

IMUNITA, TEHOTENSTVO A PLOD

Hana Kayserová

OKIA, FNŠP Bratislava, pracovisko Podunajské Biskupice

Fyziologické tehotenstvo, ktoré je ukončené pôrodom zdravého novorodenca, je podmienené vzájomnou súhrou neuroendokrinnnej sústavy a imunitného systému a je charakterizované výraznými adaptačnými zmenami v organizme matky zo strany všetkých orgánových systémov. Plod, ako imunologicky cudzie tkanivo v tele matky, je chránený pred rejekciou mnohými mechanizmami: vzájomným vplyvom hormónov, imunokompetentných buniek, cytokínov.

Kľúčové slová: imunitný systém, endokrinný systém, imunologicky privilegované orgány, HLA systém, NK bunky, cytokíny.

Kľúčové slová MeSH: gravidita – imunológia; fétus – imunológia; systém imunitný; systém endokrinný; komplex histokompatibilný hlavný; antigény HLA; bunky NK; cytokíny.

PREGNANCY, FETUS AND IMUNITY

Pregnancy is a unique event in which a genetically and immunologic ally foreign foetus usually survives to full term without apparent rejection by the mother immune system. Several mechanisms have been discovered: role of hormones; fetal factors such as trophoblast cell properties and altered MHC expression; maternal factors such as specialized natural killer cells and shifting of the T-helper cell cytokine profile from type 1 to type 2.

Key words: immune system, hormonal system, MHC (Major Histocompatibility Complex), NK (Natural Killer) cells, cytokines.

Key words MeSH: pregnancy – immunology; fetus – immunology; immune system; endocrine system; major histocompatibility complex; HLA antigens; killer cells, natural; cytokines.

Via pract., 2006, roč. 3 (3): 129–132

Imunitný systém (IS) je zodpovedný za úspešný priebeh tehotenstva na viacerých úrovniach. Zárodočné tkanivá sa považujú za **imunologicky privilegované miesta**, kde za fyziologických okolností nedochádza k imunologickej reakcii. Porucha imunitnej tolerancie môže viesť k narušeniu reprodukčných schopností muža i ženy. **U žien** sa môžu vyskytnúť imunitné fenomény s tvorbou protilátok proti spermiami určitého muža, čo sa môže prejavíť neschopnosťou otehotnieť, ale i celkovou anafylaktickou reakciou po nechránenom sexuálnom styku. Tvorba autoprotilátok proti niektorým štruktúram vyvíjajúceho sa plodu, napr. trofoblastu; prítomnosť antifosfolipidových protilátok vedie k spontánnym potratom, neschopnosti donosiť zdravé dieťa. Autoprotilátky proti spermiami sa **u muža** vytvárajú následkom porušenej krvno-testikulárnej bariéry v dôsledku poranenia, chirurgického zákroku (vazektómia), chronickej urogenitálnej infekcie. Dôsledkom môže byť mužská neplodnosť.

Z komplexu regulačných a efektorových účinkov imunitného systému je potrebné zdôrazniť fakt, že imunitný systém matky sa musí naučiť tolerovať vyvíjajúce sa embryo, ktoré je z pohľadu IS matky semiallograft. Plod nesie molekuly hlavného histokompatibilného systému (HLA), ktoré sú kódované otcovským haplotypom. HLA systém tvoria molekuly zodpovedné za aktiváciu imunokompetentných buniek v imunitných reakciách. V jedinečnom mikroprostredí reprodukčných orgánov ženy sa odohrávajú imunitné, cytokínmi sprostredkované zmeny, ktoré sú potrebné pre vývoj ovariálnych folikulov, dozretie a oplodnenie vajíčka, jeho nidáciu v zmenenom endometriu, rast a diferenciaciu trofoblastu. Aj ter-

minálne obdobie tehotenstva a pôrod charakterizujú zmeny imunitných mechanizmov. Mikroprostredie, v ktorom dochádza k vývoju plodu, je dôležité aj pre ontogenetický vývoj imunitnej reaktivity jedinca. Tá môže byť ovplyvnená infekčnými podnetmi, ochorením a liečbou budúcej matky, expozíciou faktorov vonkajšieho prostredia (exhaláty, alergény).

