

Иммунологический профиль и его динамика у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2

PhD докторант Джаксыбаева Индира Салиховна
 Научные консультанты д.м.н. Боранбаева Риза
 Зулкарнаевна

д.м.н. Булегенова Минара Гусейновна

АО «Научный центр педиатрии детской хирургии»

Цель исследования: изучение особенностей иммунного ответа у детей с МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2.

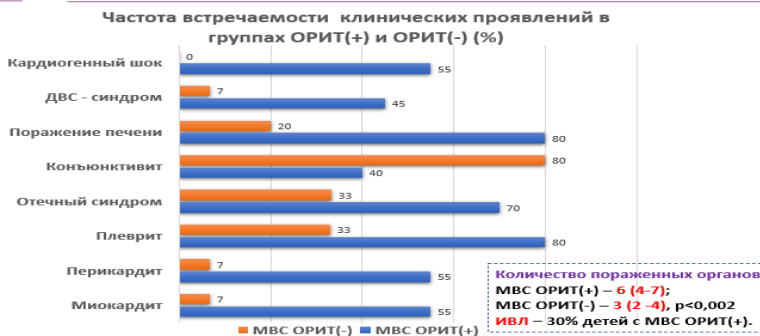
Задачи исследования:

- Провести сравнительный анализ изменений иммунного ответа у детей с МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 в зависимости от тяжести течения заболевания;
- Оценить экспрессию маркеров активации и апоптоза у детей с МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2;

Всего в исследование вошло **50** пациентов. Для определения иммунологических изменений в острый период заболевания мы провели иммунофенотипирование периферической крови и определение уровня цитокинов у 35 детей:

- 1 группа - 20 детей с МВС госпитализированных в ОРИТ - МВС ОРИТ(+)
- 2 группа - 15 детей с МВС не госпитализированных в ОРИТ - МВС ОРИТ(-)
- 3 группа (контроль) - 15 детей, перенесших COVID-19 и не развивших МВС - COVID-19 МВС(-)

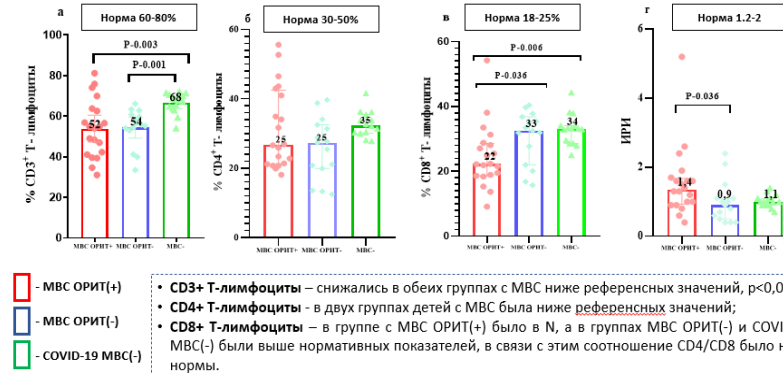
Клиническая характеристика детей перенесших МВС, ассоциированных с SARS-CoV-2



* Представлены только статистически значимые клинические проявления, p<0,005

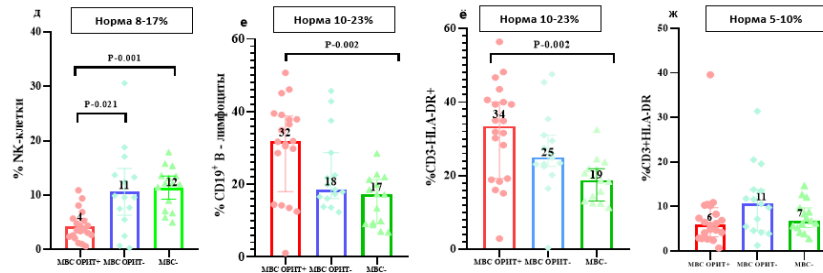
Результаты исследований иммунного профиля у детей с МВС

