

ฉบับแปลไทย (Thai Translations)

SARS-CoV-2 infections in children: Understanding diverse outcomes

[https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(22\)00043-](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(22)00043-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761322000437%3Fshowall%3Dtrue)

[7?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761322000437%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(22)00043-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761322000437%3Fshowall%3Dtrue)

การติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในเด็ก: การทำความเข้าใจกับผลลัพธ์ที่หลากหลาย

## สรุปย่อ (Summary)

การติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในเด็กส่วนใหญ่แล้วนำไปสู่การติดเชื้อที่แสดงอาการเล็กน้อยหรือแม้แต่ไม่แสดงอาการ แต่เหตุผลต่อเรื่องนี้ก็ยังไม่เป็นที่เข้าใจอย่างถ่องแท้ ที่ผ่านมามีการเสนอเหตุผลต่าง ๆ ในการอธิบายเรื่องนี้ ได้แก่ ปฏิกิริยาการตอบสนองของเนื้อเยื่อเฉพาะที่ (local tissue response) ที่มีประสิทธิภาพมากกว่าการทำงานของต่อมไทมัส (thymic function) ที่ดีกว่า ตลอดจนภูมิคุ้มกันที่มีปฏิกิริยาข้ามกัน (cross-reactive immunity) มีน้อยรายในเด็กและวัยรุ่นและยังน้อยกว่านั้นในวัยผู้ใหญ่ที่จะมีการพัฒนากลุ่มอาการที่มีการอักเสบมากผิดปกติหลังการติดเชื้อ (post-infectious hyperinflammatory syndromes) และมีความรุนแรง ในการวิจัยนี้เราจะอภิปรายเกี่ยวกับความเข้าใจของเราในเรื่องการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในเด็ก และตั้งสมมติฐานว่ามุมมองในด้านประวัติของชีวิต (life history) และการจัดสรรพลังงาน (energy allocation) อาจจะทำให้คำอธิบายเพิ่มเติมเกี่ยวกับการติดเชื้อที่ไม่รุนแรง เกี่ยวกับพลวัต (ไดนามิกส์) ของเชื้อไวรัส รวมทั้งเกี่ยวกับอุบัติการณ์ที่สูงกว่าของกลุ่มอาการที่มีการอักเสบในหลายระบบที่พบได้น้อย (rare multisystem inflammatory syndromes) ในเด็กและวัยรุ่น

## บทนำ (Introduction)

ไม่นานหลังจากที่เชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์กลุ่มอาการทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง (ไวรัสซาร์ส-โควิ-2) ได้รับการอธิบายลักษณะเป็นครั้งแรกในมณฑลหูเป่ย์ ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน ก็ปรากฏชัดว่าเด็กเป็นประชากรกลุ่มน้อย (underrepresented) ในบรรดาผู้ป่วยโรคไวรัสโคโรนา 2019 (โควิด-19) ที่แสดงตัวเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลท้องถิ่น ([Guan และคณะ, พ.ศ. 2563](#)) รูปแบบทางด้านประชากรศาสตร์นี้ได้รับการจำลองในขณะที่เชื้อไวรัสนี้ได้มีการแพร่กระจายไปทั่วโลก ([Brodin, พ.ศ. 2563](#); [Preston และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) สายพันธุ์กลายพันธุ์ (variants) ใหม่ ๆ ที่มีความสามารถในการแพร่กระจายเชื้อมาก

ขึ้น อย่างเช่นสายพันธุ์เซลล์ต้า (B.1.617.2) ([Delahoy และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) และสายพันธุ์โอมิครอนทำให้เกิดการติดเชื้อในผู้คนมากมาย แต่เคราะห์ดีที่ดูเหมือนว่าไม่ได้เพิ่มความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยเด็ก การติดเชื้อไวรัสโคโรนาในกลุ่มอาการโรคทางเดินหายใจตะวันออกกลาง (เมอร์ส) ซึ่งเกี่ยวข้องกัน ([Thabet และคณะ, พ.ศ. 2558](#)) และไวรัสซาร์ส-โควี ([Zhong และ Wong, พ.ศ. 2547](#)) เคยได้รับการแสดงให้เห็นก่อนหน้านี้ว่าเป็นสาเหตุให้เกิดโรคที่มีอาการเล็กน้อยกว่าในเด็กเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ แต่เหตุผลที่อยู่เบื้องหลังของความแตกต่างเหล่านี้ยังคงเป็นสิ่งที่เข้าใจยาก การติดเชื้ออื่น ๆ จากไวรัสตระกูลเฮอร์ปีส์ (herpes family viruses) เช่น เชื้อไวรัสวาริเซลลา ซอสเตอร์ (Varicella Zoster) และเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ (Epstein-Barr) ตลอดจนเชื้อไวรัสเดงกีซึ่งอยู่ในตระกูลฟลาวิไวรัส (flavivirus Dengue) ([Thai และคณะ, พ.ศ. 2554](#)) มีความเป็นไปได้มากกว่าที่จะแสดงอาการเล็กน้อยหรือแม้แต่ไม่แสดงอาการในเด็กเล็กเมื่อเปรียบเทียบกับ การติดเชื้อปฐมภูมิ (primary infection) หรือการติดเชื้อครั้งแรกที่เกิดในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ แต่ไม่ใช่ว่าการติดเชื้อไวรัสทางเดินหายใจทั้งหมดจะมีอาการเล็กน้อยในผู้ป่วยเด็ก เชื้อไวรัสอาร์เอสวี (respiratory syncytial virus-RSV) ไวรัสไข้หวัดใหญ่ (influenza viruses) เชื้อไรโนไวรัส (rhinoviruses) ตลอดจนเชื้อ metapneumovirus ทั้งหมดนี้สามารถเป็นสาเหตุให้เกิดโรคที่รุนแรง และแม้แต่เป็นสาเหตุต้น ๆ ของการเสียชีวิตในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี ([Tregoning และ Schwarze, พ.ศ. 2553](#)) นอกจากนี้เชื้อไวรัสเหล่านี้ก็ยังสามารถทำให้เกิดการติดเชื้อที่รุนแรงมากขึ้นในผู้ใหญ่ ถึงแม้ว่าภูมิคุ้มกันที่ได้จากการติดเชื้อก่อนหน้านี้จะให้การป้องกันที่สำคัญก็ตาม มีการเสนอสมมติฐานมากมายในการอธิบายถึงความแตกต่างของความรุนแรงของโรคโควิด-19 ในผู้ที่อายุน้อยเปรียบเทียบกับผู้สูงอายุ และในบทความนี้เรามีจุดมุ่งหมายที่จะสรุปความคิดเห็นที่แตกต่างเหล่านี้ และอภิปรายถึงหลักฐานที่สนับสนุนหรือคัดค้านได้แย้งความคิดเห็นแต่ละอย่างเหล่านี้ นอกจากนี้เรายังได้อภิปรายเกี่ยวกับการแสดงออกทางเลือกของโรค (alternative disease manifestations) รวมทั้งกลไกของโรคที่มีความเป็นไปได้ และสรุปลงความเห็นในข้อสมมติฐาน โดยอิงตามทฤษฎีประวัติชีวิต (life history) และการจัดสรรพลังงาน (resource allocation) ซึ่งอาจจะสามารถอธิบายผลลัพธ์ทางคลินิกที่แตกต่างกันอย่างกว้างขวางของการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ในเด็กและวัยรุ่น

## โรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงในผู้ที่มีอายุน้อย

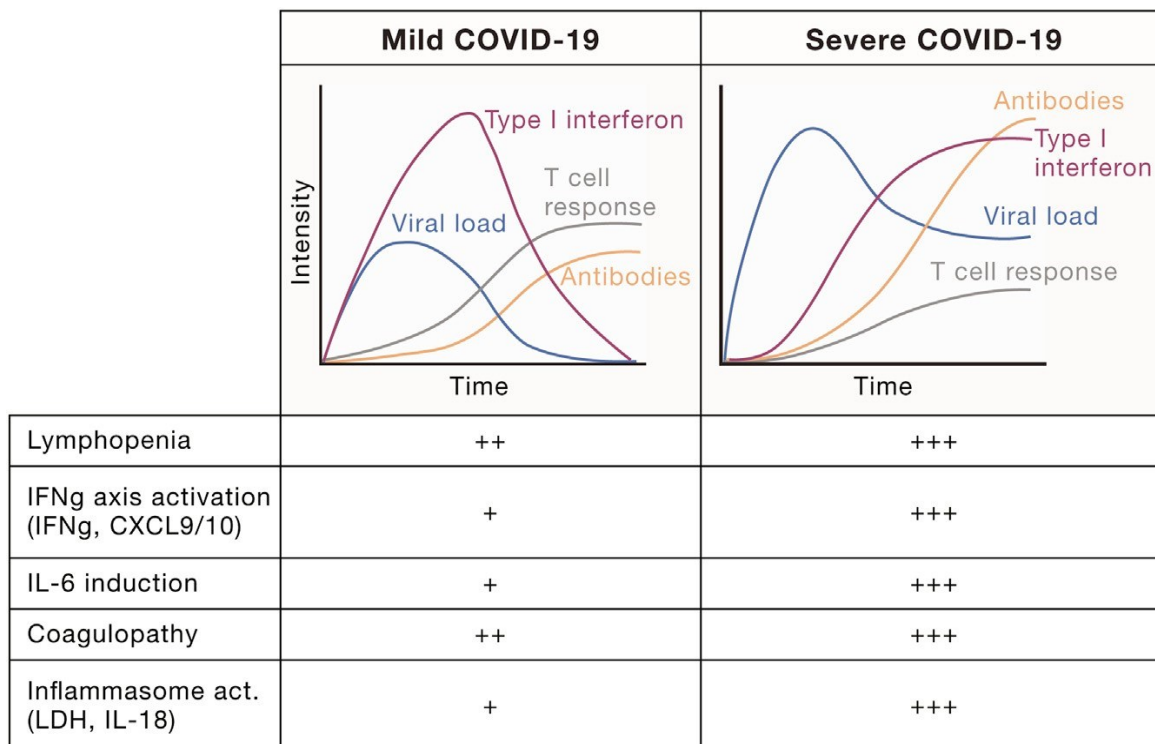
ในผู้ที่มีอายุต่ำกว่า 50 ปี ที่มีการพัฒนาของโรคโควิด-19 ที่คุกคามต่อชีวิต บรรดานักวิจัยในสมาคม COVID Human Genetic Effort (<https://www.covidhge.com/>) ได้เผยให้เห็นถึงการเพิ่มพูน (enrichment) ของความผิดปกติแต่กำเนิด (inborn errors) ของภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวข้องกับตัวตรวจจับสัญญาณไวรัสชนิด Toll-like receptor 3 (TLR3) หรืออิน IRF7 ซึ่งเป็นตัวเหนี่ยวนำที่สำคัญของอินเตอร์เฟียร์รอนชนิดที่ 1 (Type I interferon - IFN) ([Zhang และคณะ, พ.ศ. 2563a](#)) นอกจากนี้ก็ยังมีรายงานเกี่ยวกับผู้ป่วยที่มีความบกพร่องผิดปกติของ type-I IFN receptor IFNAR1 และมีการระบุตัวผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น ([Khanmohammadi และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) ซึ่งเป็นการเน้นให้เห็นถึงความสำคัญของปฏิกิริยาการตอบสนองของอินเตอร์เฟียร์รอนชนิดที่ 1 (Type I interferon) ที่อาศัย TLR3 และ IRF7 ในการระบุความรุนแรงของโรคโควิด-19 ([Zhang และคณะ, พ.ศ. 2563b](#)) นักวิจัยกลุ่มต่าง ๆ สัมผัสในการจำลองตัวเอง (replicate) ของการเพิ่มพูน (enrichment) เช่นนั้นของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติแต่กำเนิดของภูมิคุ้มกันอินเตอร์เฟียร์รอนชนิดที่ 1 (type-I IFN immunity) ([Povysil และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) ซึ่งเป็นผลลัพธ์ที่อาจจะสามารถอธิบายได้จากความแตกต่างกันในด้านอายุ บรรพบุรุษ และคำจำกัดความของคำว่าโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง (severe COVID-19) ระหว่างกลุ่มต่าง ๆ เหล่านั้น ตลอดจนการใช้ประชากรทั่วไป ([Povysil และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่ไม่แสดงอาการหรือมีอาการเล็กน้อยซึ่งเป็นกลุ่มควบคุม ([Zhang และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) นอกจากนี้แล้วก็ยังมีรายงานเกี่ยวกับความบกพร่องของตัวตรวจจับสัญญาณไวรัสชนิด X-linked viral sensor TLR7 ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง ([Abolhassani และคณะ, พ.ศ. 2564](#); [Asano และคณะ, พ.ศ. 2564](#); [Fallerini และคณะ, พ.ศ. 2564](#); [Kosmicki และคณะ, พ.ศ. 2564](#); [van der Made และคณะ, พ.ศ. 2563](#)) และบางสายพันธุ์กลายพันธุ์ (variants) ในบรรดาสายพันธุ์กลายพันธุ์เหล่านี้ได้รับการแสดงให้เห็นว่าสามารถทำให้การจดจำไวรัสซาร์ส-โควี-2 และการเหนี่ยวนำของปฏิกิริยาตอบสนองของอินเตอร์เฟียร์รอนชนิดที่ 1 (IFN-I responses) ได้รับความเสียหายในการทดลองในหลอดทดลอง ([Asano และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) ข้อมูลที่ได้จากการสังเกตในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติแต่กำเนิด (inborn errors) ของภูมิคุ้มกันที่ทราบสาเหตุแล้วที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ได้ให้เงื่อนงำเพิ่มเติมเกี่ยวกับปัจจัยกำหนดความรุนแรงของโรค ผู้ป่วยที่มีความบกพร่องผิดปกติของเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะชนิด B cell หรือชนิด T cell หรือทั้ง 2 ชนิดส่วนใหญ่แล้วมีอาการโรคโควิด-19 เล็กน้อยถึงไม่มีอาการ ([Meyts และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) ผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของ T cell ชนิดทุติยภูมิเนื่องจากได้รับยาในกลุ่ม Calcineurin-inhibitor หลังจากการ

ปลูกถ่ายอวัยวะมีการแสดงให้เห็นถึงอัตราการเสียชีวิตที่เปรียบเทียบกันได้กับประชากรทั่วไป ถึงแม้ว่าจะมีโรคร่วมที่สำคัญ ([Raja และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) ก็ตาม โดยรวมแล้วข้อมูลที่ได้จากการสังเกตเหล่านี้บ่งชี้ว่าภูมิคุ้มกันอินเตอร์เฟียร์อนชนิดที่ 1 (type-I IFN immunity) ที่แข็งแกร่งในช่วงแรก ๆ หลังจากการติดเชื้อเป็นปัจจัยกำหนดที่สำคัญที่สุดของความรุนแรงของโรคโควิด -19 เด็กกลุ่มหนึ่งที่มีความผิดปกติแต่กำเนิดของภูมิคุ้มกันที่มีอาการของโรคโควิด -19 รุนแรงเป็นอย่างมากเป็นผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการภาวะความบกพร่องของการทำงานของต่อมไร้ท่อหลาย ๆ อวัยวะชนิดที่ 1 (autoimmune polyendocrine syndrome type 1 หรือ APS-1) ซึ่งมีสาเหตุมาจากการกลายพันธุ์ในยีน AIRE ([Bastard และคณะ, พ.ศ. 2564a](#); [Beccuti และคณะ, พ.ศ. 2563](#)) ผู้ป่วยที่ว่ำนี้ออโตแอนติบอดีชนิดลบล้างฤทธิ์ (neutralizing autoantibodies) ต่อไซโตไคน์หลายชนิด ซึ่งรวมทั้งไซโตไคน์ type-I IFNs และไซโตไคน์ IL-17 เพื่อที่จะศึกษาว่าออโตแอนติบอดีชนิดลบล้างฤทธิ์อาจจะสามารถทำสำเนาลักษณะ (phenocopy) ของความผิดปกติแต่กำเนิดของอินเตอร์เฟียร์อนชนิดที่ 1 (IFN-I) และเพิ่มความรุนแรงของโรคโควิด-19 ได้หรือไม่ Bastard และคณะจึงได้คัดกรองเซรัมจากผู้ป่วยที่มีอาการของโรคโควิด-19 รุนแรง และพบว่าประมาณ 2.6% ของผู้ป่วยเพศหญิงและ 12.5% ของผู้ป่วยเพศชายมีออโตแอนติบอดีชนิดลบล้างฤทธิ์ (neutralizing autoantibodies) ที่ว่ำนั้นต่อ IFN-I ([Bastard และคณะ, พ.ศ. 2563](#)) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ใหญ่กว่านี้พบว่าออโตแอนติบอดีต่อ IFN-I มีการเพิ่มสูงขึ้นตามอายุ และมีอยู่มากกว่า 6% ของผู้ที่มีอายุเกิน 80 ปี และอธิบายถึงการเกิดโรคโควิด-19 ชนิดร้ายแรงในประมาณ 20% ของจำนวนผู้ป่วย ([Bastard และคณะ, พ.ศ. 2564b](#)) เด็ก ๆ ที่มีกลุ่มอาการภาวะความบกพร่องของการทำงานของต่อมไร้ท่อหลาย ๆ อวัยวะชนิดที่ 1 (autoimmune polyendocrine syndrome type 1 หรือ APS-1) ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 สามารถได้รับการช่วยชีวิตโดยการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา (plasma exchange) ซึ่งเป็นการแยกเอาออโตแอนติบอดีชนิดลบล้างฤทธิ์ต่ออินเตอร์เฟียร์อนชนิดที่ 1 (neutralizing anti-IFN-I autoantibodies) ออกไป ([Bastard และคณะ, พ.ศ. 2564a](#); [Lemarquis และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) หรือได้รับการประคับประคองโดยการรักษาด้วยแอนติบอดีชนิดโมโนโคลนอลต่อเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 (monoclonal anti-SARS-CoV-2 antibodies) ([Ferré และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) เชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 บรรจุห้สัณนิวลีโอโทค์ของโปรตีนมากมายหลายชนิดที่รบกวนแทรกแซงปฏิกิริยาตอบสนองของอินเตอร์เฟียร์อนชนิดที่ 1 (IFN-I) อย่างเดียวกัน ([Lei และคณะ, พ.ศ. 2563](#)) ซึ่งเป็นการบ่งชี้ถึงความสำคัญของมัน ดังนั้นโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงจึงมีการพัฒนาขึ้นมาเมื่อปฏิกิริยาตอบสนองของ IFN-I และ/หรือ IFN-III ในระยะแรก ๆ ล้มเหลวไม่สามารถจำกัดควบคุมการจำลองตัวเองของไวรัสได้ และนำไปสู่การกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ไม่สมดุล รวมทั้งการอักเสบมากผิดปกติใน

