



ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА У ДЕТЕЙ НА НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

¹Есенбекова Э.Ж., ²Жиемуратова Г.К., ³Жаксылыкова Г.Б.

¹Медицинский институт Каракалпакстана

²Нукусский филиал института иммунологии и геномики человека АН РУз

³Каракалпакский государственный университет имени Бердаха

✓ Резюме

В обзоре представлены последние данные о возбудителе новой коронавирусной инфекции, его воздействии на организм детей, описаны особенности иммунного ответа детей на новый вирус. Все данные позволяют считать изучение особенностей течения COVID-19 и иммунного ответа у детей актуальным вопросом современной медицины, решение которого поможет в понимании патогенеза данного состояния и позволит выработать эффективные подходы к диагностике и лечению заболевания с учетом возрастных особенностей детей.

Ключевые слова: дети, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, CoV, SARS-CoV-2, иммунитет, иммунный ответ, заболеваемость

FEATURES OF THE IMMUNE RESPONSE OF CHILDREN TO A NEW CORONAVIRUS INFECTION

¹Esenbekova E.J., ²Jiemuratova G.K., ³Jaksilikova G.B.

¹Medical Institute of Karakalpakstan,

²Nukus Branch of the Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,

³Berdaq Karakalpak State University

✓ Resume

The review presents the latest data on the causative agent of the new coronavirus infection, its effect on the body of children, describes the features of the immune response of children to the new virus. All the data allows us to consider the study of the features of the course of COVID-19 and the immune response in children as an urgent issue of modern medicine, the solution of which will help in understanding the pathogenesis of this condition and will allow us to develop effective approaches to the diagnosis and treatment of the disease, taking into account the age characteristics of children.

Keywords: children, new coronavirus infection, COVID-19, CoV, SARS-CoV-2, immunity, immune response, morbidity

ЯАНГИ КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИГА БОЛАЛАРНИНГ ИММУНИТЕТ ЖАВОБИ ХУСУСИЙАТЛАРИ

¹Есенбекова Э.Ж., ²Жиемуратова Г. К., ³Жаксылыкова Г. Б.

¹Қорақалпоғистон тиббиёт институти

²ЎЗР ФА иммунология ва инсон геномикаси институти Нукус филиали

³Бердақ номидаги қорақалпоқ давлат университети



✓ Резюме

Ушбу адабиётлар шарҳида янги коронавирус инфекциясининг қўзғатувчиси ва унинг болалар танасига таъсири ҳақидаги сўнги маълумотлар келтирилган, шунингдек болаларнинг янги вирусга қарши иммунитетининг хусусиятлари тасвирланган. Барча маълумотлар СОВИД - 19 касалланган болаларнинг иммунитет хусусиятларини ўрганишни замонавий тиббиётнинг долзарб масаласи сифатида кўриб чиқишга имкон беради, унинг ечими ушбу ҳолатнинг патогенезини тушунишга ёрдам беради ва ушбу касалликнинг диагностикаси ва даволашда самарали ёндашувларни болаларнинг ёш хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ишлаб чиқишга имкон беради.

Калит сўзлар: болалар, янги коронавирус инфекцияси, COVID-19, CoV, SARS-CoV-2, иммунитет, иммунитетга жавоб, касалланиш.

