

ДЕФІНИЦІЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ОРГАНІЗМУ ВНАСЛІДОК ДІЇ ВІРУСУ SARS-COV-2 В СИСТЕМІ «МАТИ-НОВОНАРОДЖЕНИЙ» (огляд літератури)

Мельник О.О. <https://orcid.org/0000-0003-1384-9102>

Донецький Національний медичний університет, Кропивницький, Україна.
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

kinlem-78@ukr.net

Актуальність. Питання пандемії стало ключовим для всього світу за останні 5 років. Значну роль у захисті від інфекцій організму відіграє імунна система. У немовляти вона незріла при народженні та функціонально неповноцінна. В процесі зростання та розвитку організму дитини змінюються механізми захисту малюка від різних факторів зовнішнього середовища та забезпечує гармонійне зростання та розвиток дитини.

Ціль: удосконалити вивчення механізмів дії вірусу SARS-COV-2 в системі «мати-плід-новонароджений» від жінок, що перехворіли на COVID-19 протягом вагітності та узагальнити інформацію щодо особливостей постнатальної адаптації новонароджених від матерів цієї групи.

Матеріали та методи. Проаналізована вітчизняна і зарубіжна фахова науково-дослідницька література за період розпаду вірусу SARS-COV-2. Додатково ретроспективно аналізувалися історії пологів та розвитку новонароджених від матерів, які перехворіли на COVID-19 протягом вагітності.

Результати. Отримані дані та вивчення механізму взаємодії «вірус-господар» доповнюють та удосконалюють знання про вплив COVID-19 на вагітність та життєво важливі параметри новонародженого та механізми захисту від нього.

Висновки. Розуміння патогенезу, механізму дії та наслідків пошкодження тканин організму новонароджених вірусом SARS-COV-2 у системі «мати-плід-новонароджений», вивчення імунних механізмів захисту дитини, допоможе запобігти та уникнути реалізації значних уражень органів і систем немовлят. Розробка алгоритмів захисту новонароджених дітей від дії коронавірусу допоможе зберегти здоров'я дитини в майбутньому.

Ключові слова: новонароджений, вірус SARS-COV-2, імунна відповідь, система «мати-новонароджений».

Актуальність. COVID-19 у період 2019–2024 рр. став глобальною проблемою людства. Вірусом уражаються всі вікові групи населення планети, зокрема вагітні, їх новонароджені діти не є винятком. За даними літератури, щорічно у світі 5 мільйонів немовлят помирають на першому році життя, третина цих смертей пов'язані з розвитком різноманітних інфекцій. Відомо, що імунна система новонароджених повністю не функціональна, незріла при народженні, протягом першого року життя формується та дозріває. Щоб підтримати період імунної незрілості та знизити ризик інфікування дитини при народженні та протягом перших місяців життя, мати передає пасивний захист, переважно у вигляді антитіл, які спокійно проходять через плаценту та далі через грудне моло-

ко до немовляти. Вродженого імунітету дитини (антиген-презентуючих клітин та фагоцитів) функціонально та кількісно недостатньо для захисту новонародженої дитини [9].

Ціль: За даними сучасної літератури проаналізувати провідні механізми патологічної дії вірусу SARS-COV-2 на систему «мати-плід-новонароджений» при інфікуванні матері під час вагітності та характер імунної відповіді немовляти після народження протягом перших місяців життя. Проаналізувати та узагальнити інформацію щодо особливостей перебігу, клінічних проявів, формування ускладнень і шляхів подолання коронавірусної інфекції у новонароджених від матерів, що перехворіли на COVID-19 під час вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Розглянуто та проаналізовано 40 оглядових статей та оригінальних міжнародних дослідницьких статей за темою, які знаходяться у вільному доступі за період 2020 по лютий 2024 року. Для аналізу дослідницької літератури використовувалися бази даних Web of Science, Scopus та PubMed. Додатково ретроспективно аналізувалися 43 історії розвитку новонароджених від матерів, які переохворіли на COVID-19 під час вагітності, з акцентом на особливостях становлення імунної системи дитини, перебігу, клініко-лабораторного дослідження жінок та їх малюків.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Імунна система починається формуватися внутрішньоутробно. У крові плода циркулює велика кількість імуносупресорів, які послаблюють розвиток власного імунітету для гармонійного внутрішньоутробного розвитку дитини та запобігання імунного конфлікту з організмом матері [9,11]. На становлення імунної системи маляти значно впливає імуносупресивне середовище матки. Тому імунні реакції новонародженого постнатально вважаються незрілими, організм дитини пристосовується, адаптується до самостійного життя та дії великої кількості нових антигенів навколишнього середовища відразу після народження [37]. У цей час природжений імунітет має вирішальне значення виживання та захисту новонароджених перед недосвідченим адаптивним імунітетом [11,34].

Важливу роль у постнатальному житті немовлят грає пасивний імунітет, який активно захищає дитину в перший місяць життя за допомогою материнських імуноглобулінів G (IgG), що діють проти всіх патогенів, з якими стикалася майбутня матір за її життя. В подальшому, рівень пасивного материнського імунітету в організмі маляти знижується, і зовсім перестає працювати до 6 місяця життя дитини. Як наслідок, дитина починає активно хворіти [9,11].

