



Национальный
медицинский
исследовательский
центр детской
гематологии,
онкологии
и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева

Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Формирование иммунитета и становление противоинфекционной защиты у детей раннего и младшего возраста

В.М. Делягин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Василий Михайлович Делягин, delyagin-doktor@yandex.ru

Для цитирования: Делягин В.М. Формирование иммунитета и становление противоинфекционной защиты у детей раннего и младшего возраста. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (11): 32–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-11-32-36

На детей раннего и младшего возраста приходится основная доля всех инфекционных заболеваний детского и подросткового возраста. В начальном периоде становления организма формируются приобретенный иммунитет и предрасположенность к развитию аллергических и аутоиммунных заболеваний. Выход ребенка из относительно стерильных внутриутробных условий при незрелости иммунной системы, незавершенность перехода вариантов иммунного ответа из Th2 (противовоспалительный) в Th1 в условиях «антигенного водопада» требуют изменения численности иммунокомпетентных клеток и увеличения их функциональной активности. Динамика численности иммунокомпетентных клеток в процессе постнатального развития неоднозначна. Иммунное созревание определяется не только генетически (неуправляемый фактор), но и множеством внешних факторов (в той или иной степени управляемые). В статье представлены факторы внешней среды, определяющие развитие иммунитета и ответ организма на инфекцию.

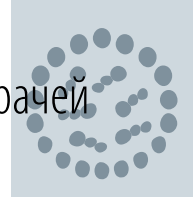
Ключевые слова: иммунитет, созревание, регулирующие внешние факторы, инфекции, защита

Введение

Показатели заболеваемости детей раннего и младшего возраста существенно выше, чем у более старших детей и подростков. Особенности развития ребенка младшего возраста определяют его дальнейшие показатели здоровья. Быстрый переход из чрезвычайно щадящих условий внутриутробного существования во внешний мир приводит к резкой активации иммунной системы. Инфекционные и другие факторы стимулируют развитие приобретенного (адаптивного) иммунитета. Но многие внешние факторы способны нарушить формирование иммунитета. Хронические воспалительные заболевания – атопия, метаболические расстройства закладываются на первых этапах постнатального развития [1, 2]. На формирование и функциональную активацию иммунокомпетентных клеток влияют тип родоразрешения, питание, образ жизни и особенно формирующаяся микробиота [3, 4]. Знание механизмов и условий формирования иммунитета позволяет своевременно проводить научно обоснованные профилактические мероприятия.

Начало формирования иммунитета

Формирование иммунитета у плода и новорожденного начинается на самых ранних этапах внутриутробного развития. Первые иммунокомпетентные клетки (моноциты-макрофаги) обнаруживаются уже на первом месяце первого триместра беременности [5]. С восьмой недели появляются нейтрофилы и естественные клетки-киллеры (NK). Их пиковые концентрации отмечаются к моменту рождения. С восьмой недели появляются редкие предшественники – В- и Т-клетки. Наивные Т-клетки (NT) регистрируются с 12-й недели. Они представлены в основном популяцией gd⁺-Т-клеток, которые с 32-й недели в подавляющем большинстве замещаются альфа/бета-Т-клетками. На 12-й неделе появляются незрелые В-клетки. Первые зрелые фетальные В1-клетки обнаруживаются с 14-й недели. Таким образом, первые клетки врожденного и адаптивного иммунитета появляются очень рано, но их эффекторные свойства на протяжении всего внутриутробного периода выражены очень слабо [6, 7]. Вполне вероятно, что это условие толерантности к антигенам матери и соответственно условие вынашивания плода. Одновременно печень



