

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Infekcija SARS CoV-2 u neonatalnom uzrastu

Infection SARS CoV-2 in Neonatal Age

Ivana Filipović¹, Zorica Živković^{2,4}, Snežana Zdjelar¹, Olivera Ostojić², Slađana Mihajlović^{1,3}

1. KBC "Dr Dragiša Mišović", Bolnica za ginekologiju i akušerstvo, Beograd, Srbija

2. , KBC „Dr Dragiša Mišović“, Bolnica za dečje plućne bolesti i TB, Beograd, Srbija

3. . Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

4. Farmaceutski fakultet Novi Sad, Privredna akademija u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Sažetak SARS-CoV-2 pandemija je opteretila zdravstveni sistem, ostavila katastrofalne ekonomske posledice na globalnom nivou, poremetila društvene strukture, u svim a posebno u nezavijenim i zemljama u razvoju. Na svu sreću COVID19 kod dece ostaje manje ozbiljan problem nego kod odrasle populacije. Prema dosadašnjim epidemiološkim podacima samo 2% populacije mlađe od 18.godina je imalo ozbiljne forme infekcije virusom SARS-CoV-2. Imuni sistem novorođenčadi, odojčadi, male dece, predškolske dece i adolescenata nije istovetan. Pored imunskog odgovora I drugi parametri karakterišu COVID19 u neonatalnom uzrastu I uslovljavaju razlike u odnosu na adultnu populaciju (komorbiditeti, nivo vitamina D, izmenjena otpornost endotela, izmenjena gustina i distribucija ACE receptora i infekcija citomegalovirusom). Novostečeno znanje tokom pandemije COVID19, potrebno je na najbolji mogući način iskoristiti u cilju unapređenja neonatalne nege i lečenja, ne samo u odnosu na infekciju SARS COV 2, nego I za bolji pristup infekcijama uopšteno u neonatolonom periodu.

Ključne reči: novorođenče, COVID19, imunski sistem

Summary The SARS-CoV-2 pandemic has strained the health care system, left catastrophic economic consequences on a global scale, disrupted social structures, especially in underdeveloped and developing countries. Fortunately, COVID19 in children remains less severe than in the adult population. According to current epidemiological data, only 2% of the population under the age of 18 has been severely affected by SARS-CoV-2. The immune system of newborns, infants, young children, preschool children and adolescents is not the same. Special attention should be paid here to the newborn's immune response. It has been suggested that increased susceptibility of older adults to COVID 19 may be associated with chronic low-grade systemic inflammation (inflammation) with higher levels of IL-6, TNF- α , and other congenital plasma cytokines. Differences in immune responses in neonates from adults are also attributed to other factors such as relative vitamin D deficiency in adults, increased comorbidities and endothelial damage, chronic altered density and distribution of ACE receptors, and cytomegalovirus infection. The current knowledge should be used in the best possible way in order to improve neonatal care and treatment during the COVID19 pandemic, but the acquired knowledge will certainly be of great help in understanding all the specifics of the neonatal period.

Key words: COVID19, newborns, immune system

Uvod

SARS-CoV-2 pandemija je opteretila zdravstveni sistem, ostavila katastrofalne ekonomske posledice na globalnom nivou, poremetila društvene strukture, a posebno u nezavijenim i zemljama u razvoju. (1,2) Na svu sreću COVID19 kod dece ostaje manje ozbiljan nego kod odrasle populacije, iako su stope mortalite među najmlađom populacijom još uvek nedovoljno poznate i poprilično visoke posebno u nerazvijenim i zemljama u razvoju. (3-5) Za razliku od adultne i pedijatrijske populacije COVID19 i dalje ostaje nepoznanica kad su u pitanju novorodenčad. (6) Novorođeno dete može doživeti SARS-CoV-2 indirektnim

putem, zbog COVID-19 kod majke tokom trudnoće, što na primer može dovesti do prevremenog porođaja. Vertikalni kao i intrapartalni prenos virusa, se smatra retkim načinom transmisije. Takođe, postnatalne infekcije se podjednako pojavljuju kod novorođenčadi na prirodnoj ishrani odnosno na ishrani adaptiranim mlečnim formulama. (7) Ispitivanja do sada nisu uspela da objasne zašto novorođenčad uglavnom doživljavaju blage simptome i imaju nižu stopu mortaliteta u odnosu na sve druge starosne kategorije. (6,8)