Faktory imunity zohrávajú dôležitú funkciu už **prekonceptčne**. Sliznica ženských reprodukčných orgánov je súčasťou jednotného imunitného slizničného systému organizmu (MALT – *Mucosa Associated Lymphoid Tissue*), preto sa aj v tejto oblasti môžu prejavíť poruchy funkcie imunitného systému. Systémová antibiotická terapia má často za dôsledok zmenu bakteriálnej mikroflóry, zníženie až vymiznutie prirodzenej vaginálnej laktobacilovej kolonizácie. Následkom sú zápalové ochorenia vonkajších rodidiel spôsobené najmä mykotickými organizmami, čím sa menia vlastnosti imunologickej bariéry. Napriek opakovanej expozícii reprodukčných orgánov ženy cudzorodým HLA antigénom spermie nedochádza za fyziologických okolností k imunitnej reakcii, ktorá by interferovala s rozmnožovaním. V prípade chronických infekcií urogenitálneho traktu sa u žien častejšie vytvárajú protilátky proti spermiami. Ak sú protilátky typu IgG naviazané na hlavičku spermie, výrazne sa obmedzí jej schopnosť preniknúť hlienom krčku maternice. Aktivácia komplementového systému IgG protilátkami vedie k ich cytotoxickému poškodeniu. Naviazané protilátky negatívne ovplyvňujú aj morfológické zmeny povrchu hlavičky spermie potrebné na prienik do vajíčka a oplodnenie. Imunitný systém sa v tomto prípade negatívne uplatňuje v reprodukčných schopnostiach partnerov.

Cytokíny seminálnej tekutiny, najmä TGF (transformujúci rastový faktor) tlmia imunitnú odpoveď v reprodukčných orgánoch ženy a stimulujú epitelové bunky maternice k produkcii niektorých cytokínov, najmä GM-CSF (faktor stimuláci kolóny granulocytov a makrofágov) a IL-6. GM-CSF indukuje TH2 lymfocytovú odpoveď potrebnú pre udržanie tehotenstva a potláča cytotoxickú aktivitu TH1 podtypu pomocných lymfocytov-T.

Na pochopenie úlohy **IS v tehotenstve** je potrebné pripomenúť aj niektoré základné údaje o fyziologických zmenách v endometriu a o stavbe **hemochoriálnej placenty**. V postovulačnej fáze menštruačného cyklu sa endometrium účinkom zvýšenej hladiny progesterónu mení na deciduálne tkanivo. **Decidua** je materské tkanivo s významnou štruktúrálnou, nutričnou a imunologickou funkciou. Je charakterizované výraznou infiltráciou leukocytmi (tzv. endometriálne granulocyty) a funkčne jedinečnými lymfocytmi, ktoré majú schopnosť tmiť imunitnú reakciu, pôsobia cytotoxicky, stimulujú rast niektorých buniek. Asi 70 % leukocytov tvoria **špecifické NK bunky** (prirodzené „zabíjače“), ktoré exprimujú molekulu CD56 (nie však CD16, ktorá je charakteristická pre NK bunky v krvi). Podiel T lymfocytov je asi 1/10 množstva periférnej krvi, prevažuje podtyp TH2 s aktivačnými receptormi. B lymfocyty nie sú v decidue zastúpené.

Infiltrácia **NK bunkami** je súčasťou cyklických zmien endometria a regulujú ju pohlavné hormóny (progesterón, prolaktín a cytokín IL-15, ktorý tvorí tkanivo decidua). NK bunky v sekrečnej a postovulačnej fáze menštruačného cyklu proliferujú a menia tvar z malých na veľké granularné lymfo-