ระบบต่าง ๆ ทั่วร่างกาย (systemic hyperinflammation) และพยาธิวิทยาของภูมิคุ้มกัน (immunopathology) ([Brodin, พ.ศ. 2564; Carvalho และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) ([ภาพประกอบที่ 1A](#)) ความผิดปกติแต่กำเนิด (inborn errors) ของภูมิคุ้มกันอินเตอร์เฟียร์อนชนิดที่ 1 (type I IFN) อธิบายถึงการเกิดโรคปอดบวมในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง (severe COVID-19 pneumonia) ในวัยหนุ่มสาวเป็นส่วนใหญ่ ในขณะที่อโตแอนติบอดีชนิดลบล้างฤทธิ์ต่ออินเตอร์เฟียร์อนชนิดที่ 1 (type I IFN) ถูกพบบ่อยครั้งขึ้นตามอายุที่มากขึ้น และอธิบายถึงการเกิดโรคโควิด-19 ชนิดร้ายแรงในผู้ป่วยประมาณ 20% ([Bastard และคณะ, พ.ศ. 2564b](#)) ถึงแม้ว่าเด็ก ๆ จะมีอัตราการติดเชื้อที่สูงและอัตราการได้รับวัคซีนที่ต่ำก็ตาม แต่อุบัติการณ์ของโรคโควิด-19 ชนิดร้ายแรงก็ยังคงอยู่ในระดับต่ำ คือประมาณ 2 รายต่อจำนวนประชากรอายุต่ำกว่า 18 ปีหนึ่งล้านคน ซึ่งอ้างอิงตามข้อมูลจากการสำรวจทั้งประเทศเมื่อไม่นานมานี้ในสหราชอาณาจักร ([Smith และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) เมื่อพิจารณาถึงกรณีต่าง ๆ ซึ่งมีจำนวนมากมายที่อาจจะเป็นไปได้ของความบกพร่องผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันที่ไม่ทราบสาเหตุ (unrecognized immunodeficiencies) ในเด็กแล้ว ก็มีความเป็นไปได้ว่าความถี่ (spectrum) ของความอ่อนแอ (susceptibility) มีลักษณะที่ค่อนข้างแคบ เช่นเดียวกับที่บ่งชี้จากการแสดงออกของโรคโควิด-19 (COVID-19 presentations) ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติแต่กำเนิดของภูมิคุ้มกันที่ทราบสาเหตุแล้ว ([Buccioli และคณะ, พ.ศ. 2564](#))

## ภาพประกอบที่ 1. ปฏิกริยาการตอบสนองในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการเล็กน้อยและที่มีอาการรุนแรง

ความแตกต่างกันของลักษณะเฉพาะระหว่างผู้ป่วยที่มีอาการของโรคโควิด-19 เล็กน้อยกับที่มีอาการรุนแรงที่มีปฏิกริยาการตอบสนองของ IFN- $\gamma$  ที่ล่าช้าและไม่สมดุล มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ต่ำ (lymphopenia) และไม่สามารถจำกัดควบคุมการจำลองตัวเองของไวรัสได้. อาการแสดง (sign) โดยปกติทั่วไปของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการเล็กน้อยเปรียบเทียบกับที่มีอาการรุนแรง ในแง่ของการผลิตไซโตไคน์ การกระตุ้นอินฟลามมาโซม และความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด ที่พบในการศึกษาวิจัยจำนวนหนึ่ง ([Carvalho และคณะ, พ.ศ. 2564](#))



## ปฏิกิริยาการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในทางเดินหายใจต่อเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2

ระบบภูมิคุ้มกันของเด็กเล็กเผชิญกับเชื้อจุลินทรีย์ชนิดใหม่ ๆ มากมาย ภายหลังจากช่วงระยะเริ่มต้นของการป้องกันจากแอนติบอดีของมารดาซึ่งให้ภูมิคุ้มกันชนิดที่ตัวทารกไม่ได้สร้างเอง (passive immunity) ([Pou และคณะ, พ.ศ. 2562](#)) แล้ว ระบบภูมิคุ้มกันของทารกก็จะต้องมีการตอบสนองต่อสิ่งท้าทายใหม่ ๆ เหล่านี้ ในเด็กที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 นั้น มีการรายงานว่ปฏิกิริยาการตอบสนองของภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immune responses) ในทางเดินหายใจส่วนบนมีความชัดเจนมากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับในผู้ติดเชื้อวัยผู้ใหญ่ สิ่งนี้รวมถึงปฏิกิริยาการตอบสนองของทั้ง type-I IFN และปฏิกิริยาการตอบสนองของ type-II IFN ตลอดจนวิถีต่าง ๆ ที่อาศัยอินฟลามมาโซม (inflammasome-dependent pathways) ([Koch และคณะ, พ.ศ. 2564](#); [Loske และคณะ, พ.ศ. 2564](#); [Pierce และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) ความแตกต่างกันของการแสดงออกของยีนพื้นฐานที่ต่อต้านไวรัสในเซลล์เยื่อบุ (epithelial cells) และความแตกต่างขององค์ประกอบของเซลล์ภูมิคุ้มกันในเนื้อเยื่อระหว่างเด็กกับผู้ใหญ่ซึ่งว่าทางเดินหายใจของเด็กเล็กมีการเตรียมพร้อมที่ดีกว่าในการจัดการกับการติดเชื้อไวรัสเฉพาะที่เฉพาะบริเวณ ([Loske และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) เป็นสิ่งสำคัญที่จะต้องสังเกตว่าอายุของเด็ก ๆ ในการศึกษาวิจัยเหล่านี้เฉลี่ยอยู่ที่ 2 ปี 6 ปี และ 9 ปี ตามลำดับ และปฏิกิริยาการตอบสนองในทางเดินหายใจอาจจะแตกต่างออกไปในเด็กอายุต่ำกว่า 6 เดือนที่มีความอ่อนแอที่เพิ่มสูงขึ้นต่อเชื้อไวรัสระบบทางเดินหายใจจำนวนหนึ่ง รวมทั้งไวรัสฮาร์เอสวีและไวรัสไข้หวัดใหญ่ในเด็กเล็กเหล่านั้น ([Tregoning และ Schwarze, พ.ศ. 2553](#)) เหตุผลสำหรับความแตกต่างกันระหว่างภูมิคุ้มกันในทางเดินหายใจเฉพาะที่เฉพาะบริเวณของผู้ใหญ่กับของเด็กยังไม่เป็นที่รับรู้ แต่อาจจะมีความเป็นไปได้ว่าเป็นผลมาจากการที่มีการติดเชื้อไวรัสบ่อยครั้งมากกว่า จากความแตกต่างของไมโครไบโอมในบริเวณนั้น ([Reyman และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) จากการได้รับวัคซีนล่าสุดบ่อยครั้งกว่า ตลอดจนจากการ epigenetic adaptations ในเซลล์ภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด ซึ่งก็คือภูมิคุ้มกันที่ได้รับการฝึกฝนเรียนรู้ (trained immunity) ([Zimmermann และ Curtis, พ.ศ. 2563](#)) จำเป็นจะต้องมีการศึกษาวิจัยต่อไปเพื่อที่จะศึกษาถึงการมีส่วนร่วมที่เกี่ยวข้องสัมพันธ์กันของปฏิกิริยาการตอบสนองของเนื้อเยื่อเฉพาะที่เฉพาะบริเวณเหล่านี้ ในการอธิบายความรุนแรงของโรคโควิด-19 ในเด็กและในผู้ใหญ่



## แบบจำเพาะต่อเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ในเด็ก

โดยปกติแล้วปฏิกิริยาการตอบสนองของภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immune response) ไม่เพียงพอในการกำจัดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 และเชื้อไวรัสนั้นจะยังคงมีอยู่นานนับเป็นเดือน ๆ ในผู้ที่ภูมิคุ้มกันอ่อนแอ (immunocompromised) โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มีความบกพร่องของ T cell อย่างรุนแรง ([Avanzato และคณะ, พ.ศ. 2563](#); [Nakajima และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) ในการทดลองกับหนูทดลองพบว่าจำเป็นจะต้องมี CD8<sup>+</sup> T cells เพียงพอในการที่จะกำจัดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ในขณะที่แอนติบอดีชนิดลบล้างฤทธิ์ให้การป้องกันจากการติดเชื้อซ้ำ ([Israelow และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) ซึ่งสอดคล้องกันกับข้อมูลในมนุษย์ ([Addetia และคณะ, พ.ศ. 2563](#)) ปฏิกิริยาการตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะในผู้ป่วยโควิด-19 ชนิดรุนแรงเปรียบเทียบกับที่มีอาการเล็กน้อยสามารถอธิบายลักษณะได้จากภาวะที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด T cell ต่ำ (T cell lymphopenia) ที่ชัดเจนมากกว่า และจากการกระตุ้นของ T cells โดยข้ามชั้นตอน (bystander activation of T cells) แต่แม้กระนั้นก็มีการกระตุ้นของ B cell ที่แข็งแกร่งและมีการผลิตแอนติบอดีชนิดลบล้างฤทธิ์ในปริมาณที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับในผู้ป่วยโควิด-19 ชนิดที่มีอาการเล็กน้อย ([Carvalho และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) (ภาพประกอบที่ 1A และ 1B) มีการรายงานเกี่ยวกับการพบแอนติบอดีอิมมูโนโกลบูลินเอที่จำเพาะต่อเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 (SARS-CoV-2-specific immunoglobulin A (IgA)-antibodies) ที่กระตุ้นเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในผู้ใหญ่ที่มีอาการโรคโควิด-19 ชนิดรุนแรง ซึ่งไม่มีในเด็กที่ป่วยเป็นโรคโควิด-19 ที่มีอาการเล็กน้อย ([Bartsch และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) การเพิ่มขึ้นอย่างค่อยเป็นค่อยไปของความเสี่ยงของโรคโควิด-19 ตามอายุที่เพิ่มขึ้น แม้แต่ในวัยผู้ใหญ่เป็นแรงบันดาลใจให้นักวิจัยบางคนตั้งข้อเสนอนี้ว่าการเสื่อมถอยของต่อมไทมัส (thymic involution) อาจอธิบายผลที่ได้ (Palmer และคณะ, พ.ศ. 2564) เวลาที่ใช้ในการเสื่อมถอยของต่อมไทมัสที่บรรเทาซึ่งกันและกันนี้มีสหสัมพันธ์กันเป็นอย่างดีกับความเสี่ยงของโรคโควิด-19 ที่เพิ่มสูงขึ้น พันเลวัยอายุ 20 ปี แต่ไม่สามารถอธิบายเกี่ยวกับการป้องกันที่เพิ่มขึ้นในเด็กอายุต่ำกว่า 20 ปี ([Palmer และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) มีงานเขียนหลายชิ้นเกี่ยวกับบทบาทของ B cell และ/หรือ T cell ที่จำเพาะสำหรับเชื้อโคโรนาไวรัสใช้หวัลดความเสียหายในการให้การป้องกันหรือลดความเสี่ยงจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 และโรคโควิด-19 ได้ในระดับหนึ่ง T cells ที่ทำปฏิกิริยากับเปปไทด์ของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 สามารถถูกพบได้ในตัวอย่างที่เก็บก่อนหน้าปี พ.ศ. 2562 ([Mateus และคณะ, พ.ศ. 2563](#)) และพบ T cell พิษที่ทำให้ทำปฏิกิริยาข้ามกัน (cross-reacting cytotoxic T cells) อย่างเด่นชัดในต่อมทอนซิลและไม่ใช้ในกระแสเลือด ([Niessl และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) เนื่องจากการติดเชื้อโคโรนาไวรัสจำนวนหนึ่งในมนุษย์ (HCoVs) ครั้งแรก (การติดเชื้อปฐมภูมิ) โดยปกติแล้วเกิดขึ้นแต่แรกเริ่มในช่วงวัยเด็ก และเด็ก ๆ ก็มักจะ



