

## PARTICULARITĂȚI ALE SISTEMULUI IMUN ÎN PERIOADELE COPIĂRIEI

## THE PARTICULARITIES OF THE IMMUNE SYSTEM DURING CHILDHOOD

**Svetlana Șciuca**, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie

*Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

### Rezumat

În acest articol sunt prezentate caracteristicile sistemului imun la diferite perioade ale copilăriei, particularitățile adaptării imunității umorale și celulare la nou-născut, sugar și copil, etapele ontogenezei și dezvoltării organelor sistemului imun la diferite vârste ale copilului.

### Summary

In this article we presented the characteristics of the immune system at different periods of childhood, the particularities of the adaptation of the humoral and cellular immunity to the newborn, infant and child, the stages of ontogenesis and the development of the immune system organs at different ages of the child.

**Sistemul imun al nou-născutului** în perioada neonatală (primele 28 zile după naștere) se caracterizează prin semne de imaturitate a limfocitelor, a mecanismelor de cooperare ale populațiilor și subpopulațiilor limfocitare, imaturitate funcțională celulară cu sinteză insuficientă de imunoglobuline, dar și prin fenomene supresorii exprimate în funcționalitatea organelor sistemului imun.

**Reactivitatea antigenică a nou-născutului.** Caracteristicile antigenice ale sistemului imun la copil în perioada neonatală sunt determinate de trecerea nou-născutului din condițiile sterile intrauterine într-un anturaj format din variate structuri antigenice bacteriene, virale, micotice, majoritatea cu potențial nonpatogen, care nu provoacă instalarea unor stări patologice, maladii infecțioase. În perioada după naștere se produce însămânțarea organismului copilului cu germeni din mediul biologic. Astfel, are loc formarea biocenozei fiziologice a sistemului digestiv, care se prezintă în această perioadă printr-o stare de tranziție – catarul fiziologic al nou-născutului, ce durează câteva zile. În tractul respirator superior al nou-născutului se instalează flora bacteriană pneumotropă, proliferarea căreia este controlată de mecanismele locale de protecție antiinfecțioasă, care sunt imature și determină riscuri pentru infecții respiratorii în această perioadă a copilăriei; doar faptul, că nou-născutul contactează puține persoane adulte și copii mai mari, riscurile de infecții respiratorii nu se realizează la un nivel înalt. Din primele minute după naștere se colonizează cu microorganismele din mediul ambiant, de la persoanele care îngrijesc copilul, tegumentele lui, care deja din această perioadă protejează eficient organismul copilului de agresivitatea unor germeni. Sistemul urinar al nou-născutului de asemenea trece prin perioada de formare a biocenozei.

Procesele de colonizare ale nou-născutului, expoziția lui la microorganismele potențial patogene care provoacă maladii

infecțioase, determină extinderea memoriei imunologice și formarea imunității de durată, protejând ulterior copilul de multe infecții, în special, de cele care determină formarea anticorpilor specifici protectivi de durată. Un rol important în formarea protecției antiinfecțioase din perioada neonatală revine imunoprofilaxiei specifice prin vaccinare programată, care fortifică funcțiile sistemului imun și determină formarea anticorpilor specifici la vaccinurile administrate nou-născutului – BCG și HVB.

**Adaptarea sistemului imun celular al nou-născutului.** Adaptarea sistemului imun celular al copilului nou-născut este un proces complex cu implicarea tuturor factorilor nespecifici și specifici umorali și celulari de protecție antiinfecțioasă în condițiile vieții postnatale, care se caracterizează printr-un mediu populat de factori antigenici infecțioși variați. Stimularea masivă antigenică din perioada postnatală favorizează dezvoltarea țesuturilor limfoide ale copilului, proliferarea limfocitelor cu migrarea lor în ganglionii periferici, în special, mezenteriali, creșterea greutateii lor, dezvoltarea intensivă a centrilor germinativi din structurile limfoide. Aceste fenomene determină intensificarea proceselor de maturare a limfocitelor cu majorarea numărului de plasmocite, care sunt niște limfocite funcțional mature cu potențial de sinteză a imunoglobulinelor, anticorpilor specifici la stimulii antigenici exogeni (bacterii, virusuri). Caracteristic pentru nou-născut este o limfopoieză și imunitate celulară funcțional deficitară, deși numărul de limfocite în sângele periferic este mărit. Adaptarea hemoleucografică în perioada neonatală este determinată de încrucișarea fiziologică a formulei leucocitare la vârsta de 5-7 zile, cu majorarea treptată a numărului de limfocite, care este o reacție stresantă cu restructurări imunologice pentru o adaptare optimală a nou-născutului; limfocitoza fiziologică la copil persistă până la 5-7 ani, când se produce a doua încrucișare a

leucogramei.