cyty. Približne dva dni pred začiatkom menštruácie, keď dochádza ku zníženiu hladiny progesterónu v krvi z dôvodov involúcie žltého telieska, NK bunky v maternici odumierajú. Ak dôjde k oplodneniu vajíčka, NK bunky vytvoria okolo trofoblastu infiltrát a až v druhej polovici tehotenstva začína ich počet klesať v súvislosti s ukončením stavby placenty. Ich funkcia nie je dostatočne preskúmaná. Produkujú cytokíny (VEGF – Vaskulárny endotelový rastový faktor), ktoré regulujú invazívne vlastnosti trofoblastu na optimálnu úroveň. Bunky trofoblastu embrya erodujú arteriálne štruktúry steny maternice za účelom zabezpečiť dostatočné zásobovanie plodu kyslíkom a živinami z krvného obehu matky. Nevyvážená aktivita medzi matkou a plodom vedie k imunitnej odpovedi proti bunkám embrya a potratu, resp. závažnému poškodeniu materského tkaniva. Bunky syncytiotrofoblastu, ktoré sú v priamom kontakte s krvou matky (vilózný trofoblast), nemajú (neexprimujú) na svojom povrchu antigény hlavného histokompatibilného systému (HLA I. triedy A a B). Bunky tzv. extravilózneho trofoblastu, ktorý je v kontakte s deciduou majú na povrchu ochranné molekuly HLA E a G, ktoré sa viažu na inhibičné molekuly NK buniek (KIR – „zabíjače“ inhibujúce receptory), čím bránia cytotoxickému účinku decíduálneho tkaniva maternice. Neprítomnosť molekúl HLA I. triedy A, B, C na bunkách placenty, ktoré sú v kontakte s materským tkanivom, je mimoriadne dôležitá pre zachovanie imunitnej tolerancie voči plodu. Cytotoxické T lymfocyty reagujú s antigénnymi štruktúrami práve v spojení s HLA I. triedy. NK aktivitu tlmiť HLA-G molekuly, ktorých počet sa výrazne znižuje ku koncu tehotenstva. Trofoblast je chránený aj pred cytotoxickým pôsobením prirodzenej humorálnej zložky imunity – komplementu.

Choriogonadotropný hormón (hCG), produkovaný trofoblastom, bráni zaniknutiu žltého telieska vo vaječníkoch a mení ho na teliesko gravidných, a tým udržiava naďalej vysokú hladinu progesterónu v krvi matky, potrebnú na zachovanie tehotenstva. Progesterón je hormón, ktorý sa uvoľňuje zo žltého telieska po ovulácii, pripravuje sliznicu maternice pre prijatie a vývoj oplodneného vajíčka tým, že mení endometrium z proliferujúcej do sekrečnej fázy. Imunomodulačný účinok progesterónu na T lymfocyty sa prejavuje v polarizácii smerom ku **podtypu TH2**. V decíduálnom tkanive sa preto vo včasných štádiách tehotenstva výrazne znižuje aktivita TH1 lymfocytov a tvorba IFN- γ ; zvyšuje sa počet a aktivita TH2. Prispieva k tomu aj lokálna produkcia cytokínov IL-4, IL-10 a G-CSF (faktor stimulujúci tvorbu granulocytov v kostnej dreni) trofoblastom. Cytokíny produkované TH1 lymfocytmi (IFN- γ , TNF- β , TNF- α) vykazujú embryotoxickú aktivitu tým, že poškodzujú endotel cievneho zásobenia v dôsledku vaskulár-

Tabuľka 1. Zmeny parametrov imunitného systému v krvi matky a v sliznici maternice v priebehu tehotenstva.

KRV MATKY				
Granulocyty	Monocyty	NK bunky	Proteíny akútnej fázy	
<ul style="list-style-type: none"> ↑ počet ↑ expresia adhezívnych molekúl ↑ fagocytárna aktivita ↑ oxidačné vzplanutie ↑ O₂ nezávislé cídne mechanizmy 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ počet ↑ expresia adhezívnych molekúl ↑ fagocytárna aktivita ↑ tvorba TNFα, IL-12, MCP-1, neopterinu 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ počet ↓ cytotoxicita ↓ tvorba IFNα 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ albumín ↑ α_1-antitrypsín ↑ fibrinogén ↑ faktory F VII, F VIII, F X ↑ zložky komplementu 	
MATERNICA				
Granulocyty Monocyty	B lymfocyty	T lymfocyty	NK bunky	Cytokínové mikroprostredie
<ul style="list-style-type: none"> ↓ počet ↓ aktivita 	chýbajú	Prevažuje podtyp TH2	<ul style="list-style-type: none"> Prevažujú ↑ GM-CSF ↑ MIP-1α ↑ CSF-1 	<ul style="list-style-type: none"> IL-4, IL-6, IL-10 M-CSF, GM-CSF, G-CSF, LIF progesteron