Отже, протівірусна відповідь імунної сис-

теми у дітей залежить від взаємодії вроджених та набутих імунних механізмів [30,34]. До гуморальних компонентів вродженого протівірусного імунітету відносять рівень лізоциму, комплемент та фактори некрозу пухлин – TNF- α , TNF- β , інтерферон-INF- γ . Клітинні фактори представлені натуральними кілерами та макрофагами. Класи Ig (A, E, M, G) та генерація Т-лімфоцитів (Т-лімфоцити, Т-хелпери, Т-кілери, Т-супресори) відповідають за набутий протівірусний імунітет людини [11, 30, 36].

В клітинному складі крові при народженні у дитини переважають нейтрофіли. До кінця першого тижня життя відбувається вирівнювання кількості нейтрофілів і лімфоцитів – так званий "перший перехрест" – з подальшим наростанням кількості лімфоцитів. Підвищення рівня гранулоцитів у крові новонароджених компенсує недостатню активність їх захисних функцій. Абсолютна кількість моноцитів крові у новонароджених вище, ніж у дітей старшого віку, і відрізняється слабкою захисною активністю організму [9].

Рівень антибактеріального ферменту - лізоциму – перевищує рівень в материнській крові при народженні, з наростанням протягом перших днів життя, а з 7-8 дня після народження знижується і досягає рівня дорослих людей [9,30,34].

Відносна кількість Т-лімфоцитів новонароджених знижена порівняно з дорослими, але у зв'язку з віковим лімфоцитозом, абсолютна кількість Т-лімфоцитів у крові новонароджених збільшується у порівнянні з дорослими [30,34].

Особливості Т-лімфоцитів новонароджених пов'язані з виходом у кровоток недозрілих форм. Слабкість клітинної ланки імунітету робить малюків особливо чутливими до вірусних, бактеріальних та грибкових інфекцій, захист від яких вимагає участі функціонально повноцінних Т-лімфоцитів [27].

У дітей раннього віку відзначається низький рівень INF та їх активності, характерна незавершеність фагоцитозу, незважаючи на його високу активність [29].

Секреторні IgA відсутні при народженні. З молоком матері до малюка потрапляє додат-

ковий захист – секреторні IgA та G у вигляді готових антибактеріальних та антивірусних антитіл (АТ). Секреторні АТ надходять безпосередньо на слизові оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та дихальних шляхів, захищають слизові дитини від зовнішньої атаки мікроорганізмів. Це стосується носоглотки, кишківника, очей [11,27].

Готові материнські IgG проникають зі ШКТ новонародженого через спеціальні рецептори слизової оболонки кишківника в кров'яне русло, де поповнюють рівень материнських антитіл, які раніше потрапили через плаценту [35]. Потрапляючи у кровообіг плода та новонародженого, материнські антитіла можуть координувати різноманітні імунні функції: пряму нейтралізацію антигену та ненейтралізуючі клітинно-опосередковані функції. Різноманітність функцій антитіл демонструє їх унікальну здатність забезпечувати комплексний імунологічний захист плоду, немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні [28]. Після 6 місяців життя у малюка поступово формується власна імунна система. Процес триває аж до пубертатного періоду [27,31].

Материнські антитіла IgG переносяться до кровообігу плода шляхом зв'язування з рецепторами Fc-домену (FcR) неонатальних Fc-рецепторів (FcRn) і Fcγ-рецепторів на поверхні синцитіотрофобласта, шару багатоядерних клітин, що покриває плаценту [28].

Функціональна роль цих антитіл включає пряму нейтралізацію антигенів, антитілозалежне відкладення та активацію комплементу, опсонізацію антигену, антитілозалежний клітинний фагоцитоз і антитілозалежну клітинну цитотоксичність. В дослідженні вивчалися імунофенотиповані антитіла до SARS-CoV-2 у сироватках крові невагітних, вагітних і годуючих жінок після імунізації вакцинами мРНК проти COVID-19 [28].

Вагітні та жінки, які годують грудьми, продемонстрували нижчий титр антитіл до SARS-CoV-2, обмежену відповідь підкласу IgG і знижену здатність до зв'язування FcR після першої дози («основної») вакцинації. Однак після другої дози («підсилення») були мінімальні відмінності між вагітними жінками та

жінками-годувальницями, проти невагітних жінок, що вказує на підсилення ослаблених імунних відповідей на першу дозу під час вагітності і підтверджує важливість «підсилення» вакцинацією. У жінок, які годують грудьми, після другої дози вакцини спостерігалось унікальне збільшення кількості антитіл, що активують природні клітини-кілери (NK). Це може стати основою для майбутніх стратегій вакцинації, щоб викликати реакцію антитіл під час вагітності та найкраще захистити діадку мати-немовля [23].