Актуальность

Высокая скорость распространения заболевания по всему миру стала причиной пандемии COVID-19, объявленной ВОЗ 11 марта 2020 г. из которых 55% переносили заболевание в легкой или бессимптомной форме [1]. В начале пандемии было выявлено, что COVID-19 поражает преимущественно взрослое население, в то время как дети болеют крайне редко. По мере накопления фактических данных об этой инфекции было установлено, что заражению SARS-CoV-2 подвержены дети всех возрастов, включая новорожденных и младенцев, однако болезнь у них развивается гораздо реже, чем у взрослых – лишь в 1–5% случаев [2–7]. Заболевание у них протекает в подавляющем большинстве случаев легко, характеризуясь лишь поражением верхних дыхательных путей, либо бессимптомно [3–10]. С эпидемиологической точки зрения дети имеют сниженный риск заражения вследствие меньшего числа поездок, общения и передвижений [6]. Помимо этого, ряд возрастных особенностей в виде более высокого уровня циркуляции ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и, следовательно, меньшей экспрессии рецепторов к данному ферменту, а также ряд особенностей врожденного иммунитета, включая его незрелость, могут играть роль в меньшем количестве случаев заболевания детей. Однако в европейских странах (Италия, Франция, Швейцария, Великобритания) и США стали появляться сообщения о новом заболевании, ассоциированном с COVID-19, у детей, с выраженным гипервоспалительным ответом, соответствующим диагностическим критериям болезни Kawasaki (БК). Такое состояние названо мультисистемным воспалительным синдромом (МВС), ассоциированным с SARS-CoV-2. Нередко в публикациях фигурировал термин «Кавасакиподобный синдром» в связи с некоторым клиническим сходством с синдромом Kawasaki (СК), включающим фебрильную лихорадку, сыпь, поражение слизистых оболочек и развитие лимфаденопатии. А у ряда пациентов протекающим в виде синдрома токсического шока или миокардита с кардиогенным шоком [4].

В связи с тем, что данное заболевание было описано впервые, в публикациях встречались такие названия, как «Кавашок (Kawashocky)», «Коронасаки (Coronasacki)», «гипервоспалительный шок у детей с COVID-19», «Кавасакиподобное заболевание», «педиатрическое COVID-19-ассоциированное воспалительное заболевание», «педиатрический мультисистемный воспалительный синдром», «мультисистемный воспалительный синдром у детей», «детский мультисистемный воспалительный синдром» (ДМВС) [4–8]. При этом согласно результатам систематического обзора, включающего 1065 пациентов в возрасте младше 19 лет, данная инфекция протекает у детей в основном с умеренными респираторными и общими симптомами или бессимптомно [14]. По данным систематического обзора, включающего результаты наблюдений 662 детей из 39 обсервационных исследований, опубликованных в зарубежной литературе, частота летальных исходов составляет 1,7% [12].

Все вышесказанное позволяет считать изучение особенностей течения COVID-19 и иммунного ответа у детей актуальным вопросом современной медицины, решение которого поможет в понимании патогенеза данного состояния и позволит выработать эффективные подходы к диагностике и лечению заболевания с учетом возрастных особенностей детей. Для этого следует начать с описания нового коронавируса и особенностей иммунного ответа на него человеческого макроорганизма. Без этих знаний невозможно представить патогенез COVID-19, правильно

применить терапевтические и реабилитационные технологии восстановления здоровья после перенесенной болезни, а также оценить эффективность и перспективность различных подходов к ее профилактике.

Ведущую роль во взаимодействии организма с вирусными заболеваниями выполняет система врожденного иммунитета. Врожденный иммунитет – это самый древний защитный механизм против патогенов различной природы. Он передается генетически, защищает с рождения и сохраняется на всю жизнь, но его активность может меняться с возрастом человека [9]. Именно врожденному иммунитету отводится первая линия защиты организма при проникновении генетически чужеродных факторов микроорганизмов через рецепторы, которые способны распознавать консервативные молекулярные структуры микроорганизмов – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMP). При их участии происходит моментальная активация иммунной системы организма с его последующей санацией от патогена. Однако не всегда клетки врожденного иммунитета способны нейтрализовать действие проникшего микроорганизма, и тогда включается адаптивный (специфический) иммунитет, главным представителем которого являются лимфоциты. Они характеризуются экспрессией Т-клеточных (TCR) или В-клеточных (BCR) рецепторов, которые обладают высокой специфичностью и распознают одну или несколько антигенных детерминант [10]. Собственно, до сих пор так и неизвестно, какие именно биологические, в том числе генетические факторы определяют широкий круг возможных сценариев течения новой коронавирусной болезни от абсолютно бессимптомного носительства до крайне тяжелого течения с поражением различных органов и систем и летальным исходом. Несомненно, лучшее понимание особенностей гуморального и клеточного иммунитета поможет выработать лучшие подходы к профилактике и терапии этой болезни. Но пока еще непонятно ученым: иммунитет к «сезонным коронавирусам» длится всего от 80 дней до нескольких лет, и случаи реинфекции для CoV-229E, CoVNL63 или CoV-OC43 были задокументированы и ранее [5]. Но ведь повторные случаи заражения уже зафиксированы и для нового коронавируса [6], хотя пока непонятно, происходит ли это по причине непродолжительности иммунного ответа или вследствие действия иных штаммов вируса. Скорее всего, имеет место воздействие обоих факторов. Кстати, иммунитет после заражения «более близкими родственниками» нового коронавируса – SARS-CoV и MERS-CoV – тоже длился всего 2–3 года, и маркеры защитных свойств организма полностью отсутствовали через 5–6 лет после перенесенной болезни [15].