nej remodelácie (najmä účinkom IFN- γ), dochádza k prokoagulačným aktivitám, trombóze a ischemii plodu. Lymfocyty žien s opakovanými spontánnymi potratmi patriť k TH1 subpopulácii. Ich počet je vyšší aj pri tzv. antifosfolipidovom syndróme, ktorý je podkladom opakovaných potratov, retardácie rastu plodu a predčasných pôrodov. Prítomnosť autoprottilátok proti rôznym fosfolipidom je príčinou hyperkoagulačného stavu v dôsledku zvýšenej aktivity trombocytov, tvorby prokoagulačných cytokínov (tromboxán A) s vazokonstrikčným účinkom, poruche funkcie prirodzených regulátorov a inhibítorov koagulácie (anexíny). Dochádza k mnohopočetným placentárnym trombózam a utero-placentárnej nedostatočnosti. Aktivitu TH1 aj NK tlmiť regulačná molekula, tzv. PIBF (Progesteronom indukovaný blokujúci faktor) tvorený lymfocytmi. V decidue sú prítomné aj tzv. regulačné Treg lymfocyty s fenotypom CD4+CD25+, ktorých počet postupne narastá s vrcholom v druhom trimestri a klesá po pôrode a sú potrebné pri udržiavaní tolerancie. Dominancia TH2 je dôležitá pre úspešný priebeh tehotenstva. Cytokíny produkované TH2 lymfocytmi (IL-4, IL-10, TGF- β) potláčajú cytotoxicitu TH1 a aktivitu NK buniek znižovaním expresie receptoru pre IL-2 (IL-4), zvyšujú produkciu hCG v trofoblaste (IL-4, IL-6, LIF – leukémii inhibujúci faktor), čím sa následne udržuje zvýšená produkcia progesterónu. Tesne pred pôrodom ich počet klesá.

Úspešné tehotenstvo sa v súčasnosti považuje za výsledok dynamickej rovnováhy cytokínov IL-12/IL-18/IL-15. IL-12 tvorí monocytovej rad buniek a je rozhodujúci pre dozrievanie TH0 lymfocytov do podtypu TH1. IL-18 zodpovedá za prirodzenú imunitu, IL-15 vplýva na diferenciáciu a proliferáciu NK buniek.

Napriek potrebe supresie určitých zložiek imunity matky nie je tehotenstvo stavom imunitnej nedostatočnosti, resp. náchylnosti k infekčným ochoreniam. Naopak, všetky zložky prirodzenej imunity

v krvi matky, okrem NK buniek, vykazujú proliferáciu a aktiváciu. Monocyty aj polymorfonukleárne leukocyty zvyšujú v tehotenstve schopnosť fagocytovať, produkovať kyslíkové radikály a prozápalové cytokíny. Zvyšuje sa plazmatická koncentrácia faktorov nešpecifickéj humorálnej imunity (laktóferín a neutrofilová elastáza, zložky komplementu C3, C4, C1-INH aj C1q; hladina fibrinogénu, α_1 antitrypsínu aj koagulačných faktorov). Táto aktivácia je súčasťou komplexnej adaptačnej reakcie v tehotenstve, ktorej cieľom je zvýšená ochrana matky, a tým aj plodu pred infekciami.

Tehotenstvo a priebeh autoimunitných a alergických ochorení matky

Prevalencia TH2 zohráva úlohu aj v modulácii niektorých **imunopatologických stavov**, ako sú napr. autoimunitné ochorenia, v patogenéze ktorých sa podieľajú TH1 lymfocyty (reumatoidná artritída, roztrúsená skleróza). Útlm funkcie TH1 sa prejaví klinickou remisiou ochorenia v tehotenstve. Po pôrode, súčasne s poklesom TH2, pozorujeme však opätovnú aktiváciu ochorenia. Naopak, u ochorení v patogenéze ktorých zohrávajú úlohu TH2 lymfocyty (systémový lupus – SLE), môže nastať v tehotenstve závažný relaps ochorenia. Medzi TH2 ochorenia patria aj ochorenia alergické (atopický ekzém, priedušková astma, alergická nádcha). Aktivita ochorenia môže negatívne ovplyvniť vývoj plodu. Bronchiálna obštrukcia môže byť pri záchvate astmy príčinou poruchy prívodu kyslíka, a preto je pre matku aj dieťa veľmi dôležitá bezpečná a účinná farmakoterapia astmy.