Що стосується пасивного переносу антитіл, інші автори [28] спостерігали більшу кількість антитіл SARS-CoV-2 у матерів порівняно з сироваткою пуповини, що свідчить про низькі трансплацентарні швидкості передачі антитіл до кровообігу плода. Атьєо та ін. продемонструвати, як невагітні, вагітні та жінки, які годують грудьми, відрізняються у відповідях на імунізацію проти SARS-CoV-2 на основі мРНК-вакцин – підсилення вакциною залишається ефективною стратегією вирівнювання якості відповідей антитіл у досліджуваних групах [4].

Дослідженням виявлено, що матері, які виношували плоди чоловічої статі, мали нижчі материнські титри антитіл IgG проти SARS-CoV-2. Це відкриття ослабленої імунної відповіді на SARS-CoV-2 у матерів із плодами чоловічої статі свідчить про можливість статі плоду змінювати реакцію антитіл матері під час вагітності. Інфіковані SARS-CoV-2 матері під час вагітності чоловіком виробляли вищі титри антитіл. Оскільки антитіла менш ефективно переносяться рецепторами Fcγ, саме їх більшу кількість виявлено при вагітності хлопчиком. Ці результати допомагають з'ясувати, чому передача IgG SARS-CoV-2 була знижена під час вагітності плодом-хлопчиком [28]. Матері з плодами чоловічої статі мали нижчі титри антитіл до SARS-CoV-2 із диференціальним зв'язуванням і глікозилюванням FcR після інфікування та нижчими темпами передачі IgG проти SARS-CoV-2 через плаценту. Тому що в плацентах, вагітних чоловічим плодом було більше Fcγ-рецепторів, а вони гірше переносять антитіла у порівнянні з Fc-рецепторів, які

виявлялися у плацентах, вагітних дівчиною. Ці спостереження мають важливе значення для вакцинації проти SARS-CoV-2 вагітних та для догляду за дітьми чоловічої статі, бо саме вона є групою ризику[4,23].

Механізм передачі вірусу через плаценту представлено на рис.1

Організм виробляє IgG та IgM як специфічну імунну відповідь на вірусне вторгнення. IgG може подолати плацентарний бар'єр до плоду, але молекули IgM занадто великі, щоб уникнути цей бар'єр[45]. До антитіл пізньої фази імунної відповіді належать IgG. Їх продукцію забезпечують клітини імунної пам'яті. Показники високого рівня специфічних IgG реєструються у періоди регресу клінічних проявів і реконвалесценції. Утримання високих титрів специфічних IgG після перенесеного гострого запального процесу відмічаються при рекурентних інфекціях або в період загострення хронічного процесу [37].

IgM синтезуються плазматичними клітинами при першому контакті з патогеном, активують систему комплементу для забезпечення реалізації комплемент-залежної цитотоксичності. Виявлення високих концентрацій IgM відбувається з 3 – 6-го дня після інфікування вірусом. Це можна використовувати як індикатор раннього виявлення інфікування вірусом. Якщо тест на IgM у новонародженого позитивний, можна запідозрити внутрішньоутробну інфекцію. IgG виробляється пізно і виявляються у крові пацієнта лише через 8 днів після інфікування[45]. Далі рівень IgM знижується на фоні підвищення вмісту специфічного IgG. Визначення високого рівня IgM при зниженні показників антитіл інших класів свідчить про схильність до хронізації інфекційного процесу [9,11,31]. Якщо тест позитивний на IgG і негативний на IgM, внутрішньоутробна інфекція не підтверджується. Якщо IgG швидко знижується, а IgM негативний, початковий діагноз