Structura populațională a limfocitelor la copil în perioada neonatală este caracterizată printr-un număr exagerat de limfocite T nespecializate (80-90%), determinat de lipsa cooperării populațiilor limfocitare, prin care răspunsul imunologic la prezentarea antigenului este imatur, nu este suficient de calitativ. Capacitatea de diferențiere a limfocitelor în T-helper este redusă, fapt care generează stimularea compensatorie a sistemului macrofagal de protecție antiinfecțioasă. În cadrul mecanismelor de cooperare limfocitară la nou-născuți lipsește semnalul de interacțiune al limfocitelor T cu limfocitele B, care sunt într-o stare funcțională insuficientă și nu pot asigura organismul cu cantități optime de imunoglobuline. Imaturitatea funcțională limfocitară în perioada neonatală este cauzată de proliferarea redusă a limfocitelor T în reacțiile de blastogeneză limfocitară cu PHA, vis-a-vis de o activitate exagerată a blastogenezei spontane, dar care nu asigură eficacitatea imunității specifice.

Nou-născutul are o insuficiență a citotoxicității celulelor killer (NK).

Procesele celulare nespecifice antiinfecțioase în perioada nou-născutului se pot realiza prin activarea fagocitozei și prezentarea antigenelor, care facilitează concentrarea fagocitelor (neutrofilelor) în sectoarele de contact cu structurile antigenice, migrarea eficientă a monocitelor din măduva osoasă în sânge. Capacitatea monocitelor de a produce citokine proinflamatorii este eficientă din perioada intrauterină și nu este influențată de vârsta de gestație a nou-născutului.

#### **Adaptarea sistemului imun umoral al nou-născutului.**

Limfocitele B responsabile de imunitatea umorală la nou-născut sunt într-un număr majorat de 4-5 ori mai mare decât la adulți, iar capacitățile funcționale ale limfocitelor B sunt foarte reduse, confirmate prin reacții insuficiente la mitogenii specifici PWM, ConA, doar 20% din limfocitele B pot sintetiza imunoglobuline A, M, G. IgM constituie 6-10% din cantitatea totală a imunoglobulinelor serice, se sintetizează din perioada fetală și sunt prezente în sângele nou-născutului, dar răspunsul imun mediat de IgM nu poate asigura o protecție imună sigură, deoarece IgM este cea mai veche filogenetic și mai puțin specifică imunoglobulină, iar anticorpii IgM au un rol secundar în evoluția proceselor infecțioase. Imunitatea umorală antiinfecțioasă a nou-născutului este asigurată de anticorpii materni IgG, care penetrează bariera placentară și protejează organismul copilului de meningococi, streptococi, virusuri (poliomielita, rujeola, rujeola), germeii difteriei, tetanosului, tusei convulsive în primele 4-6 luni de viață ale copilului. Limfocitele B ale nou-născutului au capacitatea de a sintetiza imunoglobulinele de subclasele IgG<sub>1</sub> și IgG<sub>3</sub>, implicate în protecția antiinfecțioasă prin activarea sistemului complementului, dar nu produc IgG<sub>2</sub> și IgG<sub>4</sub>, cărora le aparțin anticorpii specifici pentru polizaharidele capsulare ale pneumococilor, *H. influenzae* tip B, meningococilor; IgG constituie 65-70%, iar IgA – 15% din cantitatea imunoglobulinelor serice. Izotipul de imunoglobuline IgA serice și IgA secretor este decelabil din ziua a 10-14-a de viață a nou-născutului, dar se menține la valori reduse și ulterior la sugar, copilul mic, determinând o protecție imunologică insuficientă a mucoaselor de virusuri, bacterii, toxine. Imunoglobulinele D nu sunt prezente la nou-născut, deși se depistează limfocite B cu markeri pentru IgD, care sunt atribuite categoriei de limfocite imature, dar cu rol important în formarea seriei limfocite B producătoare de IgG.