การติดเชื้อโคโรนาไวรัสไข้หวัดธรรมดา (HCoV) ซ้ำอยู่บ่อยครั้ง เราจึงอาจจะสามารถจินตนาการถึงการมี T cell ที่ทำปฏิกิริยาข้ามกัน (cross-reactive T cells) อยู่ในปริมาณที่มากขึ้นในเด็ก Niessl และคณะได้พบปฏิกิริยาการตอบสนองในการทำงาน (functional responses) ที่ค่อนข้างต่ำโดย T cell ที่ทำปฏิกิริยาข้ามกันต่อเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ในต่อมทอนซิล (tonsillar SARS-CoV-2 cross-reactive T cells) จากผู้ที่ไม่เคยมีการสัมผัสผัสเชื้อ (unexposed) และมี polyfunctionality มากกว่าอยู่เล็กน้อยในเซลล์ของเด็กเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ (Niessl และคณะ, พ.ศ. 2564) แอนติบอดีชนิดที่ทำปฏิกิริยาข้ามกัน (cross-reactive antibodies) ก็มีการรายงานด้วยเช่นกัน ซึ่งส่วนใหญ่แล้วเป็นชนิดต้านโดเมน S2 ของโปรตีนส่วนหนาม (spike-protein) ซึ่งได้รับการดำรงรักษา (conserved) ไว้มากกว่าในบรรดาเชื้อ HCoV และปริมาณความเข้มข้นของแอนติบอดีเหล่านี้ก็มีการเพิ่มสูงขึ้นเมื่อมีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 (Röltgen และคณะ, พ.ศ. 2564) การติดเชื้อ HCoV เมื่อไม่นานมานี้มีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกันกับโรคโควิด-19 ที่มีอาการเล็กน้อยกว่า (Sagar และคณะ, พ.ศ. 2564) บางคนแปลความหมายของการลดลงของปริมาณความเข้มข้นของแอนติบอดีหลังจากการติดเชื้อ HCoV ในผู้ใหญ่ว่าหมายถึงภูมิคุ้มกันมีอายุสั้น แต่กระนั้นในการศึกษาวิจัยในมนุษย์ขึ้นหนึ่งพบว่าการป้องกันจากการเกิดโรคที่แสดงอาการเมื่อมีการติดเชื้อไวรัสได้รับการดำรงรักษาไว้อย่างน้อย 1 ปีในอาสาสมัครวัยผู้ใหญ่ (Callow และคณะ, พ.ศ. 2563) และการติดเชื้อซ้ำเป็นสิ่งที่ปกติ (Hamady และคณะ, พ.ศ. 2564) เนื่องจากว่าทั้งผู้ใหญ่และเด็กต่างก็มีความจำของภูมิคุ้มกันต่อ HCoV จึงเป็นการยากที่จะบอกว่าโรคโควิด-19 ที่มีอาการเล็กน้อยกว่าในผู้ที่มีอายุน้อยเกิดจากปัจจัยนี้ ถึงแม้ว่าความแตกต่างเล็กน้อย (subtle) ของปริมาณหรือคุณภาพของภูมิคุ้มกันที่ทำปฏิกิริยาข้ามกัน (cross-reactive immunity) อาจจะสามารถเปลี่ยนแปลงการดำเนินของโรค (disease course) ให้ลดลงอย่างแตกต่างกันในเด็กและในผู้ใหญ่ ที่สำคัญคือไม่มีหลักฐานที่บ่งบอกว่าภูมิคุ้มกันที่ทำปฏิกิริยาข้ามกันจะนำไปสู่โรคโควิด-19 ที่มีอาการเลวร้ายลงโดยผ่านทางกลไกเพิ่มประสิทธิภาพที่อาศัยแอนติบอดีเป็นสื่อกลาง (antibody-mediated enhancement) (Arvin และคณะ, พ.ศ. 2563)

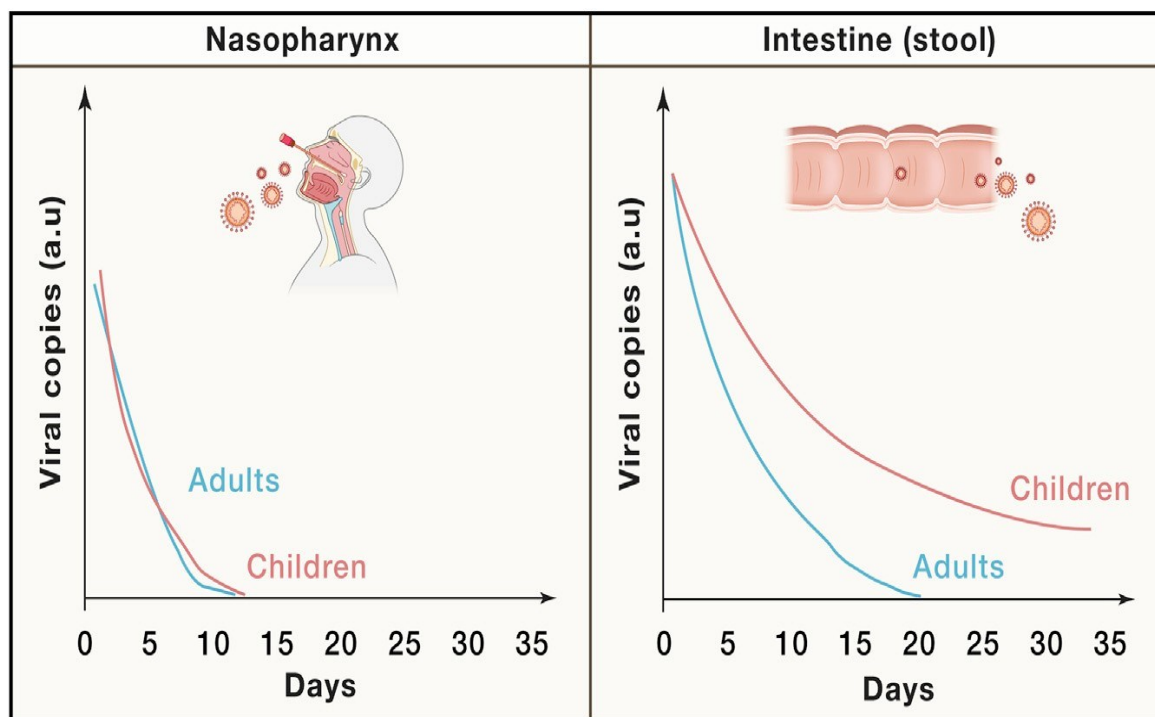
## พลวัต (ไดนามิก) ของเชื้อไวรัสในเด็กและในผู้ใหญ่

เมื่อมีการติดเชื้อเกิดขึ้นไวรัสจะมีการจำลองตัวเองอย่างรวดเร็วในเซลล์เยื่อบุของทางเดินหายใจ และไปถึงจำนวนชุด (copy numbers) ที่สูงทั้งในเด็กและในผู้ใหญ่ การศึกษาวิจัยส่วนใหญ่ใช้วิธี quantitative PCR ในการอนุมานปริมาณของเชื้อไวรัส มากกว่าใช้วิธี plaque assays มาตรฐาน แต่โดยที่มีจุดอ่อน

