**09.05.2020г.**

**Тема 6.** **Особенности иммунной системы в различные периоды онтогенеза.**

**Пять критических периодов развития.**

1- период новорожденности - до 28 дней жизни,

2 – до 4–6 мес.,

3 – до 2 лет,

4 – до 4–6 лет,

5 – до 12–15 лет.

**1 -** **Иммунитет доношенного новорожденного**.

Фагоциты новорожденных практически полностью функциональны, но понижена опсонирующая активность сыворотки крови.

Уровень низкий IgM, IgG и некоторых компонентов комплемента, с чем связана пониженная опсонирующая активность сыворотки крови.

Уровень комплемента в сыворотке новорожденного составляет около 50% уровня компонентов комплемента – С1, С2, С3 и С4 в материнской сыворотке.

Количество В-лимфоцитов в норме, но больше их незрелых субпопуляций (с мембранными IgD выявляются 13-14%). Уровень В-лимфоцитов, несущих дифференцировочные антигены CD19, CD22 выше, чем у взрослых, но они способны секретировать преимущественно IgM.

Основная масса иммуноглобулинов при рождении представлена материнским IgG,

IgM содержится в пуповинной сыворотке в количестве 1/8-1/10 части от материнского уровня. С первых дней жизни выявляется значительный подъем уровня IgM. Содержание его становится особенно высоким на 2-3 неделе жизни ребенка. Уровень синтеза IgM, свойственный взрослым, достигается лишь к концу 1 года жизни.

IgA в сыворотке крови пуповины в норме не обнаруживается, появляется со 2 недели после рождения. Еще до начала синтеза молекул IgA секреторный компонент присутствует в свободном виде. 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. Уровень sIgA достигает взрослых величин к 2-4 годам.

IgE выявляется в крайне низких количествах.

IgG в сыворотке крови новорожденных – это антитела к антигенам тех микроорганизмов, с которыми мать контактировала до или во время беременности.

Уровень IgG, полученного от матери через плаценту, постепенно снижается, а собственный синтез IgG увеличивается и достигает уровня взрослого человека не ранее чем к 2-м годам жизни.

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.

В организм естественно поступает большое количество микроорганизмов, заселяющих кожу и слизистые оболочки. Дополнительно осуществляется искусственная иммунологическая интервенция во внутреннюю среду – вакцины БЦЖ, HBsAg.

Наиболее уязвимы в иммунологическом отношении дети первых 20 дней жизни, так как в этот период происходит выраженный распад иммуноглобулинов.

Дефицит IgG2 и IgG4 в раннем возрасте служит причиной повышенной чувствительности детей к гемофильной палочке, пневмококкам и менингококкам. Уровни субклассов IgG достигают величин взрослых к 8 - 12 годам. Лишь к 6-8 годам, а нередко к 12 годам уровни иммуноглобулинов приближаются к величинам взрослых, а в 14-20 лет уровни IgG могут превышать их стандартные величины.

Содержание IgA и IgE достигает уровня, характерного для взрослых, к 10 годам.

Таким образом, у детей первых лет жизни проявляется естественный гуморальный иммунодефицит. В возрасте 6 мес. его выраженность достигает максимума в связи с исчерпанием запасов материнских иммуноглобулинов без должной компенсации собственными иммуноглобулинами. После года гуморальный дефицит снижается, а к 10 годам полностью ликвидируется.

Содержание Т-лимфоцитов в периферической крови достаточное, но функциональная активность снижена, в частности понижена киллерная активность Т-лимфоцитов и выработка интерлейкинов.

К моменту рождения из тимуса эмигрируют почти исключительно γδТ-клетки с ограниченной способностью распознавать антиген. Непосредственно после рождения тимус вновь покидают γδТ-клетки, и только через несколько дней периферические органы иммунной системы заселяется αβТ-клетками. В течение всего периода колонизации лимфоидных органов Т-лимфоцитами функция тимусзависимого звена иммунной системы остается сниженной. Это проявляется не только в слабости ответа Т-клеток на митогены и антигены, но еще в большей степени — в недостаточности контроля за гуморальным иммунитетом и функцией макрофагов, который осуществляют CD4+ Т-клетки, позже других лифмоцитов завершающие свое развитие. О том же свидетельствует низкий уровень выработки Т-клеточных цитокинов, влючая IL-2, IFNγ и Тh2-цитокины.

Из анатомических отделов иммунной системы позже всего завершается формирование иммунной системы слизистых оболочек. Так, уже после рождения происходит морфогенез лимфоидной ткани, ассоциированной с носоглоткой и бронхами, при существенном влиянии микрофлоры. Развитие пейеровых бляшек также завершается после рождения.

**2 период -** В 3-6 мес. наблюдается ослабление пассивного гуморального иммунитета из-за распада IgG матери. Синтез собственных IgG начинается примерно с 6 месяцев. На антигены развивается IgM-ответ, не создающий иммунологической памяти, т.е. стойкого иммунитета. В этот период повышена чувствительность к вирусам гриппа, парагриппа, аденовирусам, РС-вирусу, проявляются гуморальные генетические иммунодефициты.