#### **Adaptarea sistemului imun nespecific de protecție**

**al nou-născutului.** Lizozimul se determină în concentrații majorate pe toată perioada neonatală precoce cu reducerea ulterioară până la valori serice normale. Lactoferina din polinucleare reflectă activitatea antibacterială a neutrofilelor și se apreciază în cantități normale la nou-născuți. Fibronectina plasmatică are proprietăți de opsonizare și la nou-născuți cu sindrom hipoxic și detresă respiratorie se determină în concentrații reduse, fapt care favorizează apariția maladiilor infecțioase. Fibronectina tisulară din țesutul conjunctiv și membranele bazale este prezentă în perioada neonatală, stimulează activitatea fagocitară a neutrofilelor și macrofagelor.

**Adaptarea sistemului celular nespecific de protecție al nou-născutului.** Sistemul fagocitar în perioada neonatală se caracterizează prin funcție de chemotaxis redusă a leucocitelor, fenomene ineficiente de migrație a leucocitelor și o sinteză insuficientă a factorilor chemotactici. Activitatea fagocitară este redusă din conținutul insuficient al opsoninelor în special, la tulpini de *E. coli* (O22/H16, O15/H7), antigene microbiene și fungi.

**Legitățile ontogenezei și dezvoltării sistemului imun la copil.** Dezvoltarea sistemului imun la copil nu este un proces linear și nu corelează în evoluția sa cu creșterea și dezvoltarea funcțională a organismului. Limfocitoza fiziologică absolută și relativă din primii ani de copilărie persistă până în vârsta școlară, perioada prepubertară, astfel că numărul de limfocite devine mai mic decât cel al neutrofilelor, în mediu, după vârsta de 6-7 ani. În această perioadă se realizează un proces fiziologic de diferențiere și maturare a diferitor linii limfocitare T și B, subpopulațiilor de limfocite T, care acumulează receptori antigenici pentru recunoașterea antigenelor heterogene, dar și a sistemului propriu HLA. Caracteristic pentru perioada aceasta este acumularea optimală a limfocitelor T cu memorie, ce determină reducerea numărului de limfocite în hemoleucogramă la vârsta de 5-7 ani, când încep să predomine neutrofilele în spectrul leucocitar. Este demonstrat, că structura morfologică a limfocitelor nu se modifică în dependență de vârsta copilului, iar fenotipul imun de asemenea este constant.

#### **Legitățile dezvoltării organelor limfoide ale copilului.**

*Timusul* – organul central al sistemului imun la copil prezintă o proliferare tisulară și majorarea dimensiunilor foarte intensivă la nou-născut și sugarul mic, timusul menține acest vector până la vârsta de 6 ani, când se începe micșorarea dimensiunilor timusului cu o involuție progresivă în perioada pubertară a copilăriei. În cadrul proceselor infecțioase, în special cu sediul în sistemul respirator, țesutul limfatic al timusului copilului proliferază intensiv cu o hiperplazie și majorarea considerabilă a dimensiunilor, care ulterior prezintă o involuție foarte lentă postinfecțioasă în cadrul episodului morbid. Aceste reacții ale sistemului imun cu o timomegalie importantă caracterizează reacția hiperergică la infecții a copilului cu o constituție limfatică și certifică o funcție imatură, perturbată a imunității; timomegalia este considerată un risc pentru moartea subită la sugar și copilul mic.

*Ganglionii limfatici* prezintă structuri limfatice periferice cu rol important în funcționalitatea sistemului imun la copil. Dimensiunile nodulilor limfatici sunt relativ majorate, iar limfadenopatia periferică este un marker al proceselor infecțioase localizate; la copiii cu constituție limfatică reacția ganglionilor limfatici este generalizată, inclusiv și în perioadele lipsei unui proces infecțios în organism. Ganglionii limfatici constituie sediul pentru microorganisme, virusuri, alți agenți infecțioși, care persistă în termene prelungite, contribuind

evoluțiilor trenante și persistente ale maladiilor cu caracter infecțios de etiologie virală (citomegalovirus, virus Epstein-Barr), parazită (toxoplasmoza), BAAR (tuberculoza).