Epidemiološki podaci

Postoji mali broj epidemioloških podataka o neonatalnom COVID-19. Populaciona studija o infekciji SARS-CoV-2 kod novorođenčadi iz Velike Britanije (VB), zemlje koja je bila ozbiljno pogođena pandemijom, pokazala je da je tokom prvog talasa pandemije 66 beba sa potvrđenom infekcijom SARS-CoV-2 (incidencija 5,6 na 10.000 živorođenih), zahtevalo bolničko lečenje. (9) VB studije pokazuju da je SARS-CoV-2 infekcija češća kod beba crne rase (18,0 [7,8–35,5] na 10 000 živorođenih) i žute rase (15,2 [8,3–25,5] na 10 000 živorođenih) u poređenju sa bebama bele rase (4,6 [3,4] na 2–6). 10.000 živorođenih). (9,10) Infekcija SARS-CoV-2 je takođe češća kod beba rođenih prevremeno; incidenca od 18,4 (9,8–31,4) na 10 000 živorođenih posebno beba rođenih između 32 i 37 gestacijskih nedelja u poređenju sa 4,9 (3,6–6,5) na 10 000 kod terminskih beba. Sa druge strane u Norveškoj koja je bila značajno manje pogođena pandemijom samo tri novorođenčeta sa infekcijom SARS-CoV-2 lečena su u jedinici neonatalne intenzivne nege tokom 2020. godine. Sva novorođenčad su imala veoma blage simptome. Zapravo još uvek postoje praznine u vezi epidemioloških podataka, kliničkih manifestacija i ishoda infekcije SARS-CoV-2 kod novorođenčadi. Klinička slika kod novorođenčadi je drugačija u odnosu na stariju decu i odrasle. U ovoj populaciji značajno češće se primećuju simptomi od strane gastrointestinalnog trakta (odbijanje oboroka, bljućkanje, nenapredovanje u telesnoj masi, dijareja). (11,12) Kratkoročne posledice neonatalne infekcije SARS-CoV-2 do sada su dobre, bez smrtnih slučajeva koji se mogu pripisati SARS-u. Sa druge strane dugoročni neurorazvojni uticaj neonatalne i antenatalne izloženosti SARS-CoV-2 trenutno je nepoznat. S obzirom na neurotropni potencijal virusa SARS-CoV-2 u drugim starosnim grupama (13) preporučljivo je kontinuirano neurorazvojno praćenje antenatalno i neonatalno izloženih novorođenčadi. Indirektni uticaj majčine infekcije SARS-CoV-2 na novorođenče je još uvek neodovoljno razjašnjen, ali predpostavlja se da može biti od značaja za zdravstveno stanje potomstva. Prema epidemiološkim podacima iz britanskog sistema za akušerski nadzor, od 640 završenih trudnoća kod žena koje su imale simptomatsku infekciju SARS-CoV-2 u trudnoći tokom prvih 6 meseci pandemije (od 1. marta 2020. do 31. avgusta 2020.), ukupno 19% novorođenčadi rođeno je prevremeno (u poređenju sa stopom prevremenih porođaja u Velikoj Britaniji od 7,8%), 14% su bili jatrogeni prevremeni porođaji, a 19% novorođenčadi je zahtevalo lečenje u jedinicama neonatalne intenzivne nege (7,9) Drugi indirektni efekti uključuju preusmeravanje resursa, nedostatak kvalifikovanog osoblja na odeljenjima neonatologije i strah trudnica da potraže zdravstvenu zaštitu, što je posebno bilo izraženo u nerazvijenim i zemljama u razvoju.

U podsaharskoj Africi, četvrtina ispitanika prijavila je povećanu smrtnost kod novorođenčadi koja nisu zaražena COVID-19. (14) U velikoj opservacionoj studiji iz Nepala, institucionalni porođaj je smanjen za više od polovine tokom pandemije, uz povećanje stope mrtvorodenosti i neonatalne smrtnost, kao i smanjenje kvaliteta nege. (15) Sve zajedno,

ovo su alarmantna zapažanja o preusmeravanju fizičkih, finansijskih i kadrovskih resursa, koji se negativno održavaju na tok trudnoće, porodaj i rani neonatalni uzrast.

