

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2 НА ОРГАНИЗМ ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

И.В.Василевский

Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск, Беларусь

(Опубликовано: Материалы Юбилейного XXX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». М.: ИД «Медпрактика-М», 2023.- С. 97-100).

Эндокринные и метаболические нарушения, связанные с ожирением, в том числе хроническое воспаление и нарушение метаболизма липидов и жирных кислот, усиливают иммунологическую дисрегуляцию и делают подобных пациентов более подверженными развитию инфекционных заболеваний. В последнее время ожирение было признано значительным фактором риска для прогноза заболевания, связанного с коронавирусом, что способствует ухудшению исходов у пациентов с установленным диагнозом COVID-19. Хотя у большинства детей, больных инфекцией SARS-CoV-2, наблюдаются легкие симптомы, известно, что инфекция SARS-CoV-2 вызывает тяжелые клинические проявления, такие как мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C) [Василевский И.В., 2022].

Один из наиболее важных аспектов для понимания тяжести COVID-19 среди пациентов с ожирением, включая детей и подростков, связан с воспалительными процессами. Известно, что у пациентов с ожирением наблюдается хроническое субклиническое воспаление, характеризующееся перманентным воспалительным состоянием. Считается, что этот процесс обусловлен цитокинами, особенно адипокинами с воспалительными свойствами, вырабатываемыми жировой тканью и снижением уровня адипонектина, обладающего противовоспалительными свойствами. В биоптатах жировой ткани тучных людей с резистентностью к инсулину часто можно увидеть избыток мертвых и умирающих адипоцитов, часто сопровождаемый избытком инфильтрирующих макрофагов. Они активируются и способствуют развитию системного провоспалительного состояния, характеризующегося повышением уровня циркулирующих цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (TNF α), ИЛ-6 и ИЛ-1 β . При ожирении клетки макрофагов составляют около 40-60% иммунных клеток, происходящих из висцеральной жировой ткани. Липотоксическое повреждение других клеток, таких как гепатоциты, также может способствовать усилению воспаления. Увеличение жировой ткани при ожирении приводит к выработке воспалительных цитокинов и изменению профиля секретируемых гормонов. Это связано с более высоким уровнем циркулирующего лептина и низким уровнем циркулирующего

адипонектина. Гипоадипонектинемия, часто наблюдаемая при ожирении, может способствовать выраженной воспалительной реакции, направленной на систему капилляров. Адипоциты также являются важным источником некоторых компонентов системы комплемента. Уровни некоторых компонентов комплемента (C3, C3a, CFD, пропердин) увеличиваются с ростом ожирения. Умеренное повышение уровня компонентов комплемента при ожирении может служить очагом микротромбоза и патологического воспаления. При COVID-19 дисбаланс иммунной системы, наблюдаемый при ожирении, может способствовать ухудшению клинического исхода, перерастающему в интенсивную и тяжелую системную воспалительную реакцию, называемую «цитокиновым штормом» [Василевский И.В., 2022].

В настоящее время проблема ожирения на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции приобрела особую опасность. С одной стороны, распространенность ожирения среди населения, включая детей и подростков, неуклонно растет, с другой — доказано, что лица с ожирением относятся к группе наиболее уязвимых в аспекте повышенного риска заражения и неблагоприятного прогноза. Установлено, что при избыточном весе активируется экспрессия участков генов, ответственных за образование белка ACE 2. Именно этот белок является «входными воротами», через которые в клетку проникает вирус SARS-CoV-2. В жировой ткани мишенями для вирусов могут служить сами адипоциты и другие клетки (стромальные клетки, эндотелиальные клетки, макрофаги и лимфоциты).

Установлен факт, что ожирение сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов и увеличением белков острой фазы, чем обусловлено хроническое воспаление. Пациенты с ожирением имеют более высокую активность ядерного фактора транскрипции (NF-κB) и интенсивную продукцию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин 10 (ИЛ-10), ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) — факторов, активно синтезируемых адипоцитами на фоне ожирения.

