

Развитие системы иммунитета плода, новорожденного и детей раннего возраста

Н.Д. Титова

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Аннотация

Представлены данные по онтогенезу системы иммунитета у плода, новорожденного и детей раннего возраста. Рассматриваются этапы развития клеточного и гуморального иммунитета, а также иммуномодулирующее влияние вакцинации на их формирование.

Ключевые слова

Иммунитет плода, новорожденного

Значение системы «мать – плод»

Основой патологии взаимоотношения мать-плод во многих случаях служат иммунологические конфликты [1, 2]. Плод по существу является своеобразным аллотрансплантатом, так как имеет HLA-антигены отца и поэтому несовместим с организмом матери. Толерантность к нему организма матери поддерживается за счет местной системы иммунитета плодных оболочек плаценты, которая формирует иммуносупрессивные факторы. Причины того, почему в одних случаях беременность развивается нормально, а в других возникают иммунологически обусловленные осложнения, разнообразны. Многочисленные специфические и неспецифические факторы обеспечивают выживаемость плода, несмотря на его антигенную несовместимость. К ним относятся: 1) особая организация пограничных между матерью и плодом тканей (трофобласт, децидуальная оболочка и др.); 2) защитное влияние антител, вырабатываемых против специфических антигенов плода; 3) блокирующее действие комплексов антиген-антитело; 4) общее супрессивное влияние на иммунные клетки плацентарных белковых и стероидных гормонов и белков, возникших при беременности; 5) супрессивное действие лимфоцитов

плода; 6) блокирующие антитела у беременных против HLA-DR-антигенов.

Предполагается [1], что нормальное течение беременности обеспечивается определенной *состоянием иммунологической сети* по Н. Эрне, когда антигены индуцируют образование антител, а последние антиидиотипических антиантител, в результате чего устанавливается равновесие «идиотип – антиидиотип». Своеобразие этого варианта сети заключается в том, что он формируется и изменяется в процессе развития плода. Отличие этой сети от других заключается в том, что плод, как правило, «поставляет» в нее антигены, а организм матери синтезирует антитела и соответствующие им антиантитела (идиотипы и антиидиотипы). На ранних этапах эмбриогенеза у плода не синтезируются антитела (иммуноглобулины). В то же время она проницаема для некоторых его антигенов и IgG (антител) матери.

Плод нормально развивается под влиянием изоантител, а также Т-лимфоцитов и естественных киллеров матери, которые привлекаются в плаценту и выделяют цитокины, стимулирующие рост и дифференцировку тканей плода. В этом заключается целесообразность определенной степени несовместимости между матерью и плодом. Сдвиги в

иммунологической сети, индуцированные различными факторами, ведут к развитию ее патологических вариантов. Причиной этого могут быть генетическая предрасположенность, обуславливающая особые варианты несовместимости (резус-антигены и др.); агенты, снижающие или увеличивающие количество антигенов плода, поступающих через плацентарный барьер, или, наоборот, факторы, индуцирующие резкое увеличение концентрации в крови матери определенных антидиотипов и их поступление к плоду. Возможно сочетание нескольких причин и факторов. Восстановление иммунорегуляторной сети (нормальное развитие плода) может наблюдаться после иммунизации лимфоцитами отца, что указывает на недостаточную иммуногенность антигенов плода.

Некоторая степень иммунодепрессии при беременности, предохраняющая плод от гибели, обеспечивается гормональными и другими неспецифическими факторами. Целый ряд различных иммунологических показателей в течение беременности изменены (субпопуляции Т-клеток, иммуноглобулины, реакции на антигены и митогены). Еще более значительные изменения иммунореактивности выявлены при различной патологии беременности.

Система иммунитета плода

Система иммунитета (СИ) матери относительно толерантна к антигенам плода, экспрессируемым за счет гаплотипа отцовских генов. Эта толерантность обеспечивается плацентарным барьером (трофобластом). Плацента и плод синтезируют иммунорегуляторные гормоны и цитокины, избирательно супрессирующие ответ клеток СИ матери, находящихся в плаценте, на антигены плода [1, 2].

Экспрессия рецепторов и лигандов, молекул HLA-системы (молекулы HLA-G) в плаценте такова, что она обеспечивает взаимную ингибицию активности клеток плода и матери.

Однако развитие системы иммунитета плода контролируется взаимодействием с СИ матери уже тем, что ее иммуноглобулины G и цитокины проникают через плаценту, а для нормального развития плода необходима определенная степень их несовместимости по HLA-антигенам отцовского генотипа.