Абсолютный и относительный лимфоцитоз, возникающий к 1 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 TKРγδ, которые расселяются по Т-зависимым зонам лимфоидных органов. Лимфоузлы и лимфоидные органы (миндалины и др.) при ответе на инфекты гиперплазируются, поэтому лимфоаденопатии у детей частое явление.

**3 период** - 2-3 года. Синтез IgG2 остается пониженным, структуры местного иммунитета еще формируются, повышена чувствительность к респираторным вирусным инфекциям, гемофильной палочке и другим инфектам.

**4 период** - 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. Но уровень IgA может быть еще понижен.

**5 период** - В подростковый период (девочки 12-13 лет, мальчики 14-15 лет) наблюдается относительное уменьшение массы лимфоидных органов, под влиянием половых гормонов начинается инволюция тимуса, функция тимуса начинает снижаться. Масса тимуса уменьшается и в зрелом возрасте, основные его структуры замещаются соединительной тканью, но остаются небольшие функционирующие островки. Соотношение клеточного и гуморального звеньев иммунитета стабилизируется.

**Старение иммунной системы и связанный с ней иммунодефицит**

Точные критерии оценки возникновения старческого иммунодефицита отсутствуют. О его возникновении можно судить в большей степени по клиническим проявлениям, чем по лабораторным показателям. При этом у очень старых людей (более 90 лет) состояние иммунитета в целом более удовлетворительное, чем в более молодой возрастной группе (следствие отрицательного отбора лиц с дефектами иммунитета).

Наиболее ранние проявления старения иммунной системы связаны с возрастной инволюцией тимуса. Сначала появляются изменения в тимусе. Ослабляется способность стромы тимуса привлекать клетки-предшественники за счет снижения секреции хемокинов. Снижается выработка тимулина, который 60 лет его удается выявить только высокочувствительными методами. Ослабляется способность стромы тимуса поддерживать пролиферацию и дифференцировку Т-клеток. Функциональная активность и численность Т-клеток снижаются.

Снижение численности Т-клеток может происходить в возрасте больше 70 лет и сильнее затрагивает CD4+, чем CD8+ Т-клетки, а среди Т-хелперов — Th1-клетки — сильнее, чем Тh2-клетки.

Численность и функциональная активность В-лимфоцитов и NK-клеток при этом не изменяются.

В ослаблении Т-клеточного надзора видят одну из причин возрастного учащения развития опухолей. Экспериментальные данные указывают, что полная утрата способности тимуса поддерживать развитие Т-лимфоцитов должна произойти в возрасте 120 лет.

Потеря активности тимуса сопровождается передачей некоторых его функций периферическим Т-клеткам, они станоовятся способны к самоподдержанию численности и субпопуляционного состава с помощью механизмов гомеостатического контроля. Периферический отдел иммунной системы совершенствует свой антигенраспознающий репертуар: на периферии формируются клетки памяти, которые распознают антигены, реально присутствующие в окружении организма и проникавшие в его внутреннюю среду.

С возрастом расширяется компартмент Т-клеток памяти и сужается компартмент наивных Т-клеток.

С возрастом происходит снижение аффинитета образующихся антител (следствие ослабления тимусзависимого процесса созревания аффинитета). В то же время концентрация сывороточных IgG и IgA возрастает, вероятно, за счет усиления поликлональных процессов. Один из результатов поликлональной активации — накопление аутоантител к ДНК, коллагену, органоспецифическим антигенам (например, антигенам щитовидной железы), которые, однако, не связаны с клиническими проявлениями аутоиммунных процессов. Усиление аутоиммунизации связывают с ослаблением контроля ответа на «свое» со стороны регуляторных Т-клеток.

Однако клинические проявления возрастного иммунодефицита редки. Основное отличие роли старения в функционировании иммунной системы от влияния на нее стресса — необратимость и однонаправленность возрастных изменений. В то же время хронический стресс могут ускорить развитие возрастных изменений иммунной системы.

**Иммунологические взаимоотношения матери и плода**

Различия между матерью и плодом по генам гистосовместимости играют важную роль.

Привилегированное положение плода обусловлено структурой плаценты и наличием в ней иммунологически значимых факторов.

Важный механизм, предотвращающий отторжение плода как аллогенного трансплантата - отсутствие экспрессии классических молекул MHC-I, представляющих антигенный пептид, и экспрессия или секреция молекул, блокирующих активность естественных киллеров (NK-клеток, а также γδТ-клеток), что предотвращает сенсибилизацию организма матери антигенами плода и обеспечивает блокаду естественных киллеров.