ข้อนี้อยู่ในใจข้อมูลที่ได้จึงบอกถึงปริมาณไวรัสที่ใกล้เคียงกันในเด็กและในผู้ใหญ่ในขณะที่มีการแสดงออก (presentation) ([Jones และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) งานวิจัยจำนวนหนึ่งได้ประเมินพลวัต (ไดนามิกส์) ของการจำลองตัวเองของไวรัส (replication) การขับเชื้อไวรัส (shedding) และการหลุดรอดออกไป (clearance) จากของเหลวต่าง ๆ กันที่ร่างกายหลั่งออกมา งานวิจัยชิ้นหนึ่งพบเชื้อไวรัสที่สามารถเพาะเลี้ยงได้ (culturable virus) จากปอดและทางเดินหายใจส่วนบนแต่ไม่ใช่จากอุจจาระ ถึงแม้จะมีการพบอาร์เอ็นเอของเชื้อไวรัสในปริมาณที่ค่อนข้างสูงในอุจจาระก็ตาม ([Wölfel และคณะ, พ.ศ. 2563](#)) งานวิจัยชิ้นอื่นๆ ได้บ่งชี้ถึงการมีอยู่ต่อไปของเชื้อไวรัสในเนื้อเยื่อปอดภายหลังจากป่วยเป็นโรคโควิด-19 ที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง ([Ceulemans และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) ตลอดจนในลำไส้เล็ก (ดูโอดินัมและตอนปลายของไอลีเยม) ([Gaebler และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) ที่น่าสนใจคือการวิเคราะห์ห่อหุ้มของงานวิจัยจำนวน 37 ชิ้นได้ให้ข้อสรุปว่าในผู้ใหญ่ช่วงระยะเวลาเฉลี่ยของการหลุดรอดออกไปของไวรัส (viral clearance) อยู่ที่ 14 วันสำหรับตัวอย่างทางเดินหายใจ และ 19 วันในตัวอย่างอุจจาระ ([Morone และคณะ, พ.ศ. 2563](#)) มีงานวิจัยขนาดเล็กอยู่สองสามชิ้นที่ตรวจวิเคราะห์การคงอยู่ของไวรัสในตัวอย่างจากเด็ก ๆ [Du และคณะ, พ.ศ. 2563](#) พบว่าช่วงระยะเวลาเฉลี่ยของการหลุดรอดออกไปของไวรัส (viral clearance) อยู่ที่ 9 วันสำหรับตัวอย่างทางเดินหายใจ และ 34 วันสำหรับตัวอย่างอุจจาระ และ [Xing และคณะ, พ.ศ. 2563](#) ได้รายงานเกี่ยวกับเด็กจำนวน 3 คนที่มีผลการตรวจตัวอย่างทางเดินหายใจเป็นบวกในช่วงระยะเวลา 10 – 15 วัน ในขณะที่การตรวจตัวอย่างอุจจาระยังคงมีผลเป็นบวกอยู่เป็นเวลา 23 – 34 วัน หลังจากการตรวจวินิจฉัยว่าติดเชื้อ (ภาพประกอบที่ 2) เชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ทำให้เซลล์เอ็นเทโรไซท์ในส่วนโดเมน apical เกิดการติดเชื้อ แต่ก็หมดฤทธิ์ลง (inactivated) เมื่อถูกปล่อยเข้าสู่ลูเมน ([Zang และคณะ, พ.ศ. 2563](#)) ซึ่งทำให้เป็นการยากที่จะคาดการณ์สิ่งที่ค้นพบ (findings) โดยการใช้ตัวอย่างอุจจาระสำหรับพลวัตของไวรัสภายในเนื้อเยื่อผิวของลำไส้ เป็นที่ชัดเจนว่าจำเป็นจะต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมที่เป็นการตรวจวิเคราะห์เซลล์ของลำไส้ที่ติดเชื้อไวรัสที่เก็บตัวอย่างในห้วงเวลาต่าง ๆ กันมากกว่านี้ เพื่อยืนยันสิ่งที่พบ (findings) เหล่านี้ แต่ผลที่ได้เบื้องต้นเหล่านี้ก็เป็นการบอกเป็นนัย ๆ ถึงการคงอยู่ของเชื้อไวรัสที่ยืดเวลาออกไปยาวนานกว่าในเด็กเมื่อเปรียบเทียบกับในผู้ใหญ่ ถึงแม้ว่าจะมีระดับของปริมาณไวรัสที่เทียบกันได้ทางเดินหายใจในขณะที่ตรวจวินิจฉัยก็ตาม

## ภาพประกอบที่ 2. พลวัตของไวรัสในเด็กและผู้ใหญ่

ปริมาณเชื้อไวรัสสัมพัทธ์ (คิดเป็นหน่วย arbitrary units, a.u.) ในห้วงเวลาต่าง ๆ กัน (จำนวนวันนับจากที่มีการตรวจวินิจฉัย) ที่วัดโดยวิธี PCR จากตัวอย่างจากโพรงจมูกต่อคอหอย (nasopharyngeal) หรือจากตัวอย่างอุจจาระ. แผนภาพสรุปผลจากการศึกษาวิจัยมากมาย หลายชิ้นที่แสดงให้เห็นถึงการขับกรดนิวคลีอิกของไวรัสที่ยาวนานออกไปจากตัวอย่างอุจจาระ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็ก



## กลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็กและผู้ใหญ่ที่อายุยังไม่มาก (MIS-C/A)

ในช่วงฤดูใบไม้ผลิของปี พ.ศ. 2563 เราในฐานะที่เป็นกุมารแพทย์ได้เริ่มเห็นผู้ป่วยเด็กที่มีอาการคล้ายคลึงกับโรคคาawasaki (Kawasaki) ซึ่งเป็นการอักเสบหลังการติดเชื้อในหลอดเลือดแดงขนาดปานกลาง เช่น หลอดเลือดโคโรนารี ([Shulman และ Rowley, พ.ศ. 2558](#)) ผู้ป่วยโรคคาawasakiพบเห็นได้ในทุก ๆ ฤดูหนาวในสหรัฐอเมริกาและยุโรป โดยมีอัตราของอุบัติการณ์อยู่ที่ 10 – 20 รายต่อจำนวนประชากรเด็ก 100, 000 คน ในขณะที่อัตราของอุบัติการณ์สูงกว่าถึง 10 – 30 เท่าตัวในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงเหนือ ([Kim, พ.ศ. 2562](#)) ผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็นโรคคาawasakiที่พบในช่วงฤดูใบไม้ผลิของปี พ.ศ. 2563 ในยุโรปมีลักษณะที่ผิดปกติในการแสดงออก (presentation) รวมทั้งเกิดขึ้นในความถี่ที่เพิ่มสูงขึ้นอย่างมากเมื่อเปรียบเทียบกับปีก่อน ๆ ([Riphagen และคณะ, พ.ศ. 2563](#);

[Toubiana และคณะ, พ.ศ. 2563](#); [Verdoni และคณะ, พ.ศ. 2563](#); [Whittaker และคณะ, พ.ศ. 2563](#)) ผลการตรวจวิเคราะห์ทางภูมิคุ้มกันเผยให้เห็นถึงกลุ่มอาการที่มีการอักเสบมากผิดปกติ ซึ่งแตกต่างอย่างชัดเจนจากโรคคาวาซากิและแตกต่างจาก cytokine storm ที่พบในโรคโควิด-19 ในระยะเฉียบพลัน ชนิดที่มีอาการรุนแรง ([Consiglio และคณะ, พ.ศ. 2563](#); [Rodriguez และคณะ, พ.ศ. 2563](#)) ภาวะที่ว่านี้ในปัจจุบันมีชื่อว่ากลุ่มอาการอักเสบหลายระบบ (multisystem inflammatory syndrome) ในเด็กหรือ MIS-C (และ MIS-A ในผู้ใหญ่) และเป็นความผิดปกติที่พบได้น้อยมากซึ่งเกิดขึ้นหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ชนิดที่ไม่แสดงอาการหรือแสดงอาการเล็กน้อยซึ่งพบอยู่บ่อย ๆ ในเด็กและผู้ใหญ่ที่อายุน้อยที่ไม่มีการชักช้า (delay) อยู่ประมาณ 1 – 2 เดือน ภาวะที่ว่านี้ยังมีความคล้ายคลึงกันอย่างเห็นได้ชัดกับกลุ่มอาการที่ช็อกซิกซ็อก (toxic shock syndrome) และรักษาโดยใช้สารสเตียรอยด์และอิมมูโนโกลบูลิน ([McArdle และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) และในบางรายก็รักษาโดยใช้สารสังเคราะห์ภูมิคุ้มกันที่ได้รับการมุ่งเป้าเจาะจง (targeted immunomodulators) เช่น IL-1RA และ anti-TNF ภาวะที่ว่านี้มีความสัมพันธ์เชื่อมโยงกับออโตแอนบอดีที่จำเพาะเจาะจงอย่างกว้าง ๆ ที่มุ่งเป้าไปที่แอนติเจนเนื้อเยื่อชนิดต่าง ๆ กัน ([Consiglio และคณะ, พ.ศ. 2563](#); [Gruber และคณะ, พ.ศ. 2563](#); [Ramaswamy และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) ซึ่งเหมือนกันมากกับสิ่งที่พบในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ระยะเฉียบพลันบางราย ([Wang และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) เพื่อที่จะอธิบายเกี่ยวกับการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่กว้างและความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน (dysregulation) Cheng และคณะจึงได้ทำการค้นหาและพบ superantigen motif ในโปรตีนส่วนหนามของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ที่ไม่พบใน HCoV-229E ชนิดอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกันและมีความสามารถในการจับ (bind) และเชื่อมโยงข้าม (cross-link) และกระตุ้น T cells ที่มี T cell receptor เฉพาะ (TCR)- $\beta$  chains ([Cheng และคณะ, พ.ศ. 2563](#)) หลังจากการศึกษาวิจัยเบื้องต้นนี้แล้วก็มีรายงานเกี่ยวกับการขยายตัวของ T cells ที่มียีน TRBV11-2 ร่วมกับ variable alpha chains ซึ่งเป็นจุดเด่น (hallmark) ของการกระตุ้น T cell ที่อาศัยซูเปอร์แอนติเจนเป็นสื่อกลางในงานวิจัยจำนวนหนึ่งกับผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบ (multisystem inflammatory syndrome) ในเด็กหรือ MIS-C ([Hoste และคณะ, พ.ศ. 2565](#); [Moreews และคณะ, พ.ศ. 2564](#); [Porritt และคณะ, พ.ศ. 2564](#); [Ramaswamy และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) แต่ถ้าหากว่าภาวะนี้มีสาเหตุมาจากการกระตุ้นที่อาศัยซูเปอร์แอนติเจนเป็นสื่อกลางแล้ว เพราะเหตุใดมันจึงเกิดขึ้นในเด็กและผู้ใหญ่ที่มีอายุน้อยไม่เกิดกับผู้สูงอายุ และเพราะเหตุใดมันจึงเกิดขึ้นในผู้ติดเชื้ออายุน้อย ๆ จำนวนเพียงเล็กน้อยเท่านั้น ความเป็นไปได้อย่างหนึ่งก็คือจำเป็นจะต้องมีเชื้อที่มี superantigen motif เพิ่มเติมร่วมกับการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เพื่อที่จะกระตุ้น (trigger) ให้เกิดกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบ (multisystem inflammatory syndrome) ในเด็กหรือ MIS-C