*Splina* – organ hematopoietic, dar și de importanță marcată pentru sistemul imun; dimensiunile și masa splinei corelează cu parametrii antropometrici ai copilului la diferite etape de vârstă. Hiperplazia țesuturilor splinei se produce în infecțiile cu tropism la organele limfatice – virusuri, protozoare, micobacterii, care se instalează în acest organ, induc procese inflamatorii, dar și facilitează procesele de activare ale celulelor sistemului imun, în special, ale clusterelor limfocitare.

**Legitățile dezvoltării sistemului celular al imunității la copil.** Copilăria este marcată prin număr crescut al valorilor absolute (1000-1200/ml) și relative (65-80%) al limfocitelor T în sângele periferic, iar ponderea limfocitelor T activate constituie 20-23%. Populația de limfocite T se caracterizează prin imaturitatea funcțională a limfocitelor T și subpopulației de celulele T-helper, care se majorează lent după vârsta de 2 ani. Proprietățile funcționale imature ale limfocitelor T sunt confirmate de reacțiile de blastogeneză spontană minimale, iar reacțiile stimulate cu antigene sunt constante la toate etapele copilăriei.

Limfocitele B – numărul lor este constant la toate vârstele copilăriei și constituie 10-14% (170/ml) în hemoleucograma sângelui periferic. *Caracteristici funcționale:* imaturitate funcțională a proceselor de sinteză a anticorpilor specifici și imunoglobulinelor, care devin eficiente treptat cu maturarea organismului; la copilul mic se constată o sensibilitate majorată

a limfocitelor B la efectele celulelor T-helper.

**Legitățile dezvoltării sistemului umoral al imunității copilului.** În primele 6 luni ale sugarului se produce o reducere treptată a concentrației imunoglobulinei G în ser din contul eliminării IgG materne, care dispar complet la vârsta de 4-6 luni. Sinteza IgG proprii se inițiază la copilul de 2 luni, se majorează progresiv până la 3 ani, apoi mai lent până la 7-10 ani. Fiind cei mai specifici și eficienți, anticorpii din clasa IgG constituie o pondere cantitativă redusă la sugarul mic, iar cu vârsta concentrația lor devine majoritară și asigură protecția antiinfecțioasă de durată, perioada de semieliminare a anticorpilor IgG este de 21 de zile. Optimizarea cantitativă a subclaselor IgG se produce către perioada școlarului și adolescentului – valorile serice normale ale IgG<sub>1</sub> și IgG<sub>4</sub> sunt atinse de către copil la 8 ani, IgG<sub>3</sub> – la 10 ani, IgG<sub>2</sub> – la 12 ani. Reacțiile imune primare infecțioase la copilul sugar sunt determinate de anticorpi de clasa IgM, care nu asigură o memorie imună sigură și cu vârsta se reprofilează spre sinteza anticorpilor mai eficienți de tipul IgG. Sinteza anticorpilor de clasa IgM se începe în perioada neonatală și atinge valori comparabile cu ale adultului la vârsta de 1 an. Concentrația serică a IgA în primul an de viață este redusă și constituie 30% din nivelul seric la adulți, atinge valori normale la vârsta de 10-12 ani. Imunoglobulina A secretorie se decelează doar de la vârsta de 3 luni, concentrațiile optime în secrete se sintetizează la copiii de 2-4 ani. La sugar deficitul sIgA este compensat de IgA secretorii din laptele matern în alimentația naturală.

## Bibliografie

1. ABBAS A.K., LICHTMAN A.H. Basic immunology: function and disorders of the immune system. Philadelphia, Elsevier, 2004
2. ABBAS A.K., LICHTMAN A.H. Cellular and molecular immunology. Philadelphia, Elsevier, 2007
3. BARA C. Esențialul în imunologie. Editura ALL, București, 2009, 240 p.
4. BENJAMINI E, COICO R, SUNSHINE G. Immunology, a short course. Wiley-Liss, New York, 2000
5. CRISTEA V., COSTIN N., CRIȘAN M., OLINESCU A. Imunologie clinică. Cluj-Napoca, 2002, 495 p.
6. ROITT I. Essential Immunology. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1998
7. ZABRISKIE J.B. Essential Clinical Immunology. Cambridge, University Press, 2009, 456 p.