O TH2 dominancii v tehotenstve sa diskutuje aj v súvislosti s nárastom **alergických ochorení** v populácii. Plod obklopuje syncytiotrofoblastová membrána, ktorej plocha sa zväčšuje s rastom plodu a dosahuje veľkosť až 25 m². Membrána je

Tabuľka 2. Počet lymfocytov u plodu, novorodencov a dospelých.

	Plod (25. – 37.týždeň)		Novorodenec (37. – 41.týždeň)		Dospelý (19. – 49. rokov)	
Počet leukocytov	5.2	(2.0 – 9.5)	13.5	(8.8 – 20.5)*	5.8	(3.8 – 9.4)
Počet lymfocytov	3.7	(1.6 – 4.5)*	4.3	(2.8 – 6.4)*	2.1	(1.1 – 3.7)
T lymfocyty (CD3+)	1.8	(0.7 – 3.2)	2.6	(1.6 – 4.2)*	1.4	(0.8 – 2.5)
%	52	(42 – 73)*	61	(44 – 76)*	77	(66 – 83)
CD4+	1.3	(0.5 – 2.4)	1.9	(1.1 – 3.0)*	1.0	(0.5 – 1.9)
%	39	(31 – 54)*	45	(31 – 56)*	50	(38 – 54)
CD8+	0.5	(0.2 – 0.8)	0.9	(0.5 – 1.4)*	0.5	(0.3 – 0.8)
%	15	(11 – 19)*	18	(13 – 26)*	24	(18 – 30)
B lymfocyty (CD19+)	0.5	(0.3 – 0.8)*	0.4	(0.2 – 0.9)*	0.2	(0.1 – 0.4)
%	18	(11 – 29)*	11	(6 – 19)	13	(9 – 16)

* Štatisticky významný rozdiel oproti dospelým jedincom (podľa 7).

Tabuľka 3. Koncentrácie podtried imunoglobulínov u plodu, novorodencov a u dospelých jedincov (podľa 7).

Vek	IgG1 (g/l)	IgG2 (g/l)	IgG3 (g/l)	IgG4 (g/l)	IgM (g/l)	IgA (g/l)
17 – 22 týždňov	0.93	0.31	0.05	0.04		0.001
28 – 32 týždeň	3.7	0.93	0.19	0.21		0.002
Novorodenec	10.43	1.56	0.41	0.47	< 0.2	0.004
Dospelý	10	4	1	0.5	2	2.5

v bezprostrednom styku s materskou krvou, ktorá obsahuje imunokompetentné bunky, protilátky a iné biologicky aktívne látky, schopné poškodiť bunky plodu s otcovskými antigénmi. Syncytiotrofoblast je prirodzená dialyzačná membrána, ktorou prestupujú molekuly v oboch smeroch. Podieľa sa na vytvorení privilegovaného oddielu rozmnožovacích orgánov ženy, ktorý má za úlohu chrániť vyvíjajúci sa plod pred IS matky. Od 20. týždňa tehotenstva prestupujú placentou selektívne materské protilátky typu IgG s výnimkou tých, ktoré sú namierené proti aloantigénom plodu.

Ontogenetický vývoj imunity v priebehu tehotenstva a postnatálneho vývoja

V roku 1960 bola udelená Nobelova cena imunológovi Petrovi Medawarovi za výskum v oblasti imunitného systému novorodenca. Vzhľadom na „ľahkosť“, s akou sa plod naučí tolerovať množstvo antigénov, bol IS novorodenca pokladaný za deficientný. Početné výskumné práce však potvrdili, že imunitná odpoveď novorodenca je kvalitatívne a kvantitatívne porovnateľná s dospelými. Súčasné poznatky ukazujú určité **rozdiely** najmä v rýchlosti imunitnej odpovede, aktivite antigén prezentujúcich buniek (APC), produkcii niektorých cytokínov, aktivácii B lymfocytov, tvorbe komplementu, funkcii neutrofilných leukocytov a zníženej funkcii fagocytov.