Роль рецептора для SARS-CoV-2 выполняет ангиотензинпревращающий рецептор 2-го типа (ACE2), экспрессируемый клетками тканей различных органов и систем – легких, кишечника, почек, сосудов, а также слизистой оболочкой ротовой полости [9]. Это объясняет и разнонаправленное действие вируса, и то, что запускаемое им иммунное воспаление поражает разные органы-мишени. На сегодняшний день мировое научное сообщество сходит к мнению, что тяжелая болезнь у взрослых ассоциирована с феноменом цитокинового шторма, который по малоизученным причинам значительно менее выражен у детей [13], что проявляется прежде всего отсутствием выраженной гуморальной активности, невысоким, а зачастую нормальным уровнем СРБ. Вероятно, возрастные особенности иммунного ответа (в первую очередь, функциональной активности клеток врожденного иммунитета) способствуют более легкому течению COVID-19 с очень низким процентом развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [4, 8, 14]. Кроме того, существуют определенные возрастные аспекты функционирования ACE2, который коронавирусы используют в качестве клеточного рецептора. Данное предположение основано на экспериментальных данных, согласно которым ACE2 участвует в защитных механизмах легких, предупреждая серьезное повреждение легочной ткани, вызванное респираторной вирусной инфекцией [10].

Также имеются гипотезы о более низкой концентрации рецепторов связывания для SARS-CoV-2 в эпителии нижних дыхательных путей у детей в отличие от взрослых [11]. Каждая из этих гипотез требует серьезного изучения, результаты которого, вероятно, дадут ответы на поставленные вопросы. Обращает на себя внимание статистически более частый процент развития COVID-19 пневмонии в определенных возрастных группах, в частности у грудных детей, а также детей пубертатного периода. Безусловно, онтогенетически данные периоды являются стрессовыми для иммунной системы ребенка, особенно в отношении Т-клеточного звена иммунитета. Именно незрелость Т-клеточного ответа в грудном возрасте, а также его ослабление и функциональная неполноценность в периоде пубертата, вероятно, обуславливают больший объем поражения при COVID-19 с вовлечением легочной паренхимы [8].

Последовательность иммунологических событий при COVID-19 выглядит следующим образом: размножение вируса благодаря уклонению от распознавания иммунной системой и подавлению продукции ИФН 1-го типа, «цитокиновый шторм», системная воспалительная реакция. У пациентов с

тяжелой SARS-инфекцией не наблюдалось перехода от гиперактивного врожденного иммунного ответа к адаптивному иммунному ответу [12]. При этом пациенты с более легким течением болезни демонстрировали выраженный иммунный ответ. К 7-му дню болезни было отмечено повышение уровней IgG и IgM со стойким повышением до 20-го дня. У этих пациентов наблюдался также высокий уровень активированных CD8⁺ -, CD4⁺ -Т-клеток, фолликулярных хелперных Т-клеток. Такие пациенты быстро выздоравливали [8].