Развитие системы иммунитета у плода человека имеет характерные черты. Становле-

ние иммунитета на внутриутробном этапе жизни определяется генами соответствующего индивидуума. В эмбриональном и внутриутробном периоде активность генов может меняться под влиянием эндогенных и экзогенных стимулов, что приводит к особенностям иммунологической реактивности конкретного новорожденного. Эти изменения существенны при патологии плаценты, когда плод не предохранен от контактов с чужеродными веществами материнского и экзогенного происхождения, что нарушает естественный ход функциональной и морфологической дифференцировки системы иммунитета.

Система иммунитета беременной женщины проявляет относительную толерантность (нечувствительность) к антигенам эмбриона и плода опять-таки благодаря наличию плацентарного барьера, при патологии которого эта толерантность нарушается.

Первичным источником гемопоэтических клеток, способных дифференцироваться в лимфопоэтические линии, является клеточный мешок. У плода гемопоэз возникает в рудиментарном желточном мешке между 3 и 6 неделями внутриутробного развития. Происходит пролиферация стволовых клеток, а на 6 и 7 неделе начинается миграция плюрипотентных клеток в зачатки фетальной печени, вилочковой железы и костного мозга. Уже в желточном мешке и печени появляются первичные макрофаги.

Дальнейшая дифференцировка стволовых клеток происходит при специфическом взаимодействии микроокружения в тканях, в которые они мигрировали.

Закладка тимуса – важного органа системы иммунитета, происходит на 7-й неделе внутриутробного развития в области 3-го и 4-го карманов жаберных дуг в виде эпителиально-мезенхимального скопления. На 7-8 неделе тимус заполняется стволовыми клетками из печени и становится лимфоэпителиальным образованием. В 8,5 недель в нем появляются предшественники Т-клеток, имеющие CD2 и CD7 антигены.

Т-клетки, имеющие $\gamma\delta$ ТКР, участвующие во врожденном иммунитете, появляются раньше, чем Т-клетки с $\alpha\beta$ ТКР – основные участники адаптивного иммунитета. Большинство Т-клеток плода экспрессируют CD45RA – маркер наивных Т-клеток. Однако в случаях внутриутробной инфекции они мо-

гут дифференцироваться в клетки с CD45RO молекулой, указывающую на стимуляцию антигеном. 9-16% Т-клеток плода имеют рецептор к ИЛ-2 (CD25) – маркер активации.

У 14-недельного плода в тимусе различают 2 слоя: корковый с большим содержанием тимоцитов – предшественников Т-лимфоцитов и мозговой, где имеются эпителиодные клетки. Последние синтезируют гормоны тимуса (тимозины и др.), под влиянием которых тимоциты превращаются в зрелые Т-лимфоциты. Они имеют характерные дифференцировочные антигены CD2, CD3 и CD4 (Т-хелперы) или CD8 (Т-супрессоры), а также HLA-антигены I класса. Антигены HLA – II класса и ИЛ-2 рецепторы появляются на Т-лимфоцитах при их активации. Т-хелперы – вспомогательные клетки, выделяя ИЛ-2, стимулируют созревание Т- и В-лимфоцитов.

К концу 3 месяца беременности в мозговом слое вилочковой железы плода появляются тельца Гассала – характерные для тимуса морфологические образования. Покинувшие вилочковую железу Т-лимфоциты мигрируют в паракортикальные зоны лимфатических узлов, периартериолярные зоны селезенки, в другие ткани.

Эти клетки по функциональной способности могут осуществлять реакцию трансплантата против хозяина, а также приобретать цитотоксическую активность.

Рудимент *селезенки* появляется на 5 неделе внутриутробного развития; лимфоциты в ней – на 11-й неделе. Центральные артериолы формируются в селезенке на 12-14 неделе, скопления лимфоцитов вокруг центральных артериол заметны, начиная с 17-й недели внутриутробного развития. Максимальная лейкопоэтическая активность обнаруживается на 5-м месяце внутриутробного развития. К 22-й неделе в ней преобладают лимфоциты.

Начало функционирования *костного мозга* относят к 11-12 неделе. В этот период он также, как и селезенка и лимфатические узлы активно заселяется лимфоцитами, но основным источником этих клеток продолжает оставаться печень плода. Закладка лимфатических узлов начинается на 4-м месяце фетального периода, а окончательное формирование завершается в постнатальном периоде.