Prekursori **T lymfocytov** sa tvoria v kostnej dreni, v pečeni plodu ich pozorujeme už od 7. týždňa gestácie, v 8. a 9. týždni prechádzajú do týmusu, kde prebieha ich diferenciácia. Na povrchu T lymfocytov sa exprimujú molekuly hlavného histokompatibilného komplexu (HLA) a T bunkového receptora (TCR),

ktorý je charakterizovaný na základe fylogenetického vývoja výraznou diverzitou, ktorá im umožňuje viazať rádovo milióny rôznych antigénov. Jednotlivé podtypy T lymfocytov, líšiac sa diferenciačnými znakmi (CD), zohrávajú rôznu úlohu v komplexnej imunitnej odpovedi. Tzv. CD8 cytotoxické lymfocyty (CTL) majú schopnosť zabíjať vírusmi infikované, alebo inak zmenené (napr. nádorové) bunky. Pomocné CD4 lymfocyty (TH), resp. ich cytokíny riadia všeobecne imunitnú odpoveď a poskytujú kostimulačné signály CD8 aj B lymfocytom.

Podľa produkcie cytokínov poznáme dva funkčne rozdielne typy TH lymfocytov: TH1 ktoré tvoria najmä IL-2 a IFN- γ , a podieľajú sa na celúlnnej zložke imunitnej reakcie aktiváciou makrofágov, prirodzených zabíjačov (NK) a CTL. Táto reakcia je dôležitá v špecifickej obrane proti intracelulárnym patogénom. Aktivované TH2 lymfocyty sa zúčastňujú najmä humorálnej zložky reakcie, svojimi cytokínmi (IL-4, IL-13) podnecujú B lymfocyty k tvorbe protilátok, aktivujú eozinofilné granulocyty (IL-4, IL-5). Humorálna imunita je potrebná v boji proti extracelulárnym mikroorganizmom a parazitom. B lymfocyty majú vo svojej membráne receptor (BCR) tvorený časťou molekuly imunoglobulínu. Variabilnosť väzobnej časti umožňuje rozpoznanie a väzbu rádovo 10^9 až 10^{11} rôznych antigénov. Tie klony T a B lymfocytov, ktoré reagujú s telu vlastnými antigénmi, podliehajú apoptóze (naprogramovaná smrť bunky).

Aktivácia T aj B lymfocytov vyžaduje prítomnosť najmenej dvoch signálov: antigén vo väzbe na lymfocytové receptory TCR alebo BCR a väzbu tzv. kostimulačných molekúl. Bunky prezentujúce antigén (APC: dendritické bunky, makrofágy, monocyt, B lymfocyty) predkladajú extracelulárny

antigénny peptid spojený s HLA molekulou II. triedy CD4 lymfocytom, intracelulárny antigén v spojení HLA I triedy CD8 bunkám. Kostimulačným signálom je spojenie aktivačných molekúl CD80/86 (APC bunky) a CD28 (T lymfocyty). B lymfocyty sa môžu aktivovať neproteínovými antigénmi priamo väzbou na BCR (T-nezávislé antigény). Proteínové antigény vyvolávajú silnejšiu odpoveď len za pomoci T lymfocytov (T-závislé antigény). Kostimulačným signálom je väzba aktivačnej molekuly CD40 (B lymfocyt) a jej ligandu CD40L (T lymfocyt). U novorodencov je expresia CD40L znížená. Uvedené nálezy vysvetľujú neschopnosť detí do 24 mesiacov odpovedať na polysacharidové antigény opúzdrených baktérií (hemofily, pneumokoky, meningokoky). Konjugácia týchto T-independentných antigénov na proteínové nosiče umožňuje vyvolať imunitnú odpoveď u detí od dvoch mesiacov veku (vakcinácia). Funkcia CD8 lymfocytov (CTL) je u novorodencov všeobecne silnejšia a vyzretejšia ako CD4.