นี้ ถ้าหากว่าเชื่อที่ว่านี่พิเศษเฉพาะในเด็กและผู้ที่มีอายุน้อยแล้วละกันั้นก็อาจจะอธิบายถึงการที่ไม่มีกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบ (multisystem inflammatory syndrome) ในเด็กหรือ MIS-C นี้ในผู้สูงอายุ สมมติฐานทางเลืกอย่างหนึ่งก็คือปฏิกิริยาการตอบสนองของภูมิคุ้มกันช่วงเริ่มต้นที่ได้รับการกระตุ้นจากเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 น่าจะมีความแตกต่างกันระหว่างเด็กและผู้ใหญ่ ซึ่งทำให้เกิดภาวะเงื่อนไขที่จำเป็นสำหรับกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็กที่อาศัยซูเปอร์แอนติเจนเป็นสื่อกลางตามมาเฉพาะในเด็กและผู้ใหญ่ที่อายุน้อยเท่านั้น เราจะอภิปรายในเรื่องนี้เพิ่มเติมต่อไปภายหลัง

ข้อเท็จจริงที่ว่ากลุ่มอาการอักเสบหลายระบบ (multisystem inflammatory syndrome) ในเด็กหรือ MIS-C นี้เกิดขึ้นเฉพาะในส่วนน้อยของเด็กที่ติดเชื้อเท่านั้นอาจจะสามารถอธิบายได้จากข้อกำหนดทางพันธุกรรม (genetic requirements) เพิ่มเติมสำหรับโรค ([Sancho-Shimizu และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) และเงื่อนไขอย่างหนึ่งที่ว่านั้นก็มาจากการยีน HLA-class I ที่สัมพันธ์กับกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็กหรือ MIS-C เมื่อเร็ว ๆ นี้ ([Porritt และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) ข้อสังเกตที่น่าสนใจของกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็กซึ่งพบได้น้อยมากในประเทศอย่างเช่นญี่ปุ่น ([Fukuda และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) ถึงแม้ว่าจะมีการรายงานเกี่ยวกับผู้ป่วยโควิด-19 ที่เป็นเด็กอยู่เป็นจำนวนมากก็ตาม ยังเป็นการบ่งชี้ถึงข้อกำหนดทางพันธุกรรม (genetic requirements) ที่ว่านี้สำหรับกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็ก นอกเหนือจากความแตกต่างที่สัมพันธ์กับอายุซึ่งเป็นสิ่งที่จำเป็นจะต้องมี การแสดงออกของกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็กที่ล่าช้าออกไปแตกต่างจากโรคที่อาศัยซูเปอร์แอนติเจนเป็นสื่อกลางอื่น ๆ และอาจจะสามารถอธิบายได้จากความจำเป็นที่จะต้องติดเชื้อสำหรับการติดเชื้อร่วม (coinfecting pathogen) แต่แม้กระนั้นช่วงระยะเวลาที่แม่นยำภายหลังจากการติดเชื้อแรกเริ่มก็ยังคงเป็นปริศนา สมมติฐานอีกข้อหนึ่งเมื่อเร็ว ๆ นี้ ในการอธิบายความล่าช้านี้แสดงว่าลำไส้เป็นแหล่งที่มาของซูเปอร์แอนติเจนในการเกิดกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็กมากกว่าที่จะเป็นเมือกในทางเดินหายใจ ([Yonker และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) หลักฐานที่อภิปรายกันในตอนที่แล้วเกี่ยวกับการขับไวรัส (viral shedding) ที่ยืดเยื้อยาวนานในลำไส้ของผู้ป่วยเด็ก ซึ่งเป็นไปได้ว่าพ้นเลยจากสิ่งที่พบเห็นในผู้ใหญ่ กับงานวิจัยเมื่อเร็ว ๆ นี้ที่แสดงให้เห็นว่าความมั่นคง (integrity) ของการป้องกันในลำไส้ (intestinal barrier) ถูกรบกวนทำลาย (disrupted) ในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็กรวมกันแล้วก็ให้คำอธิบายที่มีความเป็นไปได้ต่อข้อเท็จจริงที่เป็นปริศนาเหล่านี้ ([Yonker และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) ด้วยเหตุที่ว่าเด็กส่วนมากที่มีกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็กมีอาการของลำไส้และบ่อยครั้งที่แสดงให้เห็นถึงการอักเสบในตอนปลายของไอลิเยม ([Morparia และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) เชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 จึงอาจจะสามารถยังคงอยู่ในลำไส้ของเด็กได้ยาวนานกว่าในผู้ใหญ่ และในผู้ที่มีความอ่อนแอทางพันธุกรรม (genetically susceptible) ก็จะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของการกระตุ้น

**T cell** เฉพาะที่เฉพาะบริเวณที่อาศัยซูเปอร์แอนติเจนเป็นสื่อกลางและการอักเสบ การสูญเสียความมั่นคงของการป้องกัน (**barrier integrity**) ในลำไส้เล็ก ตลอดจนการปลดปล่อยซูเปอร์แอนติเจนเข้าสู่กระแสเลือด สิ่งนี้จึงอาจจะสามารถอธิบายเกี่ยวกับปฏิกิริยาการตอบสนองที่มีการอักเสบมากผิดปกติของระบบต่าง ๆ ทั่วร่างกายที่พบเห็นในเด็กและผู้ใหญ่ที่อายุน้อยที่มีกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็ก (**MIS-C**)

## มุมมองด้านการจัดสรรพลังงาน (**energy allocation**) ต่อโรคโควิด-19 ในเด็ก

ความแตกต่างทางสรีรวิทยาที่สำคัญอย่างหนึ่งระหว่างเด็กกับผู้ใหญ่ก็คือการเจริญเติบโตทางร่างกาย มนุษย์เกิดมาโดยที่ยังไม่เจริญเติบโตเต็มที่ (**immature**) และไม่สามารถป้องกันตัวเอง (**defenseless**) และมีแรงกดดันทางวิวัฒนาการ (**evolutionary pressure**) ที่แข็งแกร่งซึ่งสนับสนุนให้มีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วในช่วงต้นของชีวิต ([Hochberg, พ.ศ. 2554](#)) ด้วยเหตุนี้การแลกเปลี่ยนประนีประนอมแบบได้อ่างเสียอย่างในการจัดสรรพลังงาน (**energy allocation trade-offs**) ระหว่างการป้องกันของภูมิคุ้มกัน (**immunity defense**) กับการเจริญเติบโต (**growth**) จึงมีความเป็นไปได้ว่าจะสนับสนุนการเจริญเติบโตมากกว่า เว้นเสียแต่ว่าเชื่อนั้นแสดงภัยคุกคามที่ร้ายแรงต่อการมีชีวิตรอดและความแข็งแรงของร่างกายของเด็กนั้น ([Stearns, พ.ศ. 2535](#)) การอดทน (**tolerance**) ต่อโรคเป็นกลยุทธ์วิธีการในการป้องกันของภูมิคุ้มกันอย่างหนึ่ง ซึ่งถูกใช้ในกรณีที่ปฏิกิริยาการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อเชื้อโรคนั้นจะสร้างความเสียหายมากกว่าจากตัวเชื้อโรคเอง ([Medzhitov และคณะ, พ.ศ. 2555](#)) การตัดสินใจที่จะต่อต้านหรืออดทนต่อเชื้อโรคเฉพาะนั้น ๆ มีความเป็นไปได้ว่าจะแตกต่างกันในเด็กที่กำลังเจริญเติบโตเมื่อเปรียบเทียบกับในผู้ใหญ่ และเราได้ตั้งสมมติฐานว่าเด็กที่กำลังเจริญเติบโตมีความเป็นไปได้มากกว่าที่จะเลือกการอดทนต่อโรค (**disease tolerance**) เพื่อที่จะหลีกเลี่ยงปฏิกิริยาการตอบสนองที่ทำให้เกิดการอักเสบของระบบต่าง ๆ ทั่วร่างกายเมื่อไรก็ตามที่เป็นไปได้ ความต้องการพลังงานของเด็กจากแรกเกิดจนถึงอายุ 20 ปีแสดงให้เห็นถึงแนวโน้มที่ลดลงอย่างสม่ำเสมอ โดยที่ความต้องการพลังงานในเด็กผู้ชายสูงกว่าในเด็กผู้หญิงอยู่เล็กน้อย ([ภาพประกอบที่ 3A](#)) ในบรรดากระบวนการของระบบภูมิคุ้มกันทั้งหมด ปฏิกิริยาการตอบสนองที่ทำให้เกิดการอักเสบของระบบต่าง ๆ ทั่วร่างกายเป็นกระบวนการที่ราคาแพงมากที่สุด (คือใช้พลังงานและเวลามาก – ผู้แปล) และบ่อยครั้งก็นำไปสู่การมีน้ำหนักลดลงในเด็กในระหว่างที่ติดเชื้อที่มีอาการไข้ ปวดกล้ามเนื้อ และอาการแสดงอื่น ๆ ของการอักเสบในระบบต่าง ๆ ทั่วร่างกาย เกี่ยวกับการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 นี้อัตราสูงสุดของการเกิดโรคโควิด-19 ที่ไม่แสดงอาการถูกพบในเด็กที่มีความต้องการพลังงานสูงสุด ([Leidman และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) ([ภาพประกอบที่ 3B](#)) นอกจากนี้การติดเชื้อชนิดอื่น ๆ อย่างเช่น การติดเชื้อไวรัส