плода в больших количествах синтезирует альфа-фетопротеин, обладающий свойствами иммуносупрессии и предохраняющий мать и плод от аутоиммунной реакции «трансплантат против хозяина». Иммунная система плода по своей природе толерантна (избегание воспалительной реакции). Фетальные CD4⁺-Т-клетки плода при стимуляции дифференцируются в регуляторные Т-клетки (T_{reg}), обеспечивая толерантность к аутоантигенам плода и чужеродным материнским антигенам. Индукция Т-хелперных клеток 1-го типа (Th1) – провоспалительных клеток менее чувствительная и слабая по сравнению со взрослыми. Таким образом, успешное вынашивание беременности зависит от тонкого баланса между двумя противоположными иммунологическими силами: полуаллогенный плод учится переносить как собственные, так и материнские антигены (толерантность) и одновременно развивает защитный иммунитет при подготовке к рождению. Это критическое окно иммунного развития объединяет пренатальную иммунную толерантность с необходимостью постнатальной защиты окружающей среды, что делает ребенка в неонатальном периоде более уязвимым к заражению [8]. Этапы количественного и качественного развития иммунокомпетентных клеток у плода и ребенка представлены в таблице [5].

Как видно из таблицы, динамика численности и активности иммунокомпетентных клеток по достижении оптимума может варьироваться, что частично объясняет феномен так называемых часто болею-

щих детей. Возникает закономерный вопрос: чем обусловлен такой разброс срока достижения оптимума численности и активности иммунокомпетентных клеток – генетическим факторами, влиянием внешней среды или вариабельной комбинацией intrinsic и extrinsic факторов?

Иммунитет новорожденного – производное иммунной системы плода. Способность выраженного иммунного ответа не сформирована. Но уже внутриутробно заложены системы эффективного ответа. В частности, вакцина BCG индуцирует эффективный Th1-ответ, сравнимый с ответом клеток взрослого человека. Поэтому и ранняя вакцинация от туберкулеза оказывается эффективной и предупреждает не только инфекцию, но и атопию [9]. То есть за счет общих механизмов несовершенная противoinфекционная защита предрасполагает к аллергии, что объясняет феномен часто болеющих детей. В эксперименте в первые дни постнатального периода дендритические клетки в легких новорожденных мышей продемонстрировали способность к высокой экспрессии клеточных маркеров активации, включая ICOSL (лиганд-индуцибельный коstimулятор Т-клеток) и PD-L1 (программированный лиганд смерти 1), и чрезвычайную эффективность при захвате и процессинге антигенов. Это свидетельствует о биологической целесообразности топики и активности иммунных реакций: легкие как орган, подвергающийся атаке антигенов с момента первого вдоха, не только

Этапы количественного и качественного развития иммунокомпетентных клеток у плода и ребенка [5]

Клетки	Динамика численности и функциональной активности	Достижения оптимальной активности
Моноциты/макрофаги	С 1-го месяца внутриутробного развития. Численность увеличивается до 2–3 лет. Активность начинает увеличиваться с 8 месяцев	Активность достигает оптимума в 7–8 лет
Нейтрофилы	Обнаруживаются с 2–2,5 месяца. Численность резко увеличивается с 3-го триместра, максимально к рождению и в первые дни неонатального периода, быстро падает после рождения, медленно – до 4–5-го года жизни. Активность начинает увеличиваться с 7–8 месяцев	Оптимум активности в 6–12 лет
НК-клетки	Обнаруживаются с 2–2,5 месяца. Начала увеличения численности приблизительно 5 месяцев внутриутробной жизни, максимум – к рождению. Снижение до нормативов взрослого к 2–3-му году. Активность увеличивается с 7–8 месяцев	Оптимум функциональной активности к 4–5 годам
CD8 ⁺ , CD4 ⁺ -клетки	Появляются в конце 1-го триместра. Численность постепенно увеличивается с 5 месяцев, максимум – в 2–3 года, к 4–5 годам уменьшается до нормативов взрослого. Активность увеличивается с 8 месяцев	Оптимум активности достигается к 3–5 годам
В-клетки	Появляются в конце 1-го триместра. Динамика численности соответствует таковой CD8 ⁺ , CD4 ⁺	Активность продолжает нарастать и после рождения, достигая оптимума к 4–5 годам
Th2, T _{reg}	Появляются в 1-м триместре. Численность и активность начинают снижаться с 8 (T _{reg}) и 9 месяцев (Th2)	Нормативы взрослого по численности и активности достигаются к 2–4 годам жизни
Th1	Появляются в 1-м триместре. Численность и активность Th1-клеток начинает увеличиваться с 8 месяцев внутриутробной жизни. Перекрест по этим показателям с Th2 и T _{reg} на 5–7-м месяце внеутробной жизни	Оптимум численности и активности к 2–4 годам жизни