В *периферической крови* эмбриона лимфоциты обнаруживаются на 7 неделе развития.

Т-лимфоциты выявляются в тканях плода на 40 день гестационного возраста, изначально в печени и костном мозге. Что касается других лимфоидных структур плода, то их обнаруживают в небольшом количестве в элементах аппендикса на 13 неделе, тонкого кишечника на 24-25 неделе. Предшественники В-клеток В-1 популяции имеют CD5 антиген. Они появляются в печени и селезенке (с 8-й по 10-ю неделю).

Зрелые В-лимфоциты выявляются в крови плода на 12-14 неделе, в эти же сроки обнаруживается их способность к образованию плазматических клеток и продукции антител. Присутствие плазматических клеток в лимфоидных тканях плода, как правило, свидетельствует об антигенной стимуляции, т.е. внутриутробном инфицировании. Степень зрелости В-лимфоцитов определяется по наличию на их мембране иммуноглобулинов и CD-молекул, а также рецепторов к комплементу и липополисахаридам. Первым на мембране В-лимфоцита появляется иммуноглобулин М (IgM), затем его плотность уменьшается и начинают выявляться D, G, A и E.

Синтез IgA доказан после 30 недели внутриутробного развития, а IgG и IgM плод в состоянии синтезировать с 20 недели гестации, а по данным некоторых исследователей еще и раньше – на 10-11 неделе. Содержание IgG в крови плода на 17-18 неделе гестации около 0,1-0,3 г/л, после 30 недели – 0,4 г/л. Высокий уровень IgG у доношенного новорожденного (8-10 г/л) обусловлен материнским IgG, который в последние недели беременности активно транспортируется через плаценту. Он связывается с Fcγ-рецептором на поверхности клеток трофобласта, пиноцитируется ими и поступает в кровь плода.

Антитела классов IgM, -A и -E через плаценту не переходят, поэтому организм новорожденного остается недостаточно защищенным от инфекции. Эта ситуация сохраняется весь неонатальный период и далее до 3-6 месяцев жизни.

При отсутствии внутриутробной антигенной стимуляции интенсивность синтеза иммуноглобулинов плодом очень низкая. В околоплодных водах мало иммуноглобулинов: IgG – $0,26 \pm 0,1$ г/л, IgA преимущественно секроторный – $0,03 \pm 0,01$, IgM – 0.

Защита плода от инфекции обеспечивается несколькими механизмами – плацентар-

ный барьер, плодные оболочки, материнские антитела класса IgG. Антибактериальная активность околоплодных вод зависит от лизоцима, трансферрина, бета-лизинов, иммуноглобулинов, пероксидазы.

В сыворотке крови новорожденных присутствует *комплемент*, уровень которого достигает в среднем 50% активности сыворотки крови взрослых лиц. Ввиду того, что не удалось установить трансплацентарную передачу компонентов комплемента, сделан вывод, что протеины комплемента синтезируются до рождения. Компоненты C4, C3 и C5 синтезируются на стадии раннего онтогенеза целым рядом органов и клеток. Главным местом их синтеза является внутриутробная печень, вилочковая железа, а также толстый кишечник.

Гранулоциты и моноциты появляются в печени плода на 2 месяце беременности, а затем основным местом их продукции является костный мозг. В функциональном отношении гранулоциты плода отличаются сниженной способностью к адгезии (прилипанию) и хемотаксису. При внутриутробном инфицировании пул нейтрофилов быстро истощается. Фагоцитоз у плода незавершенный, что связано с недостаточностью высвобождения лизосомальных ферментов.

Естественные киллеры находят в печени 5-недельного плода, и к 18-й неделе их количество увеличивается, достигая 15-25% всех клеток печени. Способность к элиминации чужеродных клеток, не имеющих HLA-молекул I класса, у них слабая. Однако, они активно участвуют в формировании всего клеточного спектра печени и других структур, так как количество их в пуповинной крови тоже достаточно высокое (10-15%).

Система молекулярных медиаторов иммунитета цитокинов регулирует созревание СИ плода. В *плаценте* синтезируются гамма-интерфероны и интерлейкины, соотношение которых между собой и с рецепторами определяет дифференцировку клеток и их функции. В этом процессе участвуют ростовые факторы (фактор роста стволовых клеток, фактор роста нервов и др.). Многие цитокины выявляются в амниотической жидкости.