Одним из возможных объяснений более легкого течения заболевания у детей по сравнению со взрослыми, а также редкого их инфицирования SARS-CoV-2 являются различия в иммунной системе. На этот счет имеется несколько гипотез. Так, более тяжелое течение COVID-19 у пожилых может быть связано с ослаблением врожденного и приобретенного иммунитета. С возрастом падает эффективность отдельных звеньев иммунного ответа. У пожилых пациентов нередко наблюдается снижение продукции антител, эффективности иммунных клеток, включая нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки (ДК) [4]. У детей отмечается более выраженный врожденный иммунитет, у них больше лейкоцитов, в том числе Т- и В-лимфоцитов, а также NK-клеток. Кроме того, у детей значительно слабее проявляется провоспалительный цитокиновый ответ, и они менее склонны к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Цитокиновый шторм, играющий ключевую роль в патогенезе тяжелого COVID-19 у взрослых, у детей не столь выражен [3]. В группе пожилых людей отмечаются достоверно более высокие уровни провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ-6 по сравнению с лицами среднего возраста [11]. Цитокиновая сеть, ответственная за дифференцировку, пролиферацию и выживание лимфоидных клеток, также претерпевает сложные изменения с возрастом [14]. Старение сопровождается прогрессирующей Т-клеточной лимфопенией в периферической крови [3]. Значительную роль в утяжелении течения SARS-CoV-2 у взрослых, особенно пожилых, играют сопутствующие заболевания, в том числе ожирение, сахарный диабет и поражение сердечно-сосудистой системы. Дети, имеющие сопутствующие заболевания, также могут входить в группу высокого риска и нуждаться в тщательном мониторинге и мерах, препятствующих возникновению тяжелых осложнений.

У новорожденных детей также наблюдается лимфопения, но у них высокоактивны тормозящие функции регуляторных Т-клеток. Это объясняет различие между младенцами и пожилыми людьми по уровню провоспалительных цитокинов интерлейкинов (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО α и др. Благоприятная цитокиновая среда позволяет младенцам в большинстве случаев избежать тяжелой воспалительной реакции при COVID-19 [10]. Возможно, это является ключевым фактором, благодаря которому у маленьких детей воспалительные реакции могут быстро ограничиваться.

Известно, что у детей коронавирусы могут циркулировать в организме, на их долю приходится до 8% всех острых инфекций дыхательных путей. Перенесенные заболевания, вызванные коронавирусами, и наличие перекрестно реагирующих антител могут играть защитную роль в предотвращении инфицирования COVID-19.

В процессе противодействия вирусным инфекциям специфические и неспецифические иммунные реакции влияют друг на друга и тесно взаимодействуют, создавая иммунную защиту. Тем не менее, специфический иммунный ответ является ключевым фактором для завершения очистки организма от вируса [9]. Если организм не может выработать достаточно сильный специфический иммунный ответ для эффективного удаления вируса, он будет постоянно усиливать неспецифический воспалительный ответ, что не только эффективно не удалит вирус, но и усугубит инфекцию и приведет к обширному повреждению ткани. Ишемическая гипоксия и даже некроз со временем приведут к неконтролируемому воспалительному ответу и вызовут «цитокиновый шторм» [5]. Предполагается, что организм пожилых людей и пациентов с коморбидными заболеваниями не может вовремя завершить неспецифический врожденный иммунный ответ или нуждается в длительном времени для развития эффективного специфического иммунного ответа, что обусловлено снижением эффективности иммунитета в целом, связанным со старением организма. Следовательно, в течение длительного периода времени после заражения организм может противостоять инвазии и распространению вируса только с помощью медленно усиливающегося неспецифического воспалительного ответа. Такой сценарий приводит к высокому риску запуска «цитокинового шторма», раннему началу тяжелого заболевания и более высокому уровню смертности. Если получить возможность регулировать неспецифические иммунные реакции, которые могут участвовать в нейтрализации вируса сразу после его проникновения и на протяжении всего воспалительного процесса, можно изменить течение болезни и уменьшить степень тяжести COVID-19.