Zašto novorođenčad ne dobijaju COVID19?

Prema dosadašnjim epidemiološkim podacima samo 2% populacije mlađe od 18 godina je bilo ozbiljno pogođeno infekcijom SARS-CoV-2. COVID19 infekcija se kod najvećeg broja dece manifestuje nespecifičnim simptomima i znacima i/ili blagom simptomima i znacima od strane zahvaćenosti gornjih respiratornih puteva. Štaviše, u okviru pedijatrijske populacije imuni sistem novorođenčadi, odojčadi, male dece, predškolske dece i adolescenata nije istovetan. (16-18) Ovde posebno treba skrenuti pažnju na imuni odgovor novorođenčeta.

Tokom prvih nedelja života beba je izložena ogromnom broju stranih antigena koji dovode do dramatičnih promena u njenom imunom odgovoru. Prisustvo maternalnih antitela u prvih nekoliko meseci života takođe čini drugu veoma veliku razliku imunog odgovora novorođenčeta u odnosu na imunološki odgovor starijeg deteta. Ova antitela naravno ne podrazumevaju antitela na novi SARS CoV2 virus, osim ukoliko majka nije preležala infekciju tokom trudnoće. (19) Nakon rođenja, iznenadna izloženost velikom broju spoljašnjih antigena, posebno komensalnim bakterijama gastrointestinalnog trakta, dovodi do drastične promene u imunom odgovoru novorođenčeta. Urođeni imunitet koji podrazumeva aktivaciju neutrofila, monocita, makrofaga i dendritičkih ćelija, predstavlja prvu liniju odbrane protiv invazivnih patogena. Ćelije urođenog imunog odgovora dalje interreaguju i pokreću značajno efikasniji stečeni imuni odgovor. I stečeni i urođeni imuni odgovor su tokom fetalnog i neonatalnog perioda značajno slabiji u odnosu na kasniji period života. Do sada je predloženo nekoliko hipoteza kojima bi se mogla objasniti veoma blaga klinička slika COVID19 infekcije u dečijoj populaciji. Prema Brodinu, za blagu manifestaciju infekcije u pedijatrijskoj populaciji odgovoran je kvalitativno drugačiji imuni odgovor na infekciju na SARS CoV2 virusa u odnosu na odraslu populaciju. Imuni odgovor dece je i u kvalitativnom i u kvantitativnom smislu različit u odnosu na imunološki odgovor kod odraslih. Prema drugoj teoriji prisustvo drugih respiratornih virusa u mukozi pluća i disajnih puteva kod dece moglo bi da onemogući rast i razmnožavanje SARS CoV2 virusa preko direktne virus-virus interakcije i kompeticije. (20) Ovu teoriju potvrđuju i mnogobrojni podaci iz aktuelne pandemije koji dovode u vezu težinu kliničke slike i broj virusnih kopija. Sa druge strane smatra se da u patogenezi infekcije, tačnije za samo vezivanje virusnih čestica ključnu ulogu imaju receptori za enzim angiotenzin konvertazu. Poznato je da deca imaju drugačiju ekspresiju ovih enzimskih receptora čime se može objasniti neuporedivo blaža klinička slika u ovoj populaciji. (21,22) Još jedna veoma interesantna činjenica je i pretežno neutrofilan imunološki odgovor na COVID19 što je potpuno neuobičajeno za virusnu infekciju, a jači urođeni imuni odgovor sa manje prilagodljivim imunološkim razvojem može sprečiti hiperinflamaciju i citokinsku oluju kod dece. Toll-like receptori aktiviraju brojne nizvodne puteve da

iniciraju imuni odgovor (23-26) i uključeni su u neonatalne poremećaje uključujući nekrotizirajući enterokolitis, sepsu i periventrikularnu leukomalaciju. TLR indukuju IFN tipa I, koji su prva odbrana tela od virusnih infekcija, a TLR4 indukovani IFN-b se smanjuje u krvi pupčanika. Pretpostavlja se da povećana osetljivost starijih odraslih na COVID 19 može biti povezana sa hroničnom sistemskom inflamacijom niskog stepena (zapaljenjem) sa višim nivoima IL-6, TNF-a i drugih urođenih citokina u plazmi. (27) Razlike u imunim odgovorima novorođenčadi u odnosu na onaj kod odraslih, se pripisuju drugim faktorima kao što su relativni nedostatak vitamina D kod odraslih, povećani komorbiditeti i oštećenje endotela, hronična izmenjena gustina i distribucija ACE receptora (28-31) i infekcija citomegalovirusom.