сами защищены, но и защищают макроорганизм. Таким образом, иммунокомпетентные клетки новорожденного нельзя назвать абсолютно незрелыми, хотя различия с иммунокомпетентными клетками взрослых имеются. В частности, зрелые В-клетки и лимфоидные структуры необходимы для взаимодействия с Th, что обуславливает иммунный ответ. Функционально незрелые В-клетки ребенка раннего и младшего возраста не способны к такому взаимодействию. Как следствие – затрудняется выработка антител, отмечается длительный ответ на введение вакцины [10]. В качестве фактора, оптимизирующего функциональное созревание В-клеток, может выступить своевременная микробная колонизация. Экспериментально доказано, что способность синтезировать иммуноглобулин (Ig) E определяется микробной колонизацией в раннем возрасте. Скудость микробного пейзажа в раннем возрасте у старших детей и взрослых приводит к гиперпродукции IgE В-клетками [11]. Реактивность адаптивной иммунной системы взрослых объясняется особенностями созревания адаптивной системы младенца.

Высокая способность CD4⁺-Т-клеток плода дифференцироваться в клетки T_{reg} и их смещение к иммунитету Th2 (предотвращение воспалительной реакции) сохраняются и в неонатальном периоде. Это делает новорожденного и ребенка раннего возраста восприимчивым к инфекциям. Т-клетки плода не способны в достаточной степени синтезировать интерферон (ИФН) гамма [12, 13], необходимый для эффективного противоинфекционного ответа. Одновременно переход иммунного ответа Th2 в Th1 тормозит курение матери, что также создает условия для повторных инфекций и склонности к аллергии. После рождения происходит резкий подъем гранулопоэза с физиологическим нейтрофилезом. Это приспособительная реакция в ответ на стремительно возросший контакт ребенка с микробами и вирусами. Но функциональная активность нейтрофилов младенца (хемотаксис, фагоцитарная способность) по сравнению со взрослыми снижена. Снижена и цитотоксическая активность неонатальных NK-клеток, что обусловлено цитокиновой средой новорожденного [14].

Факторы, влияющие на развитие иммунитета

Среда внутри матки традиционно считается стерильной, хотя плацента содержит собственную микробиоту [15], то есть в утробе матери имеет место микробное влияние на плод. Между матерью и плодом происходит постоянное взаимодействие. На плод и постнатальное развитие влияют хронические заболевания матери и многие другие факторы: нарушения питания, стресс, инфекция, курение, употребление алкоголя, прием лекарственных препаратов, контакт с животными и растениями, родоразрешение путем кесарева сечения, микробиота, характер вскармливания ребенка и его контакты с животными и растениями. В частности, курение не только

вызывает задержку в созревании легких плода, но и провоцирует развитие врожденных пороков сердца, диабета 1-го типа, хронических воспалительных заболеваний, сокращение популяций клеток T_{reg} [16]. Питание и стресс матери определяют развитие плода. Дефицит белка, витаминов и минералов сопровождается нарушением функции Т-клеток, снижением активности В-клеток и дефицитом IgG, преждевременными родами и дефицитом витаминов и минералов у ребенка [17]. Недостаток витамина А тормозит дифференцировку лимфоидной ткани. Витамин D усиливает подавляющую способность клеток T_{reg}, снижая иммунитет Th1. Переедание и ожирение матери – фактор риска ожирения, атопии, воспалительных и метаболических заболеваний у потомства. В эксперименте доказано, что у потомства ожиревших самок количество лимфоцитов и антигенспецифических антител снижено [18, 19]. Страх и тревога матери приводят к нарушению пролиферации и функции лимфоцитов, снижению цитотоксичности NK-клеток, слабым реакциям адаптивного иммунитета. В некоторой степени иммуносупрессия у потомства обусловлена глюкокортикоидами (гормонами стресса), передаваемыми плоду через плаценту.