Изменение показателей клеточного иммунного ответа: CD3+; CD4+; CD8+ Т лимфоцитов, ИРИ



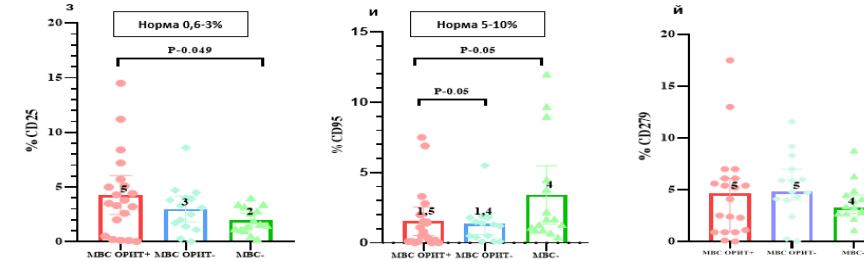
- **CD3+ Т-лимфоциты** – снижались в обеих группах с МВС ниже референсных значений, p<0,005;
- **CD4+ Т-лимфоциты** - в двух группах детей с МВС была ниже референсных значений;
- **CD8+ Т-лимфоциты** – в группе с МВС ОРИТ(+), в группах МВС ОРИТ(-) и COVID-19 МВС(-) были выше нормативных показателей, в связи с этим соотношение CD4/CD8 было ниже нормы.

Изменение показателей иммунного ответа и экспрессии маркеров активации: NK – клетки; CD19+В – лимфоциты; CD3-HLA-DR+; CD3+HLA-DR (%)



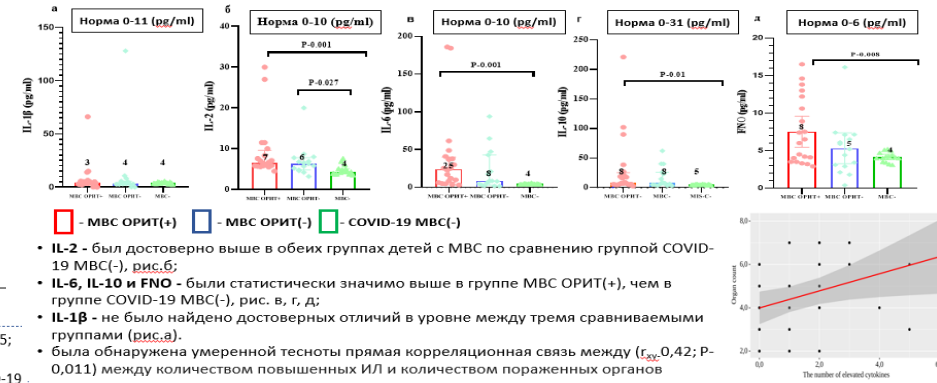
- **NK-клетки** – в группе МВС ОРИТ(+), значительно снижались, по сравнению с группой контроля, p<0,001 (рис.д);
- **CD19+ В-лимфоциты** – в группе МВС ОРИТ(+), были в 2 раза выше, чем в МВС ОРИТ(-) и в группе контроля (рис.е);
- **CD3-HLA-DR+** – были статистически значимо выше в группе МВС ОРИТ(+), по сравнению с COVID-19 МВС(-), рис.ж;
- **CD3+HLA-DR+** – не показала статистических значимых отличий ни в одной из групп (рис.з).

Изменение экспрессии маркеров активации и апоптоза (CD25; CD95; CD279) в исследуемых группах



- **CD25** - экспрессия этого маркера ранней активации в группе детей МВС ОРИТ(+), была статистически значимо выше по сравнению с группой COVID-19 МВС(-), рис. з;
- **CD95** - в обеих группах детей с МВС, наблюдалась слабая экспрессия маркера апоптоза по сравнению с группой контроля без МВС (рис.и);
- **CD279** - при сравнении экспрессии этого маркера в трех группах нашего исследования не было выявлено достоверных отличий (рис.й).

