

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:

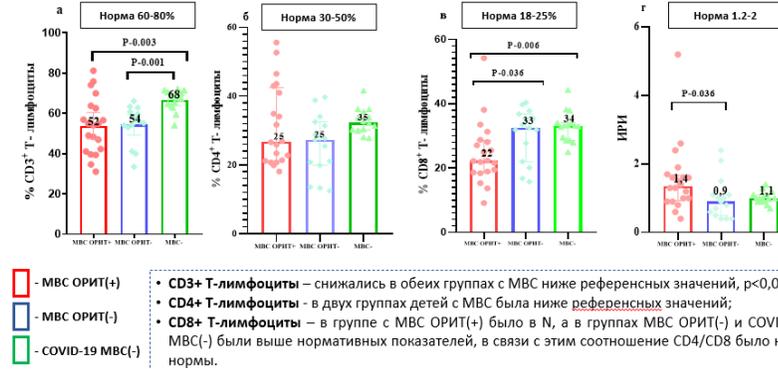
- Провести сравнительный анализ изменений иммунного ответа у детей с МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 в зависимости от тяжести течения заболевания;
- Оценить экспрессию маркеров активации и апоптоза у детей с МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2;

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(-)

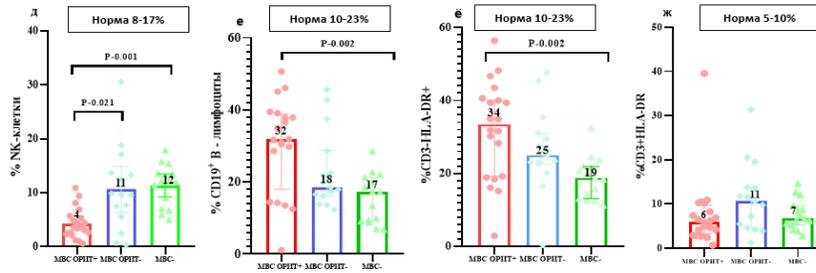
Результаты исследований иммунного профиля у детей с МВС

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



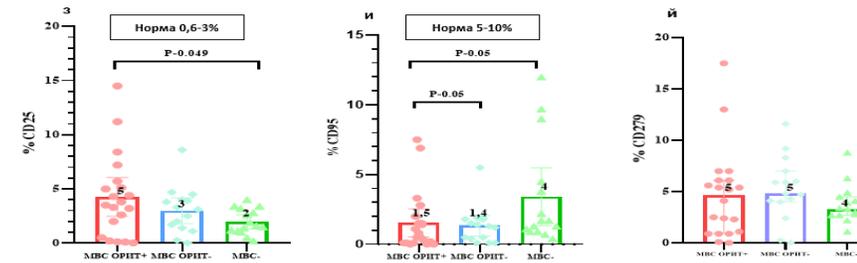
- CD3+ Т-лимфоциты – снижались в обеих группах с МВС ниже референсных значений, $p < 0,005$;
- CD4+ Т-лимфоциты - в двух группах детей с МВС была ниже референсных значений;
- CD8+ Т-лимфоциты – в группе с МВС ОРИТ(+) было в N, в группах МВС ОРИТ(-) и COVID-19 МВС(-) были выше нормативных показателей, 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 (%)



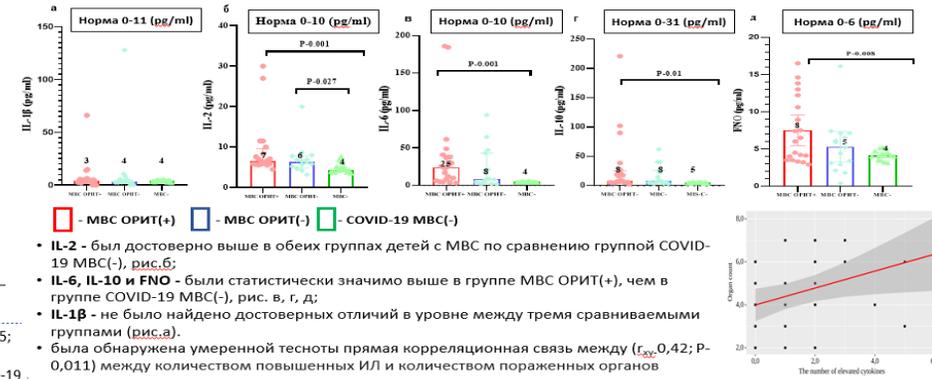
- NK-клетки – в группе МВС ОРИТ(+) значительно снижались, по сравнению с группой контроля, $p < 0,001$ (рис.д);
- CD19+ В-лимфоциты – в группе МВС ОРИТ(+) были в 2 раза выше, чем в МВС ОРИТ(-) и в группе контроля (рис.е);
- CD3-HLA-DR+ – были статистически значимо выше в группе МВС ОРИТ(+), по сравнению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

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 значим 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

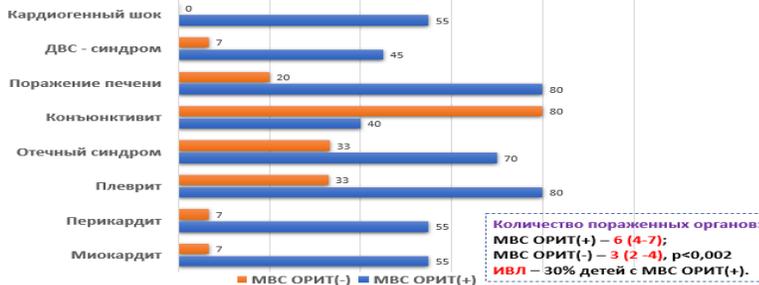
Показатели	Острый период (n-31)	Через 3 мес. (n-10)	P- value	Через 6 мес. (n-31)	P- value
CD3 Т- лимфоциты % (M ± SD)	54 ± 12	66 ± 7	0.02	65 ± 8	<0.001
CD4 Т- лимфоциты % (Me; IQR)	26 (21-34)	30 (26-34)	0.721	31 (26-36)	0.017
CD8 Т- лимфоциты % (M ± SD)	28 ± 9	35 ± 9	0.05	33 ± 8	0.013
NK клетки % (Me; 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:

- МВС ассоциированный с SARS-CoV-2 - тяжелая патология, проявляющаяся множественным поражением органов на фоне отсроченного иммунного ответа после перенесенного COVID-19.
- Активация иммунной системы в обеих группах детей с МВС выражалась в CD3+ Т-клеточной лимфоцитозе и снижением экспрессии маркера CD95.
- Более глубокая иммунная дезрегуляция характерна для пациентов с критически тяжелым течением МВС, что подтверждается результатами сравнительного анализа детей нуждавшихся и не нуждавшихся в ОРИТ.
- 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.
- 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.

Частота встречаемости клинических проявлений в группах ОРИТ(+) и ОРИТ(-) (%)



Количество пораженных органов:
 МВС ОРИТ(+) – 6 (4-7);
 МВС ОРИТ(-) – 3 (2-4), $p < 0,002$
 ИВЛ – 30% детей с МВС ОРИТ(+).

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