Иммунитет доношенного новорожденного

Рождение ребенка сопровождается началом сильной атаки чужеродными веществами

и антигенной стимуляцией его системы иммунитета. Чрезвычайно мощным источником антигенов является микробная флора, заселяющая желудочно-кишечный тракт. Раннее постнатальное развитие системы иммунитета новорожденного характеризуется постоянным дальнейшим развитием и формированием адаптогенных механизмов. Рост функциональной активности системы иммунитета находит отражение в количественном приросте клеток и тканей лимфоидной системы. Именно в периоде новорожденности происходит становление взаимосвязей между отдельными звеньями в системе иммунитета [1, 3, 4].

Фагоцитарная система новорожденных. Фагоциты новорожденных практически полностью функциональны, хотя пониженная опсонизирующая активность сыворотки крови новорожденного ребенка в отношении разных микроорганизмов дает повод говорить о фагоцитарной недостаточности. Получены доказательства, свидетельствующие о том, что фагоциты крови новорожденного ребенка могут обладать даже более высокой фагоцитарной активностью по сравнению с клетками взрослых людей, если создать соответствующие условия «опсонизации», т.е. добавить к фагоцитам новорожденного сыворотку крови взрослых доноров. Следовательно, в периоде новорожденности имеется не дефицит фагоцитоза, а лишь транзиторная недостаточность опсонизирующей активности сыворотки крови. Опсонизирующая активность сывороток крови новорожденных детей несколько коррелирует с массой тела при рождении. У детей с нормальной массой тела (при рождении более 3000 г) определяются достаточные титры опсопинов, самый заметный дефицит опсопинов определяется у детей с пренатальной дистрофией и у недоношенных.

Причину дефицита опсопинов в сыворотке крови у новорожденных можно объяснить низким уровнем IgM, IgG и некоторых компонентов комплемента [5].

Система комплемента новорожденного. Уровень комплемента в сыворотке новорожденного составляет около 50% уровня компонентов комплемента – C1, C2, C3 и C4 в материнской сыворотке, где этих компонентов комплемента в 1,5-2 раза выше, чем в сыворотке их новорожденных детей, т.е. имеет место физиологический дефицит комплемента, что сказывается на антиинфекционной рези-

стентности новорожденного. Есть взаимосвязь между редуцированным воспалительным ответом новорожденного и пониженным уровнем комплемента. Содержание пропердина и уровень комплемента отчетливо начинают повышаться к 5-6 дню жизни новорожденного ребенка, а к концу периода новорожденности между отдельными компонентами комплемента устанавливаются физиологические.

Т-клеточная система. Содержание Т-лимфоцитов в периферической крови достаточное, поэтому нет оснований говорить о дефиците Т-клеточной системы иммунитета по количественным показателям [6, 7].

Изучение функциональной активности лимфоцитов новорожденных показало, что отмечается выраженная реакция бластной трансформации как спонтанная, так и стимулированная митогенами, например, фитогемагглютинином. Однако имеется определенная ареактивность в отношении бактериальных антигенов. Киллерная активность Т-лимфоцитов и выработка интерлейкинов понижена по сравнению со взрослыми [4, 6, 8].

Среди Т-лимфоцитов 50-65% у новорожденного составляют Т-хелперы, несущие CD4 молекулы, а 25-30% имеют CD8 Т-фенотип. Т-клетки отвечают на инфекционные антигены (см. Иммунитет и инфекция). Однако уровень продукции цитокинов понижен.

В-клеточная система новорожденного. Выявляется высокое содержание В-лимфоцитов в пуповинной крови новорожденного. Количество В-лимфоцитов, имеющих поверхностные иммуноглобулины, в первые дни жизни несколько снижено (табл.1) при сравнении с таковыми показателями у взрослых лиц. Кро-

ме того, В-лимфоциты с рецепторами к IgA обычно не обнаруживаются, напротив, лимфоциты с мембранными IgD выявляются в количестве 13-14%, что намного превышает таковой показатель у взрослых лиц. Таким образом, у новорожденных детей также нет дефицита В-лимфоцитов, но больше их незрелых субпопуляций [1, 7, 8, 9].

Уровень В-лимфоцитов, несущих дифференцировочные антигены CD19, CD22 у новорожденных несколько выше, чем у взрослых (см табл. 1). Однако они способны секретировать преимущественно IgM.