Neonatalni multisistemski inflamatorni sindrom

Multisistemski-inflamatorni sindrom (MISC) je postvirusni sindrom koji je vremenski povezan sa COVID19 infekcijom. Klinička prezentacija se preklapa sa Kawasaki sindromom i sindromom toksičnog šoka, i može se smatrati delom spektra koji uključuje ova od ranije poznata stanja. Obično pogađa decu u kasnijem detinjstvu i karakteriše ga groznica, povišeni inflamatorni biomarkeri i disfunkcija organa, sa posebnim fokusom na zahvaćenost kardiovaskularnog sistema, uključujući šok, hipotenziju, disfunkciju miokarda. (32) Samo 4% slučajeva MISC bilo je kod novorođenčadi < 1 godina (CDC). (33) Iako retki, postojali su izveštaji o slučajevima neonatalnog MISC. Opisani su različiti klinički nalazi kod novorođenčadi sa COVID19 od tromboze do poremećaja atrioventrikularne provodljivosti i dobro su opisani i ilustrovan od autora: i Sankaran I sar. i Pavar I sar. (34, 35) Opcije lečenja, koje su uglavnom izvedene iz ispitivanja kod odraslih, (36) uključuju primenu deksametazona i imunoglobulina i zahtevaju individualizovanu negu i pažljivu procenu rada srca, uključujući pažljivo praćenje nakon kliničkog poboljšanja, kao i redone kontrole nakon otpusta kući.

Zaključak:

Iako postoji znatan broj studija i dostupnih dokaza vezanih za pandemiju COVID-19 i neonatalnu negu, na mnoga pitanja još uvek nemamo jasne odgovore. Dosadašnje znanje treba na najbolji mogući način iskoristiti u cilju unapređenja neonatalne nege i lečenja u periodu trajanja COVID19 pandemije, ali zasigurno će nam stečena znanja biti od velike pomoći u razumevanju svih specifičnosti neonatalnog perioda.

Reference

1. Kitano T, et al. The differential impact of pediatric COVID-19 between high-income countries and low- and middle-income countries: A systematic review of fatality and ICU admission in children worldwide. *PLoS ONE*. 2021;16:e0246326.
2. Kirmani, S. & Saleem, A. Impact of COVID-19 pandemic on paediatric services at a referral centre in Pakistan: lessons

from a low-income and middle-income country setting. *Arch. Dis. Child*. 10.1136/archdischild-2020-319424 (2020)