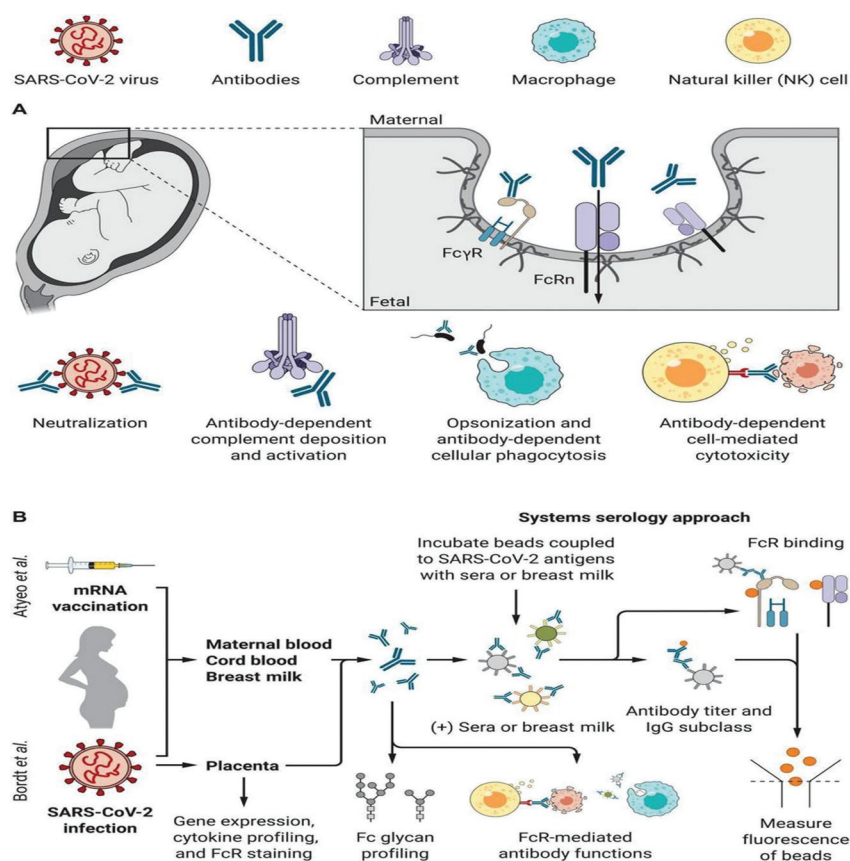


Рис.1. Передача IgG через рецептори плаценти при пасивній передачі при грудному вигодовуванні чи при активному введенні через мРНК-вакцини; <https://www.science.org/DOI/10.1126/scitranslmed.abm2070>

є хибнопозитивним і внутрішньоутробної інфекції не відбулося[42].

Китайські дослідники повідомили про інфіковану на Коронавірус вагітну жінку, яка народила шляхом кесаревого розтину, з повною ізоляцією малюка після пологів. Аналіз крові дитини показав високі рівні IgM через 2 години після пологів та продовжував підвищуватися[42,43]. Відомо, що IgM не проникає через плацентарний бар'єр і не виявляється перші 3 дні після початку інфікування[45]. Навпаки, високий рівень IgM через 2 години після народження в цьому випадку вказує на можливість внутрішньоутробного інфікування і новонароджений виробляє власні антитіла у відповідь на дію вірусу[15].

В іншому дослідженні n=655 від хворих матерів на SARS-CoV-2, методом RT-PCR 19 мазків з носоглотки, 4 зразки плаценти та 1 пуповинної крові були позитивними та у 3 новонароджених був підвищений рівень IgM проти SARS-CoV-2. Це доказує, що SARS-CoV-2 може вторгнутися в плаценту, порушити плацентарний бар'єр, щоб заразити плід [29], тобто підтверджує вертикальну передачу вірусу.

Все більше літератури доказує вертикальну передачу вірусу від матері до дитини, ризик можливого захворювання варіює. Матері, з позитивним результатом на COVID-19, народжували дітей, які у 4-9% мали позитивний результат на РНК вірусу при народженні[13,25,40].

Відомі 4 вертикальні шляхи передачі вірусу: 1) плацентарний, 2) вагінальний вихідний шлях, 3) при грудному вигодовуванні 4) через моноцити та макрофаги. Найбільш імовірною є плацентарна передача[10].

Передачі вірусу від матері до дитини здійснюється через ACE2 рецептор і потрапляє в плаценту за допомогою трансмембранної серинової протеази2 (TMPRSS2)[20]. У плаценті ACE2 розташовані в ендотеліальних клітинах, синцитіальних трофобластах, цитотрофобластах, децидуальних і гладко м'язових клітинах судин ворсинок [13,14].

Була виявлена закономірність: на ранніх строках вагітності рівні ACE2 і TMPRSS2 максимальні, з локалізацією ACE2 переважно в первинних і вторинних децидуальних облас-

тах плаценти; зі збільшенням терміну вагітності рівень експресії поступово знижується. На пізніх термінах вагітності ACE2 і TMPRSS2 зовсім не визначалися [42]. Дослідження повідомило про викидень вагітної жінки з позитивним результатом SARS-CoV-2 на 13 тижні вагітності, реплікацію та синтез вірусного геному було виявлено в тканинах плаценти, легенів і нирок обох плодів[39]. ПЛР-тестування плаценти та плоду виявило позитивний результат плаценти та пуповини[15].

Кілька досліджень показали, що вагінальні виділення вагітних жінок з позитивним результатом SARS-CoV-2 виявилися негативними, а тести на вагінальні виділення матері були негативними, навіть якщо у новонародженого відбулося внутрішньоутробне інфікування. І з цієї причини вагінальні пологи мають меншу ймовірність інфікування новонародженого. Тому жінкам із легкими симптомами та відсутністю протипоказань можна вибрати вагінальні пологи, але зазвичай рекомендується кесарів розтин[42]. Ймовірність передачі SARS-CoV-2 статевим шляхом вкрай низька[10,30]. SARS-CoV-2 не передається через грудне молоко. Це важливе джерело харчування для немовлят і допомагає зміцнити їхній імунітет. Матері, інфіковані SARS-CoV-2 можуть годувати грудьми[13].

SARS-CoV-2 може інфікувати моноцити та макрофаги. Через білок-S вірусу зв'язується з ACE2 моноцитів і макрофагів, інфікує клітини органів-мішенів, інфіковані клітини та поширюється[18].