Имуноглобулины. Основная масса иммуноглобулинов новорожденного при рождении представлена материнским IgG, содержание его почти полностью коррелирует с уровнем IgG в сыворотке крови матери (табл. 2). IgM содержится в пуповинной сыворотке в количестве 1/8-1/10 части от материнского уровня, т.е. в пределах 0,25-0,30 г/л сыворотки. IgA в сыворотке крови пуповины в норме не обнаруживается. IgE выявляется в крайне низких количествах, средние цифры его определения колеблются в пределах 10-100 МЕ/л. Уровень его повышен у новорожденных, предрасположенных к аллергии. Поскольку IgE не проходит через плаценту, следует считать его продуктом самостоятельного синтеза. Содержание IgD при рождении также крайне низкое или он вообще не определяется [4, 8].

IgG в сыворотке крови новорожденных – это антитела к антигенам тех микроорганизмов, с которыми мать контактировала до или во время беременности. С первых дней жизни выявляется значительный подъем уровня IgM. Содержание его становится особенно

Таблица 1
Содержание Т- и В-лимфоцитов в периферической крови в зависимости от возраста (%)

Возраст	Т-лимфоциты (CD3 ⁺)	В-лимфоциты (CD22 ⁺)	В-лимфоциты с поверхностными иммуноглобулинами:		
			G	M	A
Новорожденный:					
1-2 день	48±2,6	32±2,6	13±1,5	2,9±0,7	–
5-6 день	49±2,8	26±1,8	14±1,7	2,5±0,4	–
12-й день	56±3,0	25±2,1	10,4±1,4	3,1±0,8	–
20-й день	60±3,2	25±2,4	9±1,5	4,5±1,0	–
1 месяц	60±3,0	24±1,7	7,8±1,6	5,6±1,1	3±0,5

Таблица 2
Уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей

Возраст	Концентрация в г/л			
	IgG	IgM	IgA	IgE, МЕ/л
1 день	10±0,42	0,16±0,02	0,02±0,02	0-10
6 день	9,8±0,36	0,19±0,03	0,08±0,04	0-10
12 день	9,7±0,34	0,24±0,04	0,08±0,05	0-20
20 день	8,9±0,28	0,27±0,03	0,12±0,04	0-20
1 месяц	10±0,35	0,28±0,05	0,16±0,03	0-20
3 месяца	5,0±1,2	0,21±0,16	0,32±0,12	0-20
4-6 месяцев	5,2±1,8	0,36±0,18	0,38±0,14	0-30
7-12 месяцев	7,5±2,2	0,76±0,27	0,54±0,16	5-50
13-24 месяца	9,5±2,7	0,88±0,36	0,67±0,19	5-70
3-5 лет	11,5±2,4	0,89±0,24	1,2±0,32	20-100
6-8 лет	11,8±2,8	1,0±0,36	1,5±0,35	20-100

высоким на 2-3 неделе жизни ребенка. Уровень IgG, полученного от матери, постепенно снижается, а собственный синтез IgG – наоборот, увеличивается и достигает условного норматива взрослого человека не ранее чем к 2-м годам жизни или позже.

Иммуноглобулин А в крови появляется со 2 недели после рождения.

Еще до начала синтеза молекул IgA секреторный компонент присутствует в свободном виде, а образование полноценной молекулы секреторного sIgA происходит позднее. Недостаточность гуморального иммунитета за счет sIgA компенсируется молозивом, в котором его концентрация превышает уровень в сыворотке взрослого человека более, чем в 20 раз. Основную роль в стимуляции синтеза иммуноглобулинов играет микрофлора организма ребенка, т.е. формирование соответствующего биоценоза. Способность к антителообразованию определяется постнатальным возрастом ребенка, а не гестационным. В общем антительный ответ новорожденного характеризуется замедленным переключением синтеза антител, принадлежащих к разным классам иммуноглобулинов. Так, если у взрослых для переключения синтеза от IgM на IgG требуется в среднем 1-2 недели, то у новорожденных этот срок значительно больше – от 3 до 4-5 недель. Это связано с тем, что антителообразование протекает по первичному типу и требует также боль-

шого количества антигена. Дефициты иммуноглобулинов являются наиболее частыми причинами инфекций у детей [1, 9, 10].