3. Duke T, English M, Carai S, Qazi S. Paediatric care in the time of COVID-19 in countries with under-resourced healthcare systems. *Arch. Dis. Child*. 2020;105:616–617.
4. Klingenberg, C. et al. International Neonatal COVID-19 Consortium. COVID-19 preparedness-a survey among neonatal care providers in low- and middle-income countries. *J. Perinatol*.988–997 (2021).
5. Robertson T, et al. Early estimates of the indirect effects of the COVID-19 pandemic on maternal and child mortality in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob. Health*. 2020;8:e901–e908.
6. Cyranoski D. Why children avoid the worst coronavirus complications might lie in their arteries. *Nature*. 2020;582:324–325.
7. Vousden, N. et al. The incidence, characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the UK from March to September 2020: a national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). Preprint at *medRxiv*10.1101/2021.01.04.21249195 (2021).
8. Götzinger, F., Santiago-Garcia, B., Fumadó-Pérez, V., Brinkmann, F. & Tebruegge, M. pbnnet COVID-19 Study Group. The ability of the neonatal immune response to handle SARS-CoV-2 infection. *Lancet Child Adolesc Health*. , e6–e7 (2021)
9. Gale, C. et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc. Health*10.1016/S2352-4642(20)30342-4 (2020).
10. Pareek M, et al. Ethnicity and COVID-19: an urgent public health research priority. *Lancet*. 2020;395:1421–1422.
11. Saheb Sharif-Askari N, et al. Airways expression of SARS-CoV-2 receptor, ACE2, and TMPRSS2 is lower in children than adults and increases with smoking and COPD. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev*. 2020;18:1–6.
12. Soraya GV, Ulhaq ZS. Interleukin-6 levels in children developing SARS-CoV-2 infection. *Pediatr. Neonatol*. 2020;61:253–254.
13. Lindan CE, et al. Neuroimaging manifestations in children with SARS-CoV-2 infection: a multinational, multicentre collaborative study. *Lancet Child Adolesc. Health*. 2021;5:167–177.
14. Michelow, I. C., Oladokun, R. E., Torbunde, N. & Sam-Agudu, N. A. Things must not fall apart: the ripple effects of the COVID-19 pandemic on children in sub-Saharan Africa. *Pediatr. Res*.10.1038/s41390-020-01174-y (2020).
15. Ashish KC, et al. Effect of the COVID-19 pandemic response on intrapartum care, stillbirth, and neonatal mortality outcomes in Nepal: a prospective observational study. *Lancet Glob. Health*. 2020;8:e1273–e1281.
16. Olin A, et al. Stereotypic immune system development in newborn children. *Cell*. 2018;174:1277–1292.e14.
17. Dowling DJ, Levy O. Ontogeny of early life immunity. *Trends Immunol*. 2014;35:299–310.
18. Yuanyuan D, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145:e20200702.
19. Pou C, et al. The repertoire of maternal anti-viral antibodies in human newborns. *Nat. Med*. 2019;25:591–596.
20. Fonseca W, Lukacs NW, Ptaschinski C. Factors affecting the immunity to respiratory syncytial virus: from epigenetics to microbiome. *Front. Immunol*. 2018;9:226.
21. Yoon HE, et al. Age-associated changes in the vascular renin-angiotensin system in mice. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2016;2016:6731093.

22. South, A. M., Tomlinson, L., Edmonston, D., Hiremath, S. & Sparks, M. A. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat. Rev. Nephrol.* 10.1038/s41581-020-0279-4 (2020).
23. O'Hare FM, William Watson R, Molloy EJ. Toll-like receptors in neonatal sepsis. *Acta Paediatr.* 2013;102:572–578.
24. Levy, O. et al. The adenosine system selectively inhibits TLR-mediated TNF-alpha production in the human newborn. *J. Immunol.* : 1956–1966 (2006).
25. Chantray CJ, Howard CR, Auinger P. Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children. *Pediatrics.* 2006;117:425–432.
26. Fox, A. et al. Evidence of a significant secretory-IgA-dominant SARS-CoV-2 immune response in human milk following recovery from COVID-19. *medRxiv* 20089995 10.1101/2020.05.04.20089995 (2020).
27. Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O. Protecting the newborn and young infant from infectious diseases: lessons from immune ontogeny. *Immunity.* 2017;46:350–363.
28. Zimmermann, P. and Curtis, N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch. Dis. Child.* 10.1136/archdischild-2020-320338 (2020).
29. Walker KF, O'Donoghue K, Grace N. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis. *BJOG.* 2020;127:1324–1336.
30. Carsetti R, et al. The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020;4:414–416.
31. Goenka, A. et al. Young infants exhibit robust functional antibody responses and restrained IFN- γ production to SARS-CoV-2. *Cell Rep. Med.* , 100327 (2021).
32. Godfred-Cato S, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children—United States, March–July 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020;69:1074–1080.
33. Raschetti R, et al. Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. *Nat. Commun.* 2020;11:5164.
34. Sankaran D, Nakra N, Cheema R, Blumberg D, Lakshminrusimha S. Perinatal SARS-CoV-2 infection and neonatal COVID-19: a 2021 update. *Neoreviews.* 2021;22:e284–e295.
35. Pawar R, et al. Neonatal multisystem inflammatory syndrome (MIS-N) associated with prenatal maternal SARS-CoV-2: a case series. *Children.* 2021;8:572.
36. Horby P, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:693–704.

Prislijn /Received: 21.2.2022.

Prihvajen/Accepted: 3.3.2022.

Correspondance to:

Dr sc med Ivana Filipović
KBC "Dr Dragiša Mišović"
Bolnica za ginekologiju i akušerstvo
Mail: drivanica@yahoo.com