Факторы окружающей среды, способствующие постнатальному созреванию иммунитета, через баланс генетических и внешних факторов регулируют соотношение иммунотолерантности и иммунной активации. Естественные вагинальные роды в противоположность родоразрешению с помощью операции кесарева сечения за счет стресса с выбросом катехоламинов, кортизола и дофамина увеличивают хемотаксис нейтрофилов, задерживают их апоптоз, повышают реактивность к липополисахаридам, входящим в состав микробных клеток. В результате повышается микробицидная активность нейтрофилов. Одновременно увеличиваются количество моноцитов и экспрессия ими Толл-подобных рецепторов 2 и 4, что еще больше способствует противоинфекционной защите [20, 21]. Увеличение численности NK-клеток обеспечивает еще один механизм защиты первой линии от неонатальных инфекций. То есть вагинальные роды готовят новорожденного к непосредственному риску заражения.

Грудное молоко не только немедленно защищает от инфекции, но также влияет на созревание иммунитета у новорожденного. С грудным молоком от матери ребенку передаются макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты, которые напрямую участвуют в иммунных реакциях защиты и влияют на фенотип неонатальных иммунных клеток, особенно В- и Т-клеток. Помимо иммунокомпетентных клеток с грудным молоком передаются иммунологически активные вещества: гормоны (например, эстроген и прогестерон), факторы роста (в частности, эпидермальный фактор роста и инсулиноподобный фактор роста), множество цитокинов. Основной цитокин, содержащийся в грудном молоке, ИЛ-10 вырабатывается преимущественно эпителиальными



ми клетками молочной железы и является мощным противовоспалительным соединением, обеспечивая толерантность к пищевым аллергенам [22, 23]. Это противовоспалительная активность поддерживается содержащимися в грудном молоке лактоферринами, короткоцепочечными жирными кислотами и длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами. Еще один компонент грудного молока – олигосахариды (ОПС). Они обладают иммуномодулирующим эффектом, способствуя синтезу ИФН-гамма в Т-клетках пуповинной крови и ослабляя реакции Th2-типа [24]. ОПС действуют как противовоспалительные молекулы, ингибируя образование комплексов «тромбоциты – нейтрофилы», высокоактивных форм нейтрофилов, готовых к адгезии, фагоцитозу и немедленному производству перекисей [25]. ОПС предотвращают адгезию возбудителей к эпителию кишечника, блокируя взаимодействие патогенных бактерий с их различными партнерами. ОПС считаются пребиотиками, способствуют росту кишечных бифидобактерий у младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Более того, грудное молоко имеет собственную микробиоту [26], которая переносится в ребенка и участвует в созревании иммунной системы путем формирования микробиоты кишечника.

Влияние раннего применения антибиотиков изучено не полностью. Известно, что они изменяют состав микробиоты, влияя на число и функцию иммунных клеток. В частности, макролиды оказывают противовоспалительное действие, подавляя выработку провоспалительных цитокинов [27, 28], нарушая рекрутинг нейтрофилов, активацию и изменение функции дендритных клеток [29]. Таким образом, отдельные подклассы антибиотиков характеризуются иммуномодулирующим эффектом, который при их неоднократном или длительном применении отражается на созревании иммунной системы новорожденного. Микробиота – регулятор иммунной функции. Все указанные выше факторы влияют на микробио-