Период новорожденности является иммунологически первым критическим периодом, когда в организм естественно поступает большое количество микроорганизмов, заселяющих кожу и слизистые оболочки. Дополнительно осуществляется искусственная иммунологическая интервенция во внутреннюю среду – вакцины БЦЖ, HBsAg [9, 10]. В этот период имеется ряд структурно-функциональных особенностей СИ ребенка, отличающих ее от СИ взрослого, что, очевидно, помогает ей в большинстве случаев выйти из трудной ситуации. Однако у некоторых детей уже в этот период проявляются дефициты клеточного преимущественно врожденного иммунитета (Тгд, ЕК, В-1, фагоцитоз), что приводит к развитию тяжелых вирусных и бактериальных инфекций.

У детей, родившихся от матерей с инфекционно-воспалительными аутоиммунными, аллергическими заболеваниями, имеется существенный риск развития аналогичной иммунопатологии, что обусловлено, с одной стороны, генетической предрасположенностью, с другой – контактом с инфектами, в случае инфекций.

Особенности системы иммунитета недоношенного новорожденного. Иммунологическая реактивность недоношенных детей в це-

лом характеризуется незрелостью и лабильностью. Показатели неспецифических факторов защиты (уровень пропердина, титр комплемента, содержание лизоцима и фагоцитоз) у здоровых недоношенных новорожденных ниже, чем у доношенных того же возраста. Наиболее высокие показатели обнаруживаются при исследовании фагоцитарной активности лейкоцитов и лизоцима. Фагоцитарная активность и титр комплемента зависят от степени недоношенности, состояния здоровья матери во время беременности. Чем больше недоношен ребенок, тем ниже у него показатели неспецифических факторов защиты. Имеется значительный дефицит некоторых функций фагоцитоза за счет опсопинов. Степень снижения уровня IgG у недоношенных зависит от гестационного возраста. Одновременно снижен уровень антител, полученных от матери в виде иммуноглобулинов этого класса.

Наиболее уязвимы в иммунологическом отношении дети первых 20 дней жизни, так как в этот период происходит выраженный распад иммуноглобулинов. В это же время постепенно начинается синтез иммуноглобулинов класса М, который преобладает над классами G и A. Но, несмотря на способность недоношенного ребенка синтезировать IgM и антитела, это не обеспечивает ему надежную защиту [1, 2, 3].

Средние показатели IgG у здоровых недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста: 27 недель – 3,4 г/л; 29 недель – 4,0 г/л; 30-31 неделя – 4,8 г/л; 34-35 недель – 6,9 г/л; 38-39 недель – 8,4 г/л; 40 недель – 9,5 г/л.

Более низкие показатели иммунитета отмечаются у глубоко недоношенных детей с отягощенным анамнезом и у больных с поражением ЦНС. Количественные показатели Т- и В-клеточных систем мало чем отличаются от таковых у доношенных детей, но их функциональная активность характеризуется как низкая. У недоношенных детей определяется повышенный процент малодифференцированных, «нулевых» лимфоцитов [1, 4].

Таким образом, недоношенность усугубляет физиологический дефицит некоторых факторов естественного и специфического иммунитета, что обуславливает повышенную восприимчивость к инфекциям этих детей в сравнении с доношенными детьми.

Развитие системы иммунитета детей

Созревание и дифференцировка СИ продолжается многие годы. Уровень иммуноглобулина G снижается у детей раннего возраста из-за катаболизма материнского, тогда как синтез собственного недостаточен. Поэтому у детей в возрасте 1,5-5 месяцев может быть снижен уровень IgG. Уровень его достигает низших величин у взрослых к 1,5-2 годам и продолжает увеличиваться, что обусловлено вакцинацией и ревакцинацией детей различными вакцинами. Иммунопрофилактика, наряду с защитой от инфекций, служит мощным иммуномодулирующим фактором, влияющим не только положительно, но и отрицательно на формирование системы иммунитета ребенка. Поэтому говорить о «норме» ее показателей у детей можно лишь весьма условно и с учетом вида и времени сделанных прививок. Отсюда и резкие разбросы величин норм любых показателей СИ у детей, приводимых в различных исследованиях. После первичной вакцинации преобладает синтез IgM-антител, и его уровень увеличивается, так как у детей раннего возраста их синтез медленно переключается на IgG [1, 2].

У детей первых месяцев жизни нет или мало IgA, в том числе секреторного в секретах слизистых оболочек, что компенсируется его наличием в молоке матери при грудном вскармливании. Однако его уровень достигает взрослых величин к 2-4 годам. С периода полового созревания функция тимуса начинает снижаться [1, 2, 3, 4].