В еру пандемії Коронавірусу особливу зацікавленість представляють механізми взаємодії з клітинами імунної системи. Вірус SARS-COV-2 має тропність до епітеліальних клітин типу 1 альвеолярних клітин. Тропізм виявляється як до епітелію так і до клітин імунної системи. В клінічній картині характерними проявами дії SARS-COV-2 є поява ознак дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові(ДВЗ) з порушенням реологічної картини крові з масивними змінами з боку внутрішніх органів (MIS-мультисистемний запальний синдром), пов'язану з результатами дії чи ускладненнями Covid-19[41].

За даними літератури у відкритому доступі відомо, що у 80% хворих на Covid-19 вагітних жінок серйозних ознак інфекції не спостерігалося чи вони перенесли захворювання в легкій формі (лише з ГРВІ), тільки у 14% пацієнтів розвинулося важке запальне ураження легень (із задишкою, тяжкою гіпоксемією) та у 6 % хворих реалізувався критичний стан з дихальною недостатністю, системним шоком або поліорганною недостатністю. Приблизно 20–30% пацієнтів, які були госпіталізовані з постковідною пневмонією, потребували респіраторну підтримку[5,16,6]. Ряд авторів звертали увагу на важкий перебіг інфекції вагітних з екстрагенітальною патологією. Стан новонароджених від матерів з COVID-19 у переважній більшості випадків описується як нормальний; однак деякі документи повідомляли про захворюваність та поодинокі випадки смерті інфікованих новонароджених[6,7,10].

На основі попередніх досліджень і сучасних знань про SARS-CoV-2 відомо, що імунні реакції відбуваються між вірусними частинками вірусу, його спайк (S)-поверхневим білком і клітинними рецепторами людини – людський ангіотензин-перетворюючий фермент-2 (ACE2) – багато в слизових оболонках верхніх дихальних шляхів, кишківнику, нирках, плаценті, тоді як внутрішня частка вірусу-білок N- нуклеокапсид, не задіяні в цій реакції [3,11].

На перших етапах розвитку інфекції клініка виглядає, як банальна ГРВІ, з швидким захопленням вірусом епітеліальних клітин в місці впровадження. Великий тропізм вірусу до клітинного епітелію, проникнення через рецептор ACE-2. З перших хвилин взаємодії розвивається реакція, направлена на ураження клітин (насамперед, головної відповідальної клітини імунної системи-дендритної клітини, що зчитує інформацію про інфекційний агент) [13,14].

Механізм противірусної дії організму проходить в 2 етапи: 1) фаза викиду інтерферону (ІФ) – характерний викид цитокінів та підвищення температури тіла; 2) фаза активації натуральних кілерних клітин (NK), що блокує і не дає розмноженню вірусу [21]. Взаємодія ІФ і присутність NK забезпечують організму лю-

дини неспецифічний противірусний імунітет – захист проти вірусу і відсутності клінічних проявів захворювання. Якщо цей механізм працює дискордантно, з'являються ускладнення чи розвивається захворювання, з типовими проявами коронавірусної інфекції[14,19,22].

З 3-5 доби від проникнення вірусу в організм людини спрацьовують гуморальні фактори, за рахунок АТ працює «протективний» імунітет, який діє аж до стадії реконвалесценції. Це пов'язано з килерними клітинами (СД8+), які за допомогою свого Т-антигену розпізнають рецептори та захищають організм. На цьому етапі виявляються високий рівень захисних АТ за рахунок активації гуморальної ланки імунітету[21].

Активація клітинного імунітету відбувається як відповідь на вірусну інфекцію. Клітини імунної системи розпізнають уражені вірусом клітини. Мета вірусу: не зруйнувати нормальні клітини організму, а вмонтуватися своєю РНК і взаємодіяти разом з клітинами організму. На початку клітини імунної системи повинні виявити та знешкодити клітини, в яких поселився вірус (хворі і уражені клітини) [8,12,22].

На присутність вірусу-подразника плазматичотидні дендритні клітини, як основи імунної системи, разом з інтерлейкін-продукуючими клітинами (NIPC) виробляють ІФ для захисту організму. Синтез ІФ відбувається при активації на їх поверхні специфічних рецепторів Toll-like receptors (TLR), які стимулюють специфічну біологічну відповідь та розпізнають вірус[1,2,3,17].

Тропізм до клітин, що уражені Covid-19. Основна «клітина-переносник» – макрофаг (monocyt-derived inflammatory macrophage), клітина моноцитарного ряду, що тропна до епітеліальних клітин, який взаємодіє через хемокінові рецептори та вирушає саме в уражені вірусом органи, особливо в органи з підвищеним кровообігом – легені, печінка, нирки, серце і судини, рідше – головний мозок. [24,44]. Макрофаг в своєму складі має цитокіни, вирушаючи в активовані вірусом органи, провокує їх викид та розвиток «цитокінової бурі» і розвитком характерної клінічної картини, в т.ч. розвитком ДБЗ [12,19, 41].

Тяжкість Covid-19 залежить не від наявності самого вірусу в організмі людини, а від характеру відповіді клітин імунної системи на уражені коронавірусом клітини та викидом і дією цитокінів - інтерлейкіна (IL) -6, IL-8, IL-10, IL-1в, TNF (tumor necrotic factor) [21,22,26].

