

## Dojrzewanie układu odpornościowego u dzieci

Dr hab. n.med. Iwona Malinowska  
lek. Magdalena Romiszewska

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

## Układ odpornościowy

- Odporność wrodzona – nieswoista
- Odporność nabyta – swoista
  - Odporność humoralna
  - Odporność komórkowa

## Odporność wrodzona – mechanizmy

- Bariery anatomiczne
- Fizjologiczne czynności mechaniczne
- Środowisko przewodu pokarmowego
- Czynniki humoralne
  - Składniki wydzielin (spermina, lizozym)
  - Związki o działaniu antybiotykowym (defensyny)
  - Czynniki w tkankach i płynach tkankowych (interferony, lizozym)

## Odporność wrodzona – mechanizmy c.d.

- Elementy komórkowe
  - Komórki żerne (monocyty/makrofagi, neutrofile, eozynofile)
  - Komórki NK
- Proste mechanizmy rozpoznania (białka A i D surfaktantu, MBL)
- Miejscowy odczyn zapalny (układ dopełniacza, białka ostrej fazy)
- Inne (genetyczne, hormonalne, temperatura)

## Odporność nabyta

Dwa etapy odpowiedzi:

- Faza indukcji – połączenie limfocytu z antygenem prezentowanym przez APC, proliferacja i różnicowanie w komórki efektorowe
- Faza wykonawcza – odpowiedź na antygen
  - Limfocyt B - odpowiedź humoralna
  - Limfocyty T- odpowiedź komórkowa

## Rozwój komórek układu limfatycznego

### Hematopoeza

- Pęcherzyk żółtkowy – w 3 tygodniu życia płodowego
- Wątroba
- Śledziona
- Szpik kostny – od 3 miesiąca życia płodowego
- Grasica - miejsce dojrzewania limfocytów T

## Dojrzewanie układu immunologicznego

- Linia limfoidalna
  - Limfocyty T – rozwój i różnicowanie w grasicy w pierwszych tyg. ż. płodowego
- Limfocyty B – początkowo w wątrobie ok. 8-9 Hbd, następnie w szpiku kostnym; od 17Hbd migracja do śledziony i węzłów chłonnych

## Dojrzewanie układu immunologicznego c.d.

- Linia mieloidalna – mielopoza od 6 Hbd w wątrobie płodu
  - granulocyty – po porodzie obniżona zdolność opsonizacji i fagocytozy upośledzona migracja
  - monocyty – po porodzie słabsza aktywność indukowana INF $\alpha$
- Układ dopełniacza – u noworodka ok. 50% wartości dojrzewa ok. 6 miesiąca życia

## Odrębność układu odpornościowego noworodka

## Odporność wrodzona

- Niedojrzałość anatomiczna i funkcjonalna skóry i błon śluzowych
- Niedojrzałość przewodu pokarmowego (m.in. mała szczelność nabłonka)
- Słabe odruchy kaszlu i kichania
- Zmniejszona liczba i niedojrzałość czynnościowa komórek NK
- Zmniejszona rezerwa szpikowa neutrofilów, ich mniejsza aktywność enzymatyczna i niedojrzałość funkcjonalna
- Upośledzona chemotaksja i migracja neutrofilów
- Różnica w ekspresji antygenów powierzchniowych i w gęstości receptorów
- Obniżone stężenie składowej C4, zmniejszona aktywność hemolityczna
- Obniżenie C3a i C5a – zaburzenia opsonizacji i chemotaksji

## Odporność nabyta

### Odpowiedź humoralna

- Transmisja IgG od matki – aktywny transport od końca I trym.
- Zdolność płodu do swoistej obrony humoralnej i komórkowej - wytwarzanie IgA i IgM (od 11-12Hbd)
- Wzrastająca produkcja własnych immunoglobulin w 1r.ż
- Brak skutecznego wytwarzania przeciwciał na antygeny bakterii otoczkowych/polisacharydowe do ok 2r.ż

## Produkcja immunoglobulin

- IgM – jako pierwsze produkowane przez płód, III trymestr; ok. 1r.ż. wartość zbliżona do dorosłych
- IgG – wyłącznie pochodzenia matczynego (zanikają ok. 9m-ca); najaktywniejszy transport w III trymestrze; początek produkcji po porodzie; wartość zbliżona do dorosłych ok. 7r.ż.
- IgA – synteza ok. 2-4t.ż., wartość zbliżona do dorosłych ok. 12r.ż
- Wydzielnicze IgA (S-IgA) – z pokarmem matki (siara) synteza od 4-6t.ż.

Fizjologiczna hipoimmunoglobulinemia – przełom 3 i 4 m.ż.  
zwiększona podatność na zakażenia

## Stężenie immunoglobulin w surowicy

	IgG (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgE (mg/dl)
Noworodki	1031	11	2	0-7.5
6 m-cy	427	43	28	-
12 m-cy	661	54	37	-
24 m-ce	762	58	50	137 ± 147
8 lat	923	65	124	251 ± 167
16 lat	946	59	148	330 ± 212
Dorośli	1158	99	200	200-800

## Odporność nabyta

### Odpowiedź komórkowa

- Różnice ilościowe i jakościowe w obrębie krwinek białych – zwiększenie bezwzględnej limfocytozy
  - Większy odsetek limfocytów CD4 i mniejszy CD8
  - Różnica w fenotypie limfocytów CD3 – przewaga aktywności supresorowej
  - Zaburzenie aktywacji limfocytów, upośledzenie rozpoznania antygeny
  - Zaburzenie wydzielania cytokin i czynników wzrostu przez limfocyty
- Odpowiedź zapalna i przeciwzapalna na czynniki zakaźne dobrze wykształcona u noworodków – wydaje się być skuteczna

## Fizjologiczne zróżnicowanie w liczbie i wzorze odsetkowym leukocytów

Wiek (lata)	WBC x 10 <sup>9</sup> /l	Neutrofile x 10 <sup>9</sup> /l	Limfocyty x 10 <sup>9</sup> /l	Monocyty x 10 <sup>9</sup> /l	Eozynofile x 10 <sup>9</sup> /l
1 doba ż.	5-23	1.7 - 19	1 - 11	0.1 - 3.5	0.05 - 2
1	5.6 - 17.5	1.5 - 7	2.5 - 9	0.15 - 1.3	0.06 - 0.6
2 - 5	5 - 13	1.5 - 8.5	1.5 - 5.5*	0.15 - 1.3	0.08 - 1.2
6 - 9	4 - 10	1.5 - 6	1.5 - 4	0.15 - 1.3	0.08 - 1
9 - 12	4 - 10	1.5 - 6	1.5 - 4	0.15 - 1.3	0.04 - 0.8

Liczba limfocytów sięga 8 x 10<sup>9</sup>/l u dzieci 2-letnich, 5.5 x 10<sup>9</sup>/l u dzieci 3-4-letnich i 4.5 x 10<sup>9</sup>/l u dzieci 5-letnich

## Zmiany w układzie białokrwinkowym w zależności od wieku - skrzyżowanie



## Podatność noworodków na infekcje

- Streptokoki grupy B
- Escherichia coli
- herpes simplex virus (HSV)
- cytomegalovirus (CMV)
- varicella-zoster virus (VZV)
- respiratory syncytial virus (RSV)
- Candida species