Fetálne a novorodenecké T lymfocyty sa líšia od dospelých predovšetkým tým, že boli minimálne exponované kontaktu s patogénmi a antigénmi prostredia. Marker aktivácie (HLA-DR) je prítomný na 10 % T lymfocytov dospelých, ale len 2 % v pupočníkovej krvi. CD45RA je znak, ktorý sa nachádza na naivných lymfocytoch (91 % v pupočníkovej krvi, 40 % u dospelých). T lymfocyty novorodenca sa ľahšie aktivujú nielen v dôsledku absencie skúsenosti s kontaktom s antigénom (imunologická pamäť), ale aj kvôli zníženej schopnosti APC predkladať antigén. Preto až 80 % CD4 buniek (oproti 20 % u dospelých) nesie na povrchu receptor pre IL-7, ktorý pôsobí ako polyklonálny, nešpecifický aktivátor.

Cytokínové prostredie krvného obehu matky stimuluje aj u jej dieťaťa predomnanciu TH2 podtypu T lymfocytov. Ich účinkom sa zvyšuje tvorba imunoglobulínov (humorálna imunitná odpoveď). Zvýšená hladina IL-4 stimuluje prešmyk podtried imunoglobulínov na protilátky typu IgE. Nakoľko placentová bariéra je priestupná aj pre niektoré antigénne molekuly (napr. antigény vajcového bielka, kravského mlieka, lieky), dochádza u geneticky predisponovaných jedincov k intrauterínnej senzibilizácii – vývoju alergického ochorenia.

Postnatálny kontakt s antigénmi vonkajšieho prostredia stimuluje fyziologický pokles TH2 a aktiváciu protiinfekčného – cytotoxického TH1 podtypu lymfocytov. Koža ako dôležitý imunitný orgán prichádza v priebehu pôrodu do kontaktu s antigénmi baktérií v pôrodných cestách. Aj prehltnutá tekutina obsahuje množstvo antigénov, ktoré od prvých minút života stimuluje imunitný črevný systém. Probiotické baktérie (laktobacily, bifidobaktérie) včasným pôsobením stimuluje imunitný systém novorodenca a menia pomer TH1/TH2 lymfocytov. Významnú

úlohu zohráva včasné priloženie dieťaťa k prsníku matky a pitie materského mlieka. Mikrobiálna kolonizácia čreva dieťaťa začína v priebehu pôrodu kontaktom s materskou vaginálnou flórou. Zložky bakteriálnej steny (lipoproteíny, kyselina lipoteichová a lipopolysacharidy) a bakteriálne produkty (enterotoxíny) patria k najpotentnejším modulátorom prirodzenej i získanej imunitnej odpovede. Aktivácia dozrievania plazmatických buniek tvoriacich IgA a zvýšená produkcia antimikrobiálnych peptidov zlepšuje ochrannú funkciu črevnej sliznice. Niektoré probiotické baktérie stimulujú Th3 a regulačné Tr1 lymfocyty s následnou produkciou protizápalových cytokínov: TGF- β – transformačný rastový faktor- β a IL-10, ktoré majú významnú úlohu pri navodení orálnej tolerancie.

Regulačné bunky CD4+CD25+ viažu na povrchu TGF- β a zohrávajú úlohu v navodení tolerancie na bielkoviny kravského mlieka a ostatných antigénov z prijatej potravy. U novorodencov je vysoké zastúpenie týchto buniek v týmuse, krvi a periférnych lymfatických tkanivách už od začiatku druhého trimestra. Pre vznik potravinovej alergie (a ostatných atopických ochorení) je rozhodujúce určité včasné obdobie veku dieťaťa a interakcie baktérií s nezrelým imunitným systémom. Po pôrode je GIT kolonizovaný koliformnými baktériami a streptokokmi. Koncom prvého týždňa pribúdajú anaeróbne bifidobaktérie a klostrídie, u kojených detí však prevládajú laktobacily (menej ako 1 %) a bifidobaktérie (60 – 90 %) nad klostrídiami.