ту. Вагинальные роды способствуют колонизации *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* с относительным дефицитом типичных деградаторов сложных углеводов типа *Clostridia* и создают более разнообразную микробиоту по сравнению с детьми, рожденными в результате кесарева сечения [11]. Грудное молоко – источник бактерий, колонизирующих кишечник. Наиболее распространенными из них являются бифидо- и лактобактерии. Микробный состав меняется при переходе на плотную пищу [30]. Микробная колонизация в раннем возрасте определяет иммунный фенотип. Микробы колонизации раннего возраста имеют решающее значение для индукции клеток T_{reg} в легких и развития толерантности к аэроаллергенам в старшем возрасте. Лечение антибиотиками в первые три недели жизни связано со снижением микробного разнообразия в это время и увеличением аллергических реакций дыхательных путей во взрослом возрасте. В эксперименте на животных показано, что отсутствие микробиоты в раннем возрасте приводит к накоплению инвариантных естественных Т-киллеров, что повышает вероятность развития астмы и воспалительных заболеваний кишечника [31].

Таким образом, сроки формирования и состав микробиоты существенно влияют на процесс формирования иммунитета в периоде новорожденности и определяют особенности иммунитета на протяжении всей жизни.

Заключение

Ранний период жизни считается решающим в становлении иммунной функции и противoinфекционной защиты, определяет показатели здоровья и вероятность развития болезней в дальнейшей жизни. Микробное воздействие в первые две недели жизни имеет решающее значение. Подобное воздействие в более позднем возрасте не может полностью восстановить иммунную систему. Дальнейшие исследования позволят разработать рациональные стратегии профилактики. ☺

Литература

1. Auti M., Mosayebi Z., Rosychik R., et al. Association between perinatal risk factors and development of type 1 diabetes in children. *J. Compr. Ped.* 2020; 11 (2): e82902.
2. Moore L., Serrano-Lomelin J., Rosychuk R., et al. Perinatal and early life factors and asthma control among preschoolers: a population-based retrospective cohort study. *BMJ Open Respir. Res.* 2023; 10: e001928.
3. Munasir Z., Khoe L. Immune development of children born from Caesarean section. *World Nutr. J.* 2020; 4 (S2).
4. Arildsen A., Zachariassen L., Krych L., et al. Delayed gut colonization shapes future allergic responses in a murine model of atopic dermatitis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 650621.
5. Gollwitzer E., Marsland B. Impact of early-life exposures on immune maturation and susceptibility to disease. *Trends Immunol.* 2015; 36 (11): 684–696.
6. Pahwa H., Sharan K. Food and nutrition as modifiers of the immune system: a mechanistic overview. *Trends Food Sci. Technol.* 2022; 123: 393–403.
7. Park J.-E., Jardin L., Gottes B., et al. Prenatal development of human immunity. *Science.* 2020; 368 (6491): 600–603.
8. Rackaityte E., Halkias J. Mechanisms of fetal T cell tolerance and immune regulation. *Front. Immunol.* 2020; 11: 588.
9. Pittet L., Thostesen L., Aaby P., et al. Neonatal bacillus Calmette-Guérin vaccination to prevent early-life eczema: a systematic review and meta-analysis. *Dermatitis.* 2022; 33 (6S): S3–S16.
10. Semmes E., Chen J.-L., Goswami R., et al. Understanding early-life adaptive immunity to guide interventions for pediatric health. *Front. Immunol.* 2020; 11: 595297.



