako sú astma, atopický ekzém, obezita a zápalové ochorenia čriev.

V materskom mlieku sa nachádza niekoľko zložiek, ktoré ovplyvňujú vývoj imunitného systému. Stále sa objavujú nové látky a interakcie. Nasledujúce sú významné: imunoglobulíny, oligosacharidy ľudského mlieka (HMO), laktóza, laktalbumín, dlhoreťazcové nenasýtené mastné kyseliny (LC-PUFAS), vitamíny (A, E, C), interleukíny, laktoferín, lyzozým, laktoperoxidáza, TNF-β, potravinové antigény z materskej stravy, rozpustné receptory CD14, TLR2, TNF-α, obranné bunky nešpecifickej imunity (makrofágy, neutrofily) a probiotiká.

Aj keď sa v materskom mlieku nachádzajú všetky triedy imunoglobulínov**, IgA** sa považuje za najdôležitejší. Sekrečný IgA (IgAs) sa produkuje a transportuje do ľudského mlieka mliečnou žľazou z proteolytického štiepenia sérového IgA. IgAs predstavuje 80% – 90% celkových imunoglobulínov v materskom mlieku, len 10% sa vstrebáva v čreve a prenáša do krvného obehu dieťaťa; jeho účinok prevažne nastáva v sliznici gastrointestinálneho traktu. Ochranný účinok IgA v materskom mlieku v gastrointestinálnom trakte nastáva inhibíciou väzby patogénov na sliznicu čreva, neutralizáciou toxínov a stimuláciou pasívnej imunity. Je známe, že IgAs v materskom mlieku je jedným z hlavných faktorov, ktorý **chráni novorodenca pred enterickými infekciami spôsobenými rotavírusom, E. coli, poliovírusom a retrovírusom**. U tehotných žien očkovaných proti meningokoku, chrípke a pneumokoku sa v materskom mlieku zvyšujú koncentrácie špecifických IgAs pre tieto mikroorganizmy, a tým sa znižuje riziko ochorení u novorodencov.

Kolostrum je prvým mliekom, ktoré dojčiaca matka ponúka novorodencom. Vyrába sa v prvých dňoch života a v malom množstve; obsahuje vysokú koncentráciu imunoglobulínov, najmä IgAs, trofické faktory pre gastrointestinálny trakt ako je TGF-β, okrem bielkovín. Táto odlišná zložka je dôležitá pre kontinuitu prenosu pasívnej materskej imunity na novorodenca. V priebehu dní sa zloženie mlieka mení a stáva sa zrelým mliekom, ktoré zahŕňa zmeny faktorov, ktoré prispievajú k slizničnej imunite. Tieto zmeny sa líšia od matky k matke a sú ovplyvnené zdravím, mikrobiotou a stravou matky, ako aj genetickými a environmentálnymi faktormi.

Vývoj imunity v kompetencii farmaceuta:

- pripomínať pojem fyziologická chorobnosť, pretože matky si často bežné respiračné infekcie, ktoré sú dôsledkom vývoja imunitného systému detí zamieňajú s poruchami imunity,
- pripomínať dôležitosť hygieny nosa a rúk ako prevencie chorobnosti,
- edukovať, že práve dostatočná výživa matky počas dojčenia, bez svojvoľných restrikčných diét je nástrojom pre budovanie imunitné systému. Dnes už existujú dôkazy, že práve neodborná reštrikcia mliečnych produktov u matiek viedla k zníženiu koncentrácie špecifických IgAs pre kazeín a beta-laktoglobulín v materskom mlieku a IgG4 špecifických pre tieto proteíny v krvi. Ich novorodenci mali vyššiu incidenciu alergie na kravské mlieko v porovnaní s dojčiacimi matkami, ktoré počas tehotenstva konzumovali mlieko a mliečne výrobky bez obmedzenia.