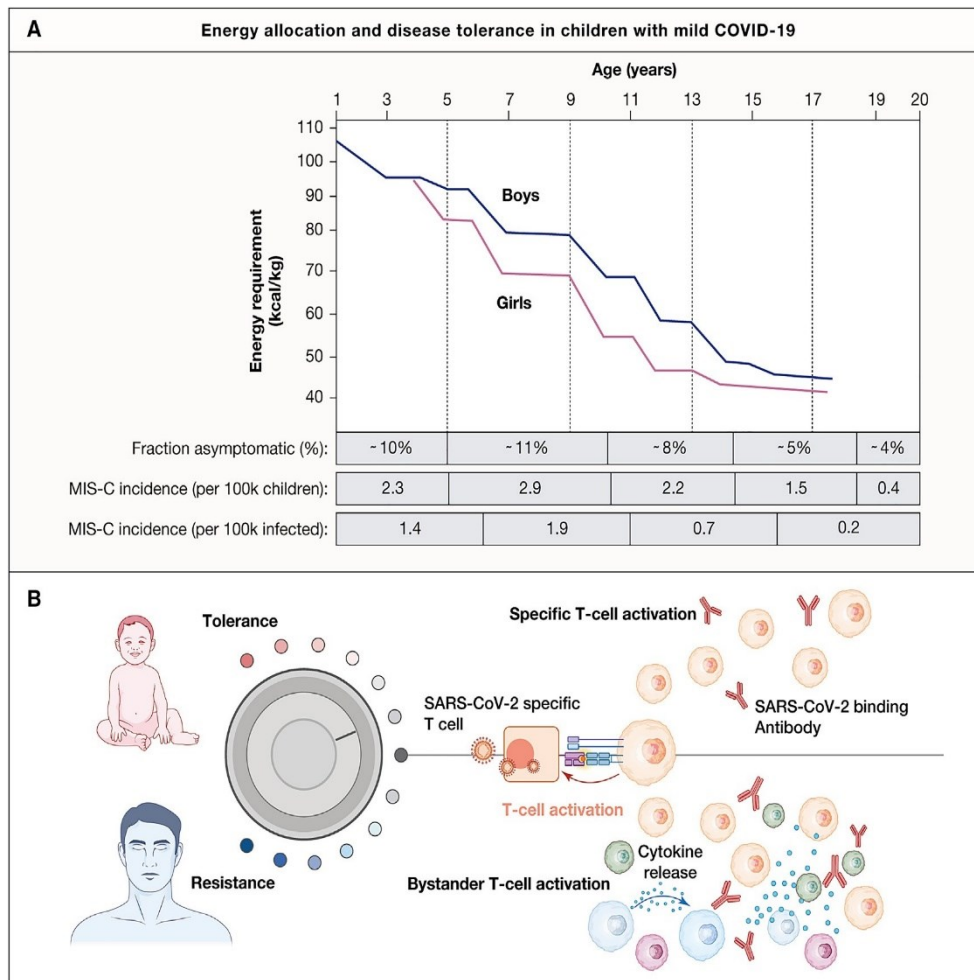
Epstein-Barr ปฐมภูมิ ส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการในเด็กทารกแต่บ่อยครั้งมีอาการรุนแรงในวัยรุ่น และนี่ก็มีความเชื่อมโยงกันกับปฏิกิริยาการตอบสนองที่ทำให้เกิดการอักเสบของระบบต่าง ๆ ทั่วร่างกายที่แข็งแกร่งมากขึ้นและการกระตุ้นของ T cells โดยข้ามชั้นตอน (bystander activation of T cells) ([Jayasooriya และคณะ, พ.ศ. 2558](#)) เป็นไปได้ว่าปรากฏการณ์เหล่านี้มีความเชื่อมโยงกันกับความโน้มเอียงในการเลือกการอดทน (tolerance) ต่อโรคมามากกว่าการต่อต้าน (resistance) ซึ่งเป็นการตัดสินใจที่ควบคู่ไปกับการแลกเปลี่ยนประสิทธิประโยชน์แบบได้อย่างเสียอย่างในการจัดสรรทรัพยากร (resource allocation trade-offs) ระหว่างการเจริญเติบโต (growth) กับการป้องกันของภูมิคุ้มกัน (immune defense) โรคโควิด-19 ชนิดที่แสดงอาการเล็กน้อยและชนิดที่ไม่แสดงอาการในเด็กนำไปสู่ภาวะ seroconversion ซึ่งเป็นการพัฒนาแอนติบอดีชนิดลบล้างฤทธิ์และ T cell จำเพาะ แต่ไม่สัมพันธ์กับการอักเสบของระบบต่าง ๆ ทั่วร่างกาย (systemic inflammation) หรือการกระตุ้นของ T cells โดยข้ามชั้นตอน (bystander activation of T cells) ([ภาพประกอบที่ 3C](#)) เพราะว่าปฏิกิริยาการตอบสนองที่อาศัย T cell เป็นสื่อกลางมีความสำคัญต่อการหลุดรอดออกไปของไวรัส (viral clearance) จึงชวนให้คิดว่าการกระตุ้นของ T cells โดยข้ามชั้นตอนที่มีปริมาณน้อยลงและปฏิกิริยาการตอบสนองที่ทำให้เกิดการอักเสบของระบบต่าง ๆ ทั่วร่างกายที่ลดน้อยลงอาจจะเพิ่มความเป็นไปได้สำหรับการคงอยู่ของไวรัส ในการสนับสนุนความเห็นนี้ [Cotugno](#) และคณะได้รายงานเมื่อไม่นานมานี้เกี่ยวกับปฏิกิริยาการตอบสนองของ T cell จำเพาะและ/หรือ B cell ที่ใกล้เคียงกัน แต่มีปฏิกิริยาการตอบสนองของไซโตไคน์ที่ลดน้อยลงในเลือดของผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ที่ไม่แสดงอาการเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ชนิดที่แสดงอาการ ([Cotugno และคณะ, พ.ศ. 2564](#)) จากการที่มีสมมติฐานที่ดั่งขึ้นโดย [Yonker และคณะ, พ.ศ. 2564](#) ว่ากลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็ก (MIS-C) เกิดขึ้นจากการที่มีเชื้อไวรัสคงอยู่ในลำไส้ และการกระตุ้น T cell ที่อาศัยซูเปอร์แอนติเจนเป็นสื่อกลางที่เกิดตามมา ปัจจัยกำหนด (determinant) ของการคงอยู่ของไวรัสจึงอาจจะมีความเชื่อมโยงกับความเป็นไปได้ในการพัฒนากลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็ก (MIS-C) เช่นกัน ถ้าหากว่าเด็กและผู้ใหญ่ที่มีอายุน้อยมีความเป็นไปได้มากกว่าที่จะเลือกการอดทนต่อโรคแทนที่จะเป็นการต่อต้านเนื่องจากมีการจัดสรรพลังงานไปทางการเจริญเติบโต นี่ก็อาจจะอธิบายได้ว่าเพราะเหตุใดกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็กจึงพบเห็นเป็นส่วนใหญ่ในเด็กและผู้ใหญ่ที่มีอายุน้อย เพื่อที่จะอธิบายเรื่องนี้เพิ่มเติมต่อไปเราได้คัดเอาค่าประมาณการของอุบัติการณ์จากรายงาน 2 ชิ้นเมื่อไม่นานมานี้ที่แสดงให้เห็นว่าเด็กที่มีความต้องการพลังงานสูงสุดก็ยังคงมีความโน้มเอียงที่สูงกว่าสำหรับการติดเชื้อชนิดที่ไม่แสดงอาการและอุบัติการณ์ของกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบใน

เด็กสูงสุด (ภาพประกอบที่ 3B) เด็กผู้ชายมีความต้องการพลังงานที่สูงกว่าเด็กผู้หญิงอยู่เล็กน้อยตลอดช่วงวัยเด็ก (ภาพประกอบที่ 3A) และนี่ก็ควรแปลได้ว่าเป็นความโน้มเอียงที่สูงกว่าสำหรับการอดทนต่อโรคและการติดเชื้อชนิดที่แสดงอาการเล็กน้อยหรือไม่แสดงอาการที่บ่อยครั้งกว่าในเด็กผู้ชายตามหลักทฤษฎีการจัดสรรพลังงานที่เสนอในการวิจัยนี้ อัตราการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นสิ่งที่ยากที่จะแปลผล ด้วยเหตุว่ามันได้รับอิทธิพลหรือผลกระทบอย่างแข็งแกร่งจากโรคร่วมต่าง ๆ รวมทั้งจากปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ด้วย แต่ในบรรดาเด็ก ๆ ที่เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเพราะป่วยเป็นโรคโควิด-19 นี้มีการรายงานเกี่ยวกับการแสดงออกในจำนวนที่สูงเกินสัดส่วน (overrepresentation) เล็กน้อยของเด็กผู้หญิง (Preston และคณะ, พ.ศ. 2564) สำหรับกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็ก (MIS-C) แล้วที่ถูกต้องเป็นจริงกลับตรงกันข้าม และการแสดงออกในจำนวนที่สูงเกินสัดส่วน (overrepresentation) ที่เล็กน้อยแต่แม้กระนั้นก็สามารถทำซ้ำได้ (reproducible) ของเด็กผู้ชายก็เคยมีการรายงานมาแล้วในกลุ่ม (cohorts) ต่าง ๆ จำนวนหนึ่ง (Abrams และคณะ, พ.ศ. 2564; Feldstein และคณะ, พ.ศ. 2564; Kahn และคณะ, พ.ศ. 2564; McArdle และคณะ, พ.ศ. 2564) เป็นที่ชัดเจนว่าจำเป็นจะต้องมีการอธิบายเพิ่มเติมมากกว่านี้จากการที่มีเด็กที่ติดเชื้อเฉพาะแค่เพียงจำนวนเล็กน้อยเท่านั้นที่จะมีการพัฒนากลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็ก (MIS-C) ทั้ง ๆ ที่ส่วนมากมีการติดเชื้อชนิดที่แสดงอาการเล็กน้อย และนี่ก็มีความเป็นไปได้ว่าเป็นผลจากปัจจัยกำหนดทางพันธุกรรม (genetic determinants) ที่พบได้น้อยร่วมกับลักษณะเฉพาะของเชื้อไวรัส (viral characteristics) และปัจจัยแวดล้อมอื่น ๆ (Sancho-Shimizu และคณะ, พ.ศ. 2564)

ภาพประกอบที่ 3. ทฤษฎีการจัดสรรพลังงานในการอธิบายโรคโควิด-19 ที่แสดงอาการเล็กน้อยและกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็กซึ่งอิงตามการอดทนต่อโรคและการคงอยู่ของเชื้อไวรัส

(A) การลดลงของความต้องการพลังงาน (ซึ่งคิดเป็นกิโลแคลอรีต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม - kcal/kg) ตามอายุในเด็กอเมริกัน ซึ่งในเด็กผู้ชายสูงกว่าในเด็กผู้หญิงอยู่เล็กน้อย (ปรับจาก [Torun, พ.ศ. 2548](#)). ส่วนที่เล็กน้อย (fraction) ของผู้ป่วยเด็กที่ไม่แสดงอาการในบรรดาเด็กที่มีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 โดยวิธี PCR เป็นบวกตลอดทั่วกลุ่มอายุที่ระบุ ([Leidman และคณะ, พ.ศ. 2564](#)), อุบัติการณ์ของกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็กในสหรัฐอเมริกาต่อประชากรเด็ก 100,000 คนตลอดทั่วกลุ่มอายุที่ระบุ ([Belay และคณะ, พ.ศ. 2564](#)), และอุบัติการณ์ของกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็กต่อจำนวนผู้ป่วยโรคโควิด-19 หนึ่งล้านรายตลอดทั่วกลุ่มอายุที่ระบุ ([Payne และคณะ, พ.ศ. 2564](#))

(B) ในเด็กที่กำลังเจริญเติบโตค่าเริ่มต้นขั้นต่ำ (threshold) สำหรับการใช้พลังงาน (energy-expenditure) ในด้านปฏิกิริยาการตอบสนองที่ทำให้เกิดการอักเสบในระบบต่าง ๆ ทั่วร่างกายมีระดับที่สูงกว่า ซึ่งนำไปสู่การอดทนต่อโรค (disease tolerance) ในผู้ป่วยส่วนใหญ่และในผู้ป่วยโควิด-19 ที่แสดงอาการเล็กน้อยจนถึงไม่แสดงอาการ ในขณะที่ในผู้สูงอายุ ผู้ที่มีน้ำหนักตัวเกินปกติ และผู้ที่มีปฏิกิริยาการตอบสนองของ type-I IFN ที่ไม่เพียงพอ นั้นมีการกระตุ้นที่ทำให้เกิดการอักเสบในระบบต่าง ๆ ทั่วร่างกาย (systemic inflammation) ซึ่งขับเคลื่อนการกระตุ้นของ T cells โดยข้ามขั้นตอน (bystander T cell activation) และพยาธิวิทยาของภูมิคุ้มกัน (immunopathology).



## สรุปผลการวิจัย (Concluding remarks)

มีแรงกดดันทางวิวัฒนาการ (evolutionary pressure) ที่แข็งแกร่งต่อเด็ก ๆ ในการเจริญเติบโต และการแลกเปลี่ยนประนีประนอมแบบได้อาศัยอย่างในการจัดสรรพลังงาน (energy allocation trade-offs) ก็มีความเป็นไปได้ว่าจะสนับสนุนการเจริญเติบโตมากกว่าปฏิกิริยาการตอบสนองที่ทำให้เกิดการอักเสบในระบบต่าง ๆ ทั่วร่างกายซึ่งมีราคาแพง (คือใช้พลังงานและเวลามาก – ผู้แปล) เมื่อไรก็ตามที่สามารถเป็นไปได้ โดยการที่เลือกการอดทนต่อโรคมากกว่าการต่อต้านสูงสุด (maximal resistance) นี้เองเด็ก ๆ จึงมีความเป็นไปได้มากกว่าที่จะแสดงให้เห็นการเจ็บป่วยที่มีอาการเล็กน้อยหรือแม้แต่มิมีอาการ แต่ก็อาจจะมีประสิทธิภาพน้อยลงเช่นกันในกรณีที่มีการหลุดรอดออกไปของไวรัส (viral clearance) และเพราะเหตุนี้จึงมีแนวโน้มมากขึ้นสำหรับการคงอยู่ของเชื้อไวรัสในระดับหนึ่ง และอาจจะเป็นไปได้ในการเกิดภาวะเงื่อนไขอื่น ๆ ที่เชื่อมโยงกับการคงอยู่ของเชื้อไวรัสที่ว่ำน้อย่างเช่นการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่อาศัยซูเปอร์แอนติเจนเป็นสื่อกลางในกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็ก (ภาพประกอบที่ 3D)

นอกเหนือจากโรคโควิด-19 ที่มีอาการเล็กน้อยไปจนถึงอาการรุนแรงและกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็ก (MIS-C) แล้ว ผลลัพธ์อีกอย่างหนึ่งหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ก็คืออาการลองโควิดหรือกลุ่มอาการอันเป็นผลสืบเนื่องในระยะยาวหลังจากป่วยเป็นโรคโควิด -19 ระยะเฉียบพลัน (PACS) ซึ่งได้รับการนิยามว่าเป็นกลุ่มอาการของโรคที่เกิดกับหลายอวัยวะซึ่งคงอยู่นานเกิน 12 สัปดาห์ภายหลังจากการติดเชื้อเริ่มแรก (Brodin, พ.ศ. 2564) ภาวะเงื่อนไขที่ยังไม่เป็นที่เข้าใจนี้จำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไปทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ในขณะที่เรามีองค์ความรู้ที่น้อยเกินไปในการที่จะคาดการณ์เกี่ยวกับอาการลองโควิดที่สัมพันธ์กับสมมติฐานการจัดสรรพลังงานที่เราได้อธิบายมานี้ นอกจากนี้แล้วจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างละเอียดรอบคอบก็ยังได้พบว่าอาการลองโควิดในเด็กก็มีความเป็นไปได้ที่จะเกิดขึ้นไม่บ่อยครั้งและมีความรุนแรงน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับที่มีการรายงานในผู้ใหญ่ (Behnood และคณะ, พ.ศ. 2564; Nalbandian และคณะ, พ.ศ. 2564) ข้อเสนอแนะในการวิจัยนี้ที่ว่าความโน้มเอียงในการอดทนต่อโรคและ/หรือการต่อต้านมีความเชื่อมโยงกับการแลกเปลี่ยนประนีประนอมแบบได้อาศัยอย่างในการจัดสรรพลังงาน (energy allocation trade-offs) ระหว่างการเจริญเติบโตกับการป้องกันของภูมิคุ้มกันใช้ได้ไม่แค่เพียงกับเด็กที่กำลังเจริญเติบโตเท่านั้น แต่ยังใช้ได้กับผู้ที่มีการเผาผลาญอาหารที่เปลี่ยนแปลงไป โรคอ้วนมีความสัมพันธ์กับโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงมากขึ้น ซึ่งเกิดจากการอักเสบในระดับต่ำ ๆ (Brodin, พ.ศ. 2564) แต่ก็อาจจะสามารถอธิบายได้จากความโน้มเอียงที่สูงขึ้นสำหรับปฏิกิริยาการตอบสนองที่มีการอักเสบของระบบต่าง ๆ ทั่วร่างกายที่สัมพันธ์กับโรคโควิด-19 ชนิดที่มีอาการรุนแรงตามที่เสนอโดยสมมติฐานการจัดสรรพลังงานนี้ ในขณะที่เราเรียนรู้มากขึ้นเกี่ยวกับการแสดงออกของโรคที่ผัน

แปรเปลี่ยนแปลงได้เมื่อมีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ในเด็กและผู้ใหญ่ เรายังได้เรียนรู้ถึงลักษณะเฉพาะตัวที่สำคัญของระบบภูมิคุ้มกันในเด็กและผู้ใหญ่ที่อายุน้อยไม่มาก ซึ่งจะช่วยให้เราเกิดความเข้าใจในโรคอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันและการแสดงออกที่แตกต่างกันตลอดทั่วช่วงอายุอีกด้วย การเพิ่มมุมมองทางด้านสรีรวิทยาและประวัติชีวิต (life history) จะทำให้แง่มุมที่มีลักษณะเฉพาะของระบบภูมิคุ้มกันในเด็กสามารถเป็นที่เข้าใจได้มากขึ้นเกี่ยวกับความต้องการที่สัมพันธ์กับช่วงต่าง ๆ ของชีวิต