На поверхні макрофагу є TLR-рецептори, за допомогою них вірус проникає в середину клітини. Ці рецептори TLR-4 чи TLR-7 індивідуальні та генетично специфічні для кожної людини[17]. При взаємодії макрофагу з вірусною часткою формується інфламосома(inflammosome), здійснюється викид прозапальних цитокінів → картина «цитокінової бурі» → місцева токсична реакція → формування порушень органів (місцево в тканині). Активізація медіаторів запалення сприяє вивільненню цитокінів, стимулює викид макрофагів, нейтрофілів і моноцитів, поряд з активацією В-клітин та плазматичних клітин із виробленням антитіл, що призводить до гіперімунної відповіді організму[1,41]. Наприклад, ураження епітелію верхніх та нижніх дихальних шляхів під впливом дії цитокінів приводить до розвитку респіраторного дистрес синдрому (РДС) та запальним ураженням легень. Поряд з цим, викид великої кількості ІФ призводить до активації мікрофлори дихальних шляхів, що ще більше підсилює і так наявний запальний процес [22,43].

В судинному руслі взаємодія вірусу та клітинами імунної системи працює за подібним сценарієм. Вірус проникає через ендотеліальні клітини і працює з клітинами моноцитарно-макрофагальної системи та активує їх. Активізація ендотелію є основою для порушення коагуляції і типовими змінами, з розвитком ДВЗ та тяжкими ускладненнями, в тяжких випадках, летальними. Причина розвитку - особливості, генетика кожної людини як особистості. І це відповідь на питання, чому хтось хворіє в тяжкій формі, а хтось зовсім не хворіє в епіцентрі Коронавірусу?[34].

Важливу роль в тяжкості процесу відіграють коморбідні стани, які приводять до порушення нормальної відповіді організму та ускладнюють розвиток подій – цукровий діабет, васкуліти, ураження серцево-судинної системи,

незрілість органів у передчасно народжених, вік особи, хронічна патологія [2,23,32,33,43]. Механізм розвитку змін в організмі під впливом SARS-COV-2 можна відобразити схематично так:

Імунна дисрегуляція → гостре запалення в місці ураження → «цитокінова буря» → гостре ураження органу (наприклад, легень) → РДС → коагулопатія → мультиорганна недостатність → розвиток MIS → результат (одуження чи летальність) [41].

Епітелій верхніх дихальних шляхів та лімфоглоточне кільце беруть участь у первинному контакті з навколишнім середовищем. Лімфоїдна тканина верхніх дихальних шляхів(NALT) разом з кишковою (GALT) та бронхіальною (BALT) формують лімфо-епітеліальний комплекс для місцевого імунного захисту малюка [21].

У дітей, на відміну від дорослих, вірус потрапляє відразу в нижні дихальні шляхи. Це пов'язано з фізіологічними особливостями дитячого віку: значно нижчою щільністю рецепторів ACE2, ніж у дорослих, вірусу буквально нема за що зачепитися чіпкими «шипками», його спайк-зоною[41]. Це пояснює, чому дитина не хворіє в ранньому віці та різниця розвитку події у дитини і у дорослої людини [21].

Виникнення розвитку вірусної інфекції може бути визвано порушенням хемотаксичної активності нейтрофілів, дефіцитом клітинного імунітету (зниженням регуляторних популяцій Т-хелперів, Т-супресорів чи їх проліферації [21].

Причинами вродженої недостатності «протективного» імунітету може бути: вроджена недостатність цитотоксичних Т-лімфоцитів (нейтралізуючих АТ), зниження рівня CD8+ чи Th1(хелпера) відповіді [26].

Характерні зміни лабораторних показників: підвищений рівень прозапальних інтерферонів IF-γ (інтерферон-гамма), IL-6, IL-8, IL-10, IL-1в, TNF, підвищений рівень нейтрофілів і моноцитів. Зниження рівня лімфоцитів, еозинофілів [12,26].

В серологічних тестах на виявлення РНК-вірусу після перенесеного COVID-19 виявляються антитіла (Ig) як до поверхневої частки,

так і до внутрішній частини (анти-S, анти-N антитіла). І навпаки, виявляються тільки поствакцинальні анти-S антитіла, при імунізації здорових людей при введенні мРНК чи векторних вакцин, бо ліки діють тільки на поверхневу частину вірусу. При отриманні їх високих цифр (титр анти-S), людина може почувати себе в небезпеці і є захищеною проти вірусу[4,8].

Для захисту проти вірусу розроблено інактивовані вакцини, мРНК-вакцини тощо[42]. Було показано, що вакцинація викликає більшу відповідь антитіл, ніж інфекція [8]. Після вакцинації рівень антитіл IgM, IgG та IgA в сироватці крові та грудному молоці підвищився у вагітних і годуючих жінок, але основними антитілами в сироватці крові, антитілами до грудного молока та антитілами до грудного молока були IgG[8,36]. Чим більше кількість щеплень, тим вищий рівень IgG[8]. Дослідження показали, що вакцинація вагітних жінок не впливає на вагітність, пологи та неонатальні ускладнення можуть супроводжуватися лихоманкою і симптомами ГРВІ[42], вакцина безпечна для вагітних жінок, але лихоманка може збільшити ризик вроджених вад розвитку, рекомендовано з обережністю розглядати вакцинацію в першому триместрі вагітності[8].