SARS-CoV-2 приводит к активации моноцитов, макрофагов и дендритных клеток, высвобождению ИЛ-6, что активирует цис-сигналы и плеiotропные эффекты со стороны иммунной системы. Жировая ткань по своей природе является главным источником ИЛ-6 и его рецептора ИЛ-6R. Установлена способность коронавируса «цепляться» за ИЛ-6 и его рецепторы, что обеспечивает каскадную передачу вирусных сигналов и эффектов. Локальные и системные патологические расстройства, вызываемые воспалением жировой ткани, обусловлены, в первую очередь, внутриклеточными воспалительными изменениями. В клетках жировой ткани наиболее значимы: активация ингибитора киназы (IKK), c-Jun N-терминальной киназы (JNK), ферментов эндоплазматического ретикулума, протеинкиназы-C

(ПК-С), а также окислительный стресс — нарушение соотношения между реактивными формами кислорода и антиокислительными защитными факторами. Активация ИКК, JNK, ПК-С приводят в цитозоле к высвобождению нуклеарного фактора транскрипции NF-κB, который мигрирует в ядро клетки и стимулирует транскрипцию генов многочисленных регуляторных субстанций, в том числе адипокинов, ФНОα, ИЛ, хемокинов, ингибиторов и активаторов апоптоза и др. Механизмы, инициирующие указанные реакции в адипоцитах, окончательно не установлены. Вирусные инфекции, в частности, коронавирусная, усиливают эффекты цитокинов, генерализуя неспецифическое воспаление.

Хотя инфекцию SARS-CoV-2 позиционируют как респираторное заболевание, в настоящее время очевидно, что она также может поражать желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) с наибольшей заболеваемостью в детском возрасте. У детей желудочно-кишечные проявления включают анорексию, тошноту, рвоту, диарею и боль в животе, которые могут представлять собой самые ранние симптомы заболевания. Однако, хотя и редко, сообщалось о значительном воспалении слизистой оболочки ЖКТ, таком как терминальный илеит, имитирующий атипичный аппендицит, и других проявлениях заболеваний ЖКТ.

Вполне вероятно, что SARS-CoV-2 реплицируется в желудочно-кишечном тракте через рецептор ACE-2 на кишечных энтероцитах. Известно, что ACE-2 играет определенную роль в пищеварительной системе, включая поглощение аминокислот и поддержание гомеостаза кишечника. Предполагают, что желудочно-кишечный тракт может быть основным местом проникновения SARS-CoV-2, что повышает вероятность того, что вирус может распространяться среди людей посредством фекально-орального пути. SARS-CoV-2 был обнаружен в образцах фекалий пациентов с COVID-19, что позволяет предположить, что желудочно-кишечный тракт может быть местом репликации и активности вируса. Более того, вирус также был обнаружен в гистологических образцах желудочно-кишечного тракта, полученных во время эндоскопии. Было показано, что вирус инфицирует эпителиальные клетки кишечника и вызывает острую воспалительную реакцию слизистой оболочки, что подтверждается повышенным содержанием кальпротектина в кале.

Желудочно-кишечные проявления, зарегистрированные у детей с COVID-19: тошнота и рвота, потеря аппетита и анорексия, боли в животе, диарея, инвагинация, энтеропатия с потерей белка, брыжеечный лимфаденит, острый аппендицит. Наиболее частым симптомом является диарея (до 56,8%), затем следует рвота (до 50%), тошнота (до 34,3%), боль в животе (до 27,3%) и трудности с кормлением (до 23%) [Puoti M.G. et al., 2021]. Следует подчеркнуть, что желудочно-кишечные проявления могут быть самыми ранними симптомами COVID-19, могут предшествовать респираторным симптомам или могут проявляться позже во время течения болезни, а у 10% детей они могут быть единственным проявлением заболевания.

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о необходимости включения инфекции SARS-CoV-2 в дифференциальную диагностику острой диареи и/или рвоты, болей в животе у детей, по крайней мере, на время пандемии, которая продолжает волновать нас.