Уровни субклассов IgG (табл. 6.3) достигают величин взрослых в разные возрастные периоды: IgG₁ и IgG₄ к 8 годам, IgG₃ – к 10, IgG₂ – к 12 годам. Дефицит IgG₂ и IgG₄ в раннем возрасте служит причиной повышенной чувствительности детей к гемофильной палочке, пневмококкам и менингококкам. Лишь к 7-8 годам, а нередко к 12 годам уровни иммуноглобулинов приближаются к величинам взрослых, а в 14-20 лет уровни IgG могут превышать (16,6±0,46) их стандартные величины [1, 4].

В 3-6 мес наблюдается ослабление пассивного гуморального иммунитета из-за распада IgG матери. На антигены развивается IgM-ответ, не создающий иммунологической памяти, т.е. стойкого иммунитета. Первая вакцинация против столбняка, дифтерии, кори, полиомиелита индуцирует

такой ответ и только ревакцинации обеспечивают появление IgG-антител и иммунологической памяти. Однако, если остались антитела матери, иммунный ответ на антиген вакцины может не возникнуть. В этот период повышена чувствительность к вирусам гриппа, парагриппа, аденовирусам, РС-вирусу, проявляются гуморальные генетические иммунодефициты.

Абсолютный и относительный лимфоцитоз, возникающий к месяцу и продолжающийся до 5-6 лет, возможно связан с повышенной активностью и увеличением массы тимуса, достигающей максимума к 6-ти годам. Однако количественные отношения Т- и В-лимфоцитов сохраняются на обычном уровне. В тимусе активно созревают Т-лимфоциты, имеющие ТКРβ, которые рассеиваются по Т-зависимым зонам лимфоидных органов. Лимфоузлы и лимфоидные органы (миндалины и др.) при ответе на инфекции гиперплазируются, поэтому лимфаденопатии у детей частое явление.

К 2-3 годам ребенок переносит массу прививок, вызывающих транзиторные и стойкие иммуномодуляции, полезные и вредные. В этот период возможно проявление некоторых комбинированных генетических иммунодефицитов (синдром Луи-Барр и др.). Лимфоцитоз каким-то образом предназначен компенсировать недостающие (по сравнению со взрослыми) звенья в СИ, для создания естественного и адаптивного иммунитета. Синтез IgG2 остается пониженным, структуры местного иммунитета еще формируются, повышена чувствительность к респираторным вирусным инфекциям, гемофильной палочке и другим инфектам [1, 4].

В 4-6 лет наблюдается «перекрест» между лимфоцитами и гранулоцитами, относительные и абсолютные их количества уравниваются. Уровни IgG и IgM иммуноглобулинов Т- и В-лимфоцитов и другие показатели приближаются к величинам взрослых. Однако уровень IgA может быть еще понижен. В подростковый период (девочки 12-13 лет, мальчики 14-15 лет) наблюдается относительное уменьшение массы лимфоидных органов, под влиянием половых гормонов начинается инволюция тимуса. Масса тимуса уменьшается и в зрелом возрасте, основные его структуры замещаются соединительной тканью, но остаются небольшие вероятно функционирующие ост-

ровки. Соотношение клеточного и гуморального звеньев иммунитета стабилизируется. Отмечается появление аутоиммунных, лимфопролиферативных заболеваний и хронических воспалительных процессов, отражающих как генетическую предрасположенность, так и следствие предшествующих естественных и искусственных интервенций в формировании СИ на ранних этапах.

Роль женского молока в формировании иммунитета детей

О значении материнского молока с точки зрения физиологии питания известно давно. Наряду с тем, что грудное молоко обеспечивает развитие и становление жизненно важных функций организма ребенка, оно способствует дифференцировке его системы иммунитета и защите от всего «чужого».

Кроме того, с молоком матери в организм новорожденного поступают клетки и гуморальные факторы иммунитета, что в совокупности решает адаптационные реакции и обеспечивает дифференцированные стимулы для развития системы иммунитета новорожденного ребенка [1].

В молочных железах под влиянием прогестерона, эстрогенов, пролактина и других гормонов и цитокинов формируется секреторная СИ.