Изменения показателей IL-1β; IL-2; IL-6; IL-10; FNO в группах исследования



- **IL-2** - был достоверно выше в обеих группах детей с МВС по сравнению группой COVID-19 МВС(-), рис.б;
- **IL-6, IL-10 и FNO** - были статистически значимо выше в группе МВС ОРИТ(+), чем в группе COVID-19 МВС(-), рис. в, г, д;
- **IL-1β** - не было найдено достоверных отличий в уровне между тремя сравниваемыми группами (рис.а);
- была обнаружена умеренной тесноты прямая корреляционная связь между $r_{sp} = 0,42$; P=0,011 между количеством повышенных ИЛ и количеством пораженных органов

Динамика маркеров иммунного ответа через 3 и 6 месяцев, после перенесенного МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2

Показатели	Острый период (n-31)	Через 3 мес. (n-10)	P- value	Через 6 мес. (n-31)	P- value
CD3 Т- лимфоциты % (M ± SD)	54 ± 12	66 ± 7	0.02	65 ± 8	<0.001
CD4 Т- лимфоциты % (Me; IQR)	26 (21-34)	30 (26-34)	0.721	31 (26-36)	0.017
CD8 Т- лимфоциты % (M ± SD)	28 ± 9	35 ± 9	0.05	33 ± 8	0.013
NK клетки % (Me; IQR)	5 (3-10)	15 (8-18)	0.05	11(9-17)	<0.001
CD19 В – лимфоциты % (Me; IQR)	29 (17-38)	16 (14-18)	0.006	15 (11-18)	<0.001
CD3+HLA-DR+% (Me; IQR)	7 (5-11)	7 (3-9)	0.821	7 (5-12)	0.906
CD3-HLA-DR+% (Me; IQR)	37 (30-41)	18 (15-19)	0.006	19 (14-23)	0.002
CD25% (M ± SD)	4.1 ± 2.9	2.7 ± 1.8	0.169	2.4 ± 2.6	0.023
CD279% (Me; IQR)	5.4 (3.7-6.6)	2.4 (2.3-2.6)	0.049	1.8 (1.1-2.7)	0.001
CD95% (M ± SD)	1.1 ± 1.6	1.2 ± 0.7	0.131	2.1 ± 2.6	0.18

- **CD3+, CD4+Т-лимфоцитов** и **NK-клетки** – восстановление в катамнезе относительного количества до референсных значений;
- **CD8+ Т-лимфоциты** - остались повышенными во всех временных точках (3, 6 мес);
- **CD19+ В-клетки; CD3-HLA-DR+; CD279, CD25** - статистически значимо снизились через 3 и 6 месяцев после выписки;
- **CD95** - был ниже референсных значений во всех временных точках исследования.

Выводы:

1. МВС ассоциированный с SARS-CoV-2 - тяжелая патология, проявляющаяся множественным поражением органов на фоне отсроченного иммунного ответа после перенесенного COVID-19.
2. Активация иммунной системы в обеих группах детей с МВС выражалась в CD3+ Т-клеточной лимфоцитозе и снижением экспрессии маркера CD95.
3. Более глубокая иммунная дезрегуляция характерна для пациентов с критически тяжелым течением МВС, что подтверждается результатами сравнительного анализа детей нуждавшихся и не нуждавшихся в ОРИТ.
4. Имелась связь между высоким риском госпитализации в ОРИТ и признаками глубокой иммунной супрессии, о чем свидетельствует повышение относительного количества В-лимфоцитов, увеличение экспрессии маркеров активации CD3-HLA-DR+, снижение NK-клеток и повышение экспрессии CD25 у этих пациентов.
5. Наша работа показала возможную роль в патогенезе заболевания рецептора апоптоза CD95 и регуляторного CD279 для подтверждения которой необходимы дальнейшие исследования с включением большего количества пациентов.