Заключение

Новые знания об иммунопатогенезе инфекции, вызванной SARS-CoV-2, дают исследователям и практикующим врачам основу для поиска разгадки причин неблагоприятных исходов заболевания при соблюдении руководств и терапии стандартными методами в соответствии с клиническими протоколами.



Представленные в обзоре данные свидетельствуют о том, что у детей по сравнению со взрослыми заболевание COVID-19 протекает более легко и редко заканчивается летальным исходом. В то же время чем младше ребенок, тем тяжелее у него протекает инфекция. Так, наиболее тяжело заболевание проявляется у новорожденных и младенцев. Чем старше ребенок (до 18 лет), тем реже у него повышается температура тела до фебрильных значений, возникают пневмония и сравнительно редко возникает ОРДС, требующий искусственной (принудительной) вентиляции легких, а также полиорганная недостаточность.

Таким образом, у детей, больных COVID-19, в отличие от взрослых в значительно меньшем числе случаев наблюдается увеличение СРБ и других белков острой фазы воспаления. У детей гораздо реже возникают лейко- и лимфопения, изменение соотношения нейтрофилы/лимфоциты и в меньшей степени уменьшается содержание отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов.

Кроме того, у детей сравнительно редко развиваются цитокиновый шторм, а также тромботическая микроангиопатия, сопровождаемая увеличением D-димера. Вместе с тем, чем моложе ребенок, тем больше шансов у него заболеть тяжелой формой COVID-19 и тем чаще у таких детей возникают существенные изменения в лабораторных показателях, приближающихся к таковым у взрослых [10].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 особенности течения у детей в российской федерации. // Педиатрия 2020, 6 (99): 57-61. doi:10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62
2. Мелехина Е.В., Горелов А.В., Музыка А.Д. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020. // Вопросы практической педиатрии. 2020; 15 (2): 7–20. doi:10.20953/1817-7646-2020-2-7-20
3. Овсянников Д.Ю., Новикова Ю.Ю., и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): клино-морфологические сопоставления. // Педиатрия 2020, 6 (99): 120-126. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-119-126
4. Родионовская С.Р., Мазанкова Л.Н., Османов И.М., и др. Новая коронавирусная инфекция как триггерный фактор мультисистемного воспалительного синдрома у детей: обзор литературы и анализ собственных данных. // Педиатрия 2020, 6 (99): 127-134. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-127-134
5. Румянцев А.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020; 7 (3): 37–53.
6. Фурман Е.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19 и дети. // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (3): 245–251. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-245–251.
7. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике, лечению и реабилитации при коронавирусной инфекции (19-COVID) (версия 8 (21.04.2021)).
8. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. <https://www.who.int/publications-detail/multisysteminflammatorysyndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (дата обращения: 01.06.2020).
9. Kumar H., Kawai T., Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2009; 388 (4): 621–5.
10. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors. Curr. Protoc. // Immunol. 2015; 109: 14.12.1–10.
11. Yoneyama M., Kikuchi M., Natsukawa T., Shinobu N., Imaizumi T., Miyagishi M. et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. // Nat. Immunol. 2004;
12. Zhou P., Tachedjian M., Wynne J.W., Boyd V., Cui J., Smith I. et al. Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- α in bats. // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2016; 113 (10): 2696–701.
13. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. // J. Exp. Med. 2020; 217 (6). e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652.
14. Bialek S., Boundy E., Bowen V., Chow N., Cohn A., Dowling N. et al. Severe Outcomes among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12–March 16, 2020. // MMWR Morb. Mortal Wkly Rep. 2020; 69 (12): 343–6.
15. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. // JAMA. 2020; 323 (11). DOI: 10.1001/jama.2020.1585.

Поступила 10.08.2022