В молоке содержатся лейкоциты ($1,3-1,5 \times 10^6/\text{мл}$), среди которых 10% лимфоцитов, до 85% макрофагов и нейтрофилов, имеются клетки эпителия. Среди лимфоцитов 50-75% Т-клетки и 23-25% – В-лимфоцитов с mIgA. Лимфоциты и макрофаги функционально активны. Макрофаги способны к фагоцитозу бактерий и выделяют лизоцим, лактоферрин, компоненты комплемента. Лимфоциты пролиферируют при стимуляции PPD, антигенами вирусов кори и паротита, однако слабее реагируют на ФГА и ConA, чем лимфоциты крови. Предполагается, что лимфоциты молока иногда могут индуцировать РТПХ у детей и развитие лимфом [1, 2].

Женское молоко и молоко содержит все классы иммуноглобулинов и, особенно, секреторный иммуноглобулин А, который представляет один из центральных механизмов местного иммунитета. Именно этот иммуноглобулин, полученный с молоком матери, защищает эпителий слизистой оболочки кишечника от прилипания к нему микробов, опсонировав их, что способствует их удалению

со слизью. В молоке женщин имеются антитела против широкого спектра микроорганизмов: энтеропатогенных серотипов кишечной палочки, сальмонелл, стрептококков, пневмококков, шигелл, дифтерии, столбняка и др., а также против вирусов. Доказано, что эти антитела активно функционируют в кишечнике новорожденных.

Уровень sIgA в молозиве составляет 15-40 мг/мл, но в течение нескольких дней снижается до 1 мг/мл. Концентрация IgM – 0,1 мг/мл, IgG – 0,05 мг/мл. Среди иммуноглобулинов выявляются антитела к кишечной палочке (\log_2 титра 4-6), стафилококкам, пневмококкам и другим микробам. Секреторный IgA взаимодействует со стрептококками, вирусом полиомиелита, гриппа и др. Он сохраняет активность в кишечнике детей [1, 2].

Лейкоциты и иммуноглобулины-антитела молока обеспечивают пассивный иммунитет новорожденных и детей раннего возраста, прежде всего к кишечным инфекциям. В молоке содержится много других бактерицидных факторов: лактоферрин, лизоцим, факторы комплемента и цитокины. Лейкоциты могут передавать специфические факторы и создавать *адоптивный иммунитет*, в частности, за счет фактора

переноса «наводить» сенсibilизацию к антигенам, по-видимому, путем активации лимфоцитов, имеющих соответствующие ТКР (TCR). У новорожденных детей туберкулин-положительных женщин могут быть положительными пробы на PPD, а лимфоциты пуповинной крови реагируют на него *in vitro* в реакции подавления миграции лейкоцитов [4].

Цитокины, получаемые с молоком матери, индуцируют формирование структур СИ слизистых оболочек кишечника и других, обеспечивающих местный иммунитет.

Следовательно, искусственное вскармливание по существу создает вторичный иммунодефицит у ребенка, часто проявляющийся кишечными инфекциями.

Заключение

Становление системы иммунитета у детей носит фазовый характер и зависит, как от влияния микробной экспансии слизистых оболочек и кожи, так и от интервенций в систему иммунитета в виде вакцинаций. Важным фактором является молоко матери, не только содержащее иммунитетные клеточные и гуморальные факторы, но и оказывающее обучающее влияние.

Литература

1. Новиков Д.К., Новиков П.Д. – Клиническая иммунология, ВГМУ, 2006 г., С. 532.
2. Дранник Г.Н. – Клиническая иммунология и аллергология, МИА. Москва, 2006 г.
3. Караулов А.В. (ред.) Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие. М.: Медицинское информационное агентство, 2002, С. 651.
4. Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. М.; 1996 г. С. 244.
5. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М.: Мир, 2000 г. С. 581.
6. Медуницын Н.В. Вакцинология, М., Триада-Х, 1999 г. С. 272.
7. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М., Агар, 1997 г. С. 606.
8. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: 2000 г. С. 430.
9. Paul W. E. Fundamental immunology. – Lippincott-Raven, New-York, 1999.
10. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Клигин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология, Екатеринбург. 2002 г. С. 257.
11. Семенов Б.Ф., Воробьев А.А., Егорова Н.Б. и др. Ожидаемые перспективы вакцинологии 2000 года. Фундаментальные направления молекулярной медицины. С.-Петербург, 2005 г. С.328-394.
12. Михайленко А.А., Базанов Г.А., Покровский В.И., Коченков В.И. Профилактическая иммунология, Москва, «Триада», 2004 г. С.448.