11. Slack E, Bokulich N. Microbiomes in Neverland. *Cell Host Microbe*. 2023; 31 (4): 461–463.
12. Wilson C., Westall J., Johnston L., et al. Decreased production of interferon-gamma by human neonatal cells. Intrinsic and regulatory deficiencies. *J. Clin. Invest.* 1986; 77 (3): 860–867.
13. Charrier E., Dardar R., Michaud A., et al. Neonatal immunology and cord blood transplantation. *Med. Sci. (Paris)*. 2007; 23 (11): 975–979.
14. Guilmot A., Hermann E., Braud V., et al. Natural killer cell responses to infections in early life. *J. Innate Immun.* 2011; 3 (3): 280–288.
15. Panzer J., Romero R., Greenberg J. Is there a placental microbiota? A critical review and re-analysis of published placental microbiota datasets. *BMC Microbiol.* 2023; 23: 76.
16. Sheung P., Zhi-Wei L., Zelikoff J. Prenatal exposure to cigarette smoke alters later-life antitumor Cytotoxic T-Lymphocyte (CTL) activity via possible changes in T-Regulatory Cells. *J. Toxicol. Environ. Health A*. 2013; 76 (19): 1096–1110.
17. Oh C., Keats E., Bhutta Z. Vitamin and mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health and development outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020; 12 (2): 491.
18. Drake A., Reynolds R. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reproduction*. 2010; 140 (3): 387–398.
19. Kereliuk S., Dolinsky V. Recent experimental studies of maternal obesity, diabetes during pregnancy and the developmental origins of cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (8): 4467.
20. Shen C.M., Lin S.C., Niu D.M., Kou Y.R. Labour increases the surface expression of two Toll-like receptors in the cord blood monocytes of healthy term newborns. *Acta Paediatr.* 2009; 98 (6): 959–962.
21. Anderson J., Bender G., Thang C. TLR responses in preterm and term infant cord blood mononuclear cells. *Pathogens*. 2023; 12 (4): 596.
22. Hosea Blewett H.J., Cicalo M.C., Holland C.D., Field C.J. The immunological components of human milk. *Adv. Food Nutr. Res.* 2008; 54: 45–80.
23. Goldman A., Chheda S. The immune system in human milk: a historic perspective. *Ann. Nutr. Metab.* 2021; 77 (4): 189–196.
24. Zuurveld M., Witzenburg N., Garssen J., et al. Immunomodulation by human milk oligosaccharides: the potential role in prevention of allergic diseases. *Front. Immunol.* 2020; 11: 801.
25. Bode L., Rudloff S., Kunz C., et al. Human milk oligosaccharides reduce platelet-neutrophil complex formation leading to a decrease in neutrophil beta 2 integrin expression. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 76 (4): 820–826.
26. Lundgren S., Madan J., Karagas M., et al. Human milk-associated bacterial communities associate with the infant gut microbiome over the first year of life. *Front. Microbiol.* 2023; 14: 1164553.
27. Culic O., Erakovic V., Panham M. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 429 (1–3): 209–229.
28. Pollock J., Chalmers J. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2021; 71: 102095.
29. Ishida Y., Abe Y., Harabuchi Y. Effects of macrolides on antigen presentation and cytokine production by dendritic cells and T lymphocytes. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2007; 71 (2): 297–305.
30. Homann C.M., Rossel C., Dizzel S., et al. Infants' first solid foods: impact on gut microbiota development in two intercontinental cohorts. *Nutrients*. 2021; 13 (8): 2639.
31. Olszak T., An D., Zeissig S. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science*. 2012; 336 (6080): 489–493.

Maturation of Immunity and Formation of Anti-Infection Protection in Infants and Toddlers

V.M. Delyagin, PhD, Prof.

Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Vasily M. Delyagin, delyagin-doktor@yandex.ru

Infants and toddlers account for the bulk of all infectious diseases of childhood and adolescence. In the initial period of formation of the body, acquired immunity is formed and the likelihood of developing allergic and autoimmune diseases is formed. The emergence of a child from relatively sterile intrauterine conditions of existence with an immature immune system, the incomplete transition of immune response options from Th2 (anti-inflammatory) to Th2 under conditions of an 'antigenic waterfall' require a change in the number of immunocompetent cells and an increase in their functional activity. The dynamics of the number of immunocompetent cells during postnatal development is ambiguous. Immune maturation is determined not only genetically (a factor uncontrollable by us), but also by many external factors (factors more or less controllable). The article presents environmental factors that determine the development of immunity and the body's response to infection.

Keywords: *immunity, maturation, regulatory extrinsic factors, infections, protection*