Но до иммунной системы матери доходят иммуногенные сигналы от плода, о чем свидетельствует накопление в сыворотке рожавших женщин антител против HLA и других антигенов плодов, причем уровень и разнообразие этих антител возрастает с увеличением числа беременностей. Признаки сенсибилизации к антигенам плода проявляются и на Т-клеточном уровне, но она не приводит к развитию реакции отторжения.

Некоторые особенности иммунологической реактивности матери обусловлены эндокринными перестройками. Прогестерон, хорионический гонадоторопин и другие гормоны, уровень которых повышается при беременности, способствуют сдерживанию реакций, направленных на отторжение плода, однако эффект гормонов недостаточен.

***Клетки врожденного иммунитета*** *в* ***плаценте***

Макрофаги присутствуют в плодных и материнских компонентах плаценты, но синтез ими провоспалительных цитокинов (IL-1, TNFα, IL-6, IL-8), способных к повреждению и отторжению плода, ограничен.

Дендритные клетки присутствуют в материнской части плаценты. Они представлены незрелыми и зрелыми миелоидными дендритными клетками, ответственные за индукцию анергии Т-лимфоцитов.

Дендритные клетки и макрофаги плаценты активно поглощают клетки неворсинчатого трофобласта, подвергающиеся апоптозу, что рассматривают как этап индукции иммунологической толерантности матери к антигенам плода, унаследованным от отца.

Наконец, АПК плаценты находятся в иммуносупрессивном микроокружении.

NK-клетки и γδТ-клетки децидуальной оболочки секретируют IFNγ, но обладают ограниченной цитолитической активностью.

***Особенности дифференцировки Т-клеток в организме беременных и*** *в* ***плаценте***

Содержание Т-лимфоцитов в децидуальной оболочке достаточно высоко в начальный период после ее формирования, но к концу беременности их содержание снижается. Они преимущественно являются активированными (экспрессирует мембранные молекулы HLA-DR), представлены как CD8+, так и CD4+ лимфоцитами. Среди CD8+ Т-лимфоцитов есть клетки, специфичные к антигенам плода. Их проникновение в плод предотвращается экспрессией клетками трофобласта молекул семейства TNF, способных индуцировать апоптоз клеток. Кроме того, активность Т-клеток подавляется иммуносупрессивным микроокружением.

При беременности предпочтение дифференцировки в Тh2-клетки в ущерб Тh1- и Тh17-хелперам.

Уровень супрессорных CD4+CD25+Foxp3+ клеток в циркулирующей крови беременных достигает максимума во II триместре беременности. После родов нормализуется. Их содержание возрастает также в децидуальной оболочке, т.е. в зоне непосредственного контакта с тканями плода. Иммунопротективную роль в плаценте играют индуцированные (адаптивные) регуляторные Т-лимфоциты типов Th3 и Тr1, подавляющие активность Th1-клеток и их цитокинов. Дополнительную регуляторную роль играют естественные регуляторные Т-клетки типов NKT и γδТ.

Таким образом, динамика численности субпопуляций Т-лимфоцитов свидетельствует о предотвращении проникновения в плаценту или развития в ней Th1-клеток, агрессивных в отношении плода, и накоплении естественных регуляторных клеток, предупреждающих развитие реакции отторжения.

***В-клетки, гуморальный иммунитет и система комплемента***

Содержание В-клеток в децидуальной оболочке возрастает в процессе беременности, антитела не только не играют существенной деструктивной роли, но даже предохраняют клетки плода от повреждения факторами клеточного иммунитета.

Серьезный барьер для транспорта антител и активации комплемента — трофобласт. В клетках трофобласта активно функционирует система контроля и инактивации комплемента.

Таким образом, несмотря на наличие трофобластного барьера, изолирующего МНС-несовместимый плод от иммунной системы матери, существует реальная возможность сенсибилизации матери антигенами плода. Для предотвращения этого в плаценте реализуются разнообразные защитные механизмы, пресекающие развитие иммунных атак. Среди таких механизмов особенно нужно выделить механизмы, направленные против синтеза провоспалительных и Th1-цитокинов, способствующих отторжению чужеродных тканей. Напротив, выработка их антагонистов — супрессорных и Тh2-цитокинов — поддерживается. Наконец, первостепенную роль в защите плода играет целая система регуляторных Т-клеток, мобилизуемых в зону контакта плода и матки или формирующихся местно. Эти клетки активно блокируют проявления иммунной агрессии против плода.

В результате, хотя при беременности происходят разнообразные иммунные процессы, свидетельствующие о распознавании иммунной системой матери антигенов плода, эти процессы не являются деструктивными. Более того, определенная степень иммунной активации даже благоприятна для поддержания беременности. Среди иммунологических причин выкидышей наряду с факторами, обусловленными тканевой несовместимостью, фигурирует отсутствие или недостаточная выраженность антигенных различий, в первую очередь различий по системе МНС. Акт родов имеет в своей основе (наряду с гормональными) факторы иммунологической природы, в механизме родов определенная роль принадлежит иммунологическим механизмам отторжении несовместимых тканей.