Rozdiel medzi imunitným systémom novorodenca a staršieho jedinca je predovšetkým v naivite špecifickej zložky imunity. Vyzrievanie jednotlivých zložiek je postupné, v závislosti na množstve a type

antigénov, s ktorými prichádza novorodenec do kontaktu. Účinnú ochranu novorodencovi poskytujú transplacentárne **aktívne** transportované protilátky matky, ktorých koncentrácia je u plodu vyššia ako u matky! Dieťa je tak určitý čas chránené proti infekciám, s ktorými matka prišla v priebehu života do kontaktu. Väzba na Fc receptor plodu umožňuje transport podtried IgG, najmä IgG1, nie však protilátok triedy IgA a IgM. Prítomnosť materských imunoglobulínov môže maskovať klinické prejavy závažnej poruchy imunity dieťaťa a môže interferovať s efektom imunizačného programu. Vlastná tvorba protilátok nastupuje pomalšie a úroveň dospelých dosahuje až v postpubertálnom období. V novorodeneckom veku je prítomné zníženie kostimulačných molekúl CD40/CD40L. Aktivitu B lymfocytov a tvorbu protilátok znižuje aj relatívny nedostatok jednotlivých zložiek komplementu, ktorý je potrebný najmä pri odpovedi na polysacharidové antigény. Pre optimálny vývoj a funkciu B lymfocytov sú dôležité aj periférne lymfatické orgány (marginálna zóna sleziny a zárodočné centrá lymfatických uzlín). Ich diferenciácia a dozretie umožňuje rýchlejšiu kooperáciu buniek, antigénnu prezentáciu a rýchlejšiu tvorbu vysoko afinitných protilátok.

Antigénna stimulácia aktivuje postupne všetky zložky imunity, vývoj však prebieha celoživotne. Dôležitým zásahom do IS dieťaťa je očkovanie proti prenosným infekčným ochoreniam. Fylogenetický vývoj imunitného systému zabezpečuje jeho enormnú diverzitu – je schopný reagovať na 10^9 až 10^{11} rôznych antigénov vonkajšieho prostredia. Pri počte asi 10^7 B lymfocytov to znamená schopnosť reagovať až na 10 000 vakcinačných antigénov súčasne. Relatívna, dočasná imunokompromitácia (deficiencia je príliš silný výraz) novorodenca a dieťaťa je rizikom pre závažný až fatálny priebeh niektorých infekčných ochorení. Jedným z mnohých úspechov modernej medicíny je možnosť prevencie prenosných ochorení stimuláciou imunitného systému dieťaťa očkovaním. Porozumenie vývojových zmien imunitného systému od novorodeneckého veku umožňuje výrobu kvalitnejších vakcín a iných imunomodulátorov účinných v prevencii infekčných ochorení a imunopatologických stavov človeka.

MUDr. Hana Kayserová

Oddelenie klinickej imunológie, FNsP Bratislava, pracovisko Podunajské Biskupice, Krajinská 91, 825 56 Bratislava
e-mail: kayserova@nutarch.sk

Literatúra

1. Billington WD. The immunological problem of pregnancy: 50 years hope of progress. A tribute to Peter Medawar. J.Reprod. Immunol. 2003; 60 (1), 1–11.
2. Broide DH. Update on the immunology of pregnancy. AAAAI, 56th Annual Meeting, 2004.
3. Krejssek J, Kopecký O. Reprodukční imunologie in Klinická imunologie, Nukleus Hradec Králové, 2004, 343–355.
4. Piccini MP. T cells in Pregnancy. Chem. Immunol. Allergy. 2005; 89, 3–9.
5. Poole JA, Claman HN. Immunology of pregnancy. Implications for the mother. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2004.
6. Prescott SL, Taylor A, Roper J, Wahdan A, Noakes P, Thornton C, Dunstan J. Maternal reactivity to fetal alloantigens is related to newborn immune responses and subsequent allergic disease. Clin. Exp. Allergy. 2005 Apr; 35 (4); 405–7.
7. Randolph DA. The Neonatal Adaptive Immune System. NeoReviews, 6, 10, Oct.2005, 455–62.
8. Szekeres-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus. Int. Rev. Immunol. 2002, Nov-Dec; 21 (6): 471–95.

Od 1. januára 2006 bolo zrušené preskripčné obmedzenie tabletovej formy Movalisu (meloxicamu). Zároveň bola upravená ÚZP a znížená cena a doplatok.

Bližšie informácie Vám poskytnú medicínsky reprezentanti spoločnosti Boehringer Ingelheim Pharma

ÁNO, KONEČNE BEZ OBMEDZENIA

MOVALIS



Boehringer Ingelheim Pharma,
Prievozská 2/A, 821 09 Bratislava, Slovakia
tel.: 02/5810 1211, fax: 02/5810 1277