ВИСНОВОК

Через зниження імунітету матері в перинатальному періоді та недостатньо розвинену імунну систему новонароджених ризик зараження на SARS-CoV-2 високий. Отримані дані та вивчення механізму взаємодії «вірус-господар» дозволять оцінити вплив COVID-19 на вагітність та життєво важливі параметри новонародженого. З дозріванням імунної системи дитини, вдосконалюються механізми специфічної імунної відповіді організму та підвищується рівень реагування на контакт з антигенами навколишнього середовища - з бактеріями, вірусами, алергенами. Щоб ефективно перервати шлях передачі SARS-CoV-2 від матері до дитини, необхідно проводити цілеспрямовану профілактику в чотирьох напрямках: захист на етапі ведення пологів, менеджменту новонароджених, забезпечити

профілактику та контроль внутрішньо лікарняних інфекцій, при необхідності вакцинація для додаткового імунітету.

Конфлікт інтересів. Автор даного рукопису стверджує про відсутність конфлікту інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Aboudounya MM, Heads RJ (2021). COVID-19 and Toll-Like Receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 May Bind and Activate TLR4 to Increase ACE2 Expression, Facilitating Entry and Causing Hyperinflammation. DOI: 10.1155/2021/8874339
2. Alhabibi AM, Hassan AS et al.(2023). Impact of Toll-Like Receptor 2 and 9 Gene Polymorphisms on COVID-19: Susceptibility, Severity, and Thrombosis. J Inflamm Res. 2023 Feb 17;16:665-675. DOI: 10.2147/JIR.S394927.
3. Ali HN, Niranji SS, Al-Jaf SM(2022). Association of Toll-like receptor-4 polymorphism with SARS CoV-2 infection in Kurdish Population. DOI: 10.1016/j.humgen.2022.201115
4. Atyeo C, DeRiso E et al.(2021). COVID-19 mRNA vaccines drive differential Fc-functional profiles in pregnant, lactating, and nonpregnant women. Sci. Transl. Med. 13, eabi8631
5. Chen N et al.(2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 395, 507–513. DOI: 10.1128/CMR.00032–09.
6. Charuta A, Smuniewska M, et al.(2023). Effect of COVID-19 on Pregnancy and Neonate's Vital Parameters: A Systematic Review. J Pregnancy. 2023 May 13;2023:3015072. DOI: 10.1155/2023/3015072.
7. Chi J, Gong W, Gao Q (2021) Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and the risk of vertical transmission: a systematic review. Arch Gynecol Obstet 303(2):337–345
8. Collier A-RY et al. (2021). Immunogenicity

- of COVID-19 mRNA vaccines in pregnant and lactating women. JAMA. DOI: 10.1001/jama.2021.7563.
9. Drannyk HM, Prylutskyi OS, Bazhora YuI, Kreslun VI, Hodziieva IM, Chopiak VV. [Clinical immunology and allergology]. Edited by H.M. Drannyk. Kyiv: Health: 2006. 888 p. [in Ukrainian].
10. Dong L et al.(2020) Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. JAMA 323:1846–1848
11. Filimonov VI, Marakushin DI. [General physiology]. Kyiv: Medicine: 2022. 776 p. [in Ukrainian].
12. Gong, J. et al.(2020). Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia. Preprint at medRxiv DOI : 10.1101/2020.02.25.20025643.
13. Hikmet F et al (2020) The protein expression profile of ACE2 in human tissues. Mol Syst Biol 16:e9610
14. Hofmann M et al.(2020) The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular Archives of protease TMPRSS2 for entry into target cells. BioRxiv. DOI: 10.1101/2020.01.31.929042
15. Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA et al.(2020). SARS-CoV-2 infection of the placenta. J Clin Investig. 2020 DOI: 10.1172/JCI139569.
16. Huang, C. et al.(2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 395, 497–506.
17. Imai, Y. et al. (2008). Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. Cell 133, 235–249.
18. Jafarzadeh A, et al.(2020). Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions. Life Sci. 2020;257:118102. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118102.
19. Karki R, Kanneganti T (2022). Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. Nov 22;20(1):542. DOI: 10.1186/s12967-022-03767-z.
20. Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S (2020) Placental barrier against COVID-19. Placenta 99:45–49
21. Kramarev SA, Yevtushenko VV. [Experience with application of nasal interferon in the treatment and prevention of acute respiratory infection]. ACTUAL INFECTOLOGY. 2019. 7(4):217-223. [in Ukrainian]. DOI:10.22141/2312-413x.7.4.2019.178883
22. Kurchenko AI. [Course of lectures on clinical immunology and allergology with the section of medical genetics, NMU named after O.O. Bogomolets, Kyiv, 2023]. [in Ukrainian].
23. Langel SN, Otero CE, Martinez DR(2020). Maternal gatekeepers: How maternal antibody Fc characteristics influence passive transfer and infant protection. PLOS Pathog. 16, e1008303
24. Mehta P et al.(2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 395, 1033–1034.
25. Mirbeyk M, Saghadzadeh A, Rezaei N (2021) A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. Arch Gynecol Obstet 304(1):5–38.
26. Merad M, Martin JC. (2020). Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. Nat Rev Immunol. 2020 Jun; 20(6):355-362. Epub 2020 May 6. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4.
27. Morton SU, Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. Clin Perinatol. (2016) 43:395–407. DOI:10.1016/j.clp.2016.04.001
28. Ovies C, Semmes EC, Coyne CB. Pregnancy influences immune responses to SARS-CoV-2. Sci Transl Med. 27;13(617): eabm2070. DOI: 10.1126/scitranslmed.abm2070.
29. Pettiroso E et al (2020). COVID-19 and pregnancy: a review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission. Aust N Z J Obstet Gynaecol 60:640–659
30. Qiu L, et al. (2020). SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection. Clin Infect Dis. 2020;71:813–817. DOI: 10.1093/cid/ciaa375.
31. Rich R, Fleisher T(2023). Clinical immunology: principles and practice. Book. sixth ed., 2023. DOI: 10.1016/C2019-0-00545-6
32. Richardson, S. et al.(2020). Presenting

- characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
33. Ruan, Q, Yang, K, Wang, W et al. (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
 34. Sanche, S, Cassidy, T, Chu, P. et al. (2022). A simple model of COVID-19 explains disease severity and the effect of treatments. *Sci Rep* 12, 14210. DOI: 10.1038/s41598-022-18244-2
 35. Shirobokov VP, Klimnyuk SI (2021). [Medical microbiology, virology and immunology]. Vinnytsia: New book. 2021. 920 p. [in Ukrainian].
 36. Swanson JR, Sinkin RA. Transition from fetus to newborn. *Pediatr Clin North Am.* (2016) 62:329–43. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.11.002.
 37. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin. Microbiol. Rev. American Society for Microbiology (ASM);* 2010 [cited 2019 Sep 15]. 23. 74-98. Available on: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065326>.
 38. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical clinical symptoms, virology, and immunology. DOI: 10.1128/CMR.00032-09
 39. Valdespino-Vázquez MY, et al. Fetal and placental infection with SARS-CoV-2 in early pregnancy. *J Med Virol.* 2021;93:4480–4487. DOI: 10.1002/jmv.26965.
 40. Villar J, Arif S et al. (2021) Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID multinational cohort study. *JAMA Pediatr.* DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050
 41. Vorobiova OV, Melnyk OO. (2023). MIS (Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome) as a manifestation of SARS-CoV-2 in newborns: a review of the literature. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 8(136): 106-115. DOI: 10.15574/SP.2023.136.106.
 42. Wang, J, Dong, W. COVID-19: the possibility, ways, mechanisms, and interruptions of mother-to-child transmission. *Arch Gynecol Obstet* 307, 1687–1696 (2023). DOI: 10.1007/s00404-022-06639-5
 43. Wu, C. et al. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
 44. Xu, Z. et al. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 8, 420–422.
 45. Xi C, Guili W (2020) a review of pregnancy outcomes of novel coronavirus infection during pregnancy. *Acta Laser Biol Sin* 32.29:302–308

DEFINITIONS OF THE BODY'S IMMUNE RESPONSE AS A CONSEQUENCE OF THE ACTION OF THE SARS-COV-2 IN THE "MOTHER-NEWBORN" SYSTEM

Melnyk O.O.

*Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

kinlem-78@ukr.net

Background. The issue of the pandemic has become a key issue for the whole world over the past 5 years. The immune system plays a significant role in protecting the body against infections. In infants, it is immature at birth and functionally inferior. In the process of growth and development of the child's body, the mechanisms of protection of the child from various factors of the external environment change and ensure the harmonious growth and development of the child.

Aim: to improve the study of the mechanisms of action of the SARS-COV-2 virus in the "mother-fetus-newborn" system from women who contracted COVID-19 during pregnancy and to summarize information on the features of postnatal adaptation of newborns from the mothers of this group.

Materials and methods. The domestic and foreign professional research literature during the outbreak of the SARS-COV-2 virus was analyzed. In addition, the histories of childbirth and the development of newborns from mothers who contracted COVID-19 during pregnancy were retrospectively analyzed.

Results. The obtained data and the study of the "virus-host" interaction mechanism supplement and improve knowledge about the impact of COVID-19 on pregnancy and the vital parameters of the newborn and the mechanisms of protection against it.

Conclusion. Understanding the pathogenesis, mechanism of action and consequences of damage to the body tissues of newborns by the SARS-COV-2 virus in the "mother-fetus-newborn" system, studying the immune mechanisms of child protection, will help to prevent and avoid significant damage to the organs and systems of infants. The development of algorithms to protect newborns from the effects of the coronavirus will help preserve the child's health in the future.

Key words: newborn, SARS-COV-2 virus, immune response, "mother-newborn" system.