

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПОСЛЕ COVID-19

Б. Т. Халматова¹, Г. А. Ташматова²

¹Ташкентский международный университет Кимё, Ташкент,

²Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: COVID-19, бронхиальная астма, дети, иммунитет, цитокины, лимфоциты.

Tayanch soʻzlar: COVID-19, bronxial astma, bolalar, immunitet, sitokinlar, limfotsitlar.

Key words: COVID-19, bronchial asthma, children, immunity, cytokines, lymphocytes.

Исследование особенностей иммунного ответа и цитокинового баланса у детей с бронхиальной астмой после перенесенного COVID-19 необходимо для понимания механизмов взаимодействия вирусной инфекции и хронического воспаления дыхательных путей. Цель исследования: оценить особенности иммунного ответа и цитокинового баланса у детей с бронхиальной астмой после COVID-19. Материалы и методы исследования. Было проведено исследование 125 детей с БА, в возрасте от 7 до 15 лет. Дети были разделены на 2 группы: 1 группа - 60 больных с диагнозом бронхиальная астма разной степени тяжести, с подтвержденным в анамнезе диагнозом COVID-19, 2 группа - 65 детей – с диагнозом бронхиальная астма разной степени тяжести, без COVID-19. Результаты и их обсуждение: У детей с БА наблюдается значительное ($p < 0,01$) снижение уровня CD3+-лимф. до $46,57 \pm 0,67\%$ по сравнению с КГ. Уровни CD4+ и CD8+-лимф. также существенно отличались от нормальных значений. Результаты иммунологических исследований детей, перенесших COVID-19 на фоне БА, указывают на наличие глубоких нарушений: достоверное снижение содержания лимфоцитов по сравнению с показателями детей с БА без COVID-19. Содержание CD20+ - лимфоцитов у больных с БА+COVID-19 было достоверно ($p < 0,001$) выше чем у детей с БА без COVID-19 и составило $40,7 \pm 1,01\%$. Вывод. Анализ иммунологических показателей детей с бронхиальной астмой после COVID-19 выявил дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета: снижение Т-киллеров, лимфоцитов, нейтрофилов, IgA и индуцированной продукции IFN- γ , а также повышение IgE, IL-4 и спонтанной продукции IFN- γ . Назначение иммунотерапии с учетом иммунологического статуса и принципов дифференцированного лечения повысит эффективность терапии, снизит частоту обострений и оптимизирует восстановление, минимизируя риск осложнений.

COVID-19 DAN KEYIN BRONXIAL ASTMALI BOLALARDA IMMUN JAVOBNING XUSUSIYATLARI

Б. Т. Халматова¹, Г. А. Ташматова²

¹Toshkent Kimyo xalqaro universiteti, Toshkent,

²Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent, O'zbekiston

Virusli infektsiya va nafas yo'llarining surunkali yallig'lanishi o'rtasidagi o'zaro ta'sir mexanizmlarini tushunish uchun bronxial astma fonida COVID-19 bilan og'riq bolalarda immunitet reaksiyasi va sitokin balansining xususiyatlarini o'rganildi. Tadqiqot maqsadi: Bronxial astma fonida COVID-19 bilan og'riq bolalarda immunitet javob mexanizmini va sitokin balansini baholash. Materiallar va tadqiqot usullari. Tadqiqot 7 yoshdan 15 yoshgacha bo'lgan 125 nafar astma bilan og'riq bolalarda o'tkazildi. Bolalar 2 guruhga bo'lingan: 1-guruh – turli darajadagi bronxial astma tashxisi qo'yilgan, anamnezida COVID-19 tashxisi tasdiqlangan 60 nafar bola; 2-guruh – turli darajadagi bronxial astma tashxisi qo'yilgan, COVID-19 bilan kasallanmagan 65 nafar bola. Natijalar va muhokama: Bronxial astma bilan og'riq bolalarda CD3+ limfotsitlar darajasi sezilarli darajada ($p < 0,01$) pasaygan. Nazorat guruhiga nisbatan $46,57 \pm 0,67\%$ gacha. CD4+ va CD8+ limfotsitlar darajasi normal qiymatlardan ham sezilarli darajada farq qiladi. Bronxial astma fonida COVID-19 bilan kasallangan bolalarning immunologik tadqiqotlari natijalari chuqur buzilishlar mavjudligini ko'rsatdi. COVID-19 bo'lmagan bronxial astma bilan og'riq bolalar ko'rsatkichlariga nisbatan limfotsitlar tarkibining sezilarli darajada pasayishi, bronxial astma+COVID-19 bemorlarda koronavirus bilan og'rimagan bolalarga qaraganda sezilarli darajada ($p < 0,001$) yuqoriligini ($40,7 \pm 1,01\%$) aniqlangan. Xulosa. COVID-19 dan keyin bronxial astmali bolalarning immunologik ko'rsatkichlarini tahlil qilish hujayrali va gumoral immunitetning nomutanosibligini aniqladi: T-killerlar, limfotsitlar, neytrofillar, IgA ning kamayishi va IFN-g ning induktsiyalangan ishlab chiqarilishi, shuningdek, IgE, IL-4 va spontan IF-g ning ortishi kuzatildi. Immunologik holatni va differentsial davolash tamoyillarini hisobga olgan holda immunoterapiyani buyurish terapiya samaradorligini oshiradi, Bronxial astma xurujlarining chastotasi kamaydi va tiklanish davri optimallashtiriladi, asoratlar xavfi minimallashtiriladi.

FEATURES OF THE IMMUNE RESPONSE OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AFTER COVID-19

B. T. Khalmatova, G. A. Tashmatova

Tashkent Chemistry International University, Tashkent,

Tashkent medical academy, Tashkent, Uzbekistan

The study of the immune response and cytokine balance features in children with bronchial asthma after COVID-19 is necessary to understand the mechanisms of interaction between viral infection and chronic inflammation of the respiratory tract. Objective: To evaluate the mechanism of the immune response and cytokine balance features in children with bronchial asthma after COVID-19. Materials and methods. A study of 125 children with bronchial

asthma, aged 7 to 15 years, was conducted. Children were divided into 2 groups: Group 1 - 60 patients diagnosed with bronchial asthma of varying severity, with a history of confirmed diagnosis of COVID-19, Group 2 - 65 children - diagnosed with bronchial asthma of varying severity, without COVID-19. Results and discussion: Children with bronchial asthma showed a significant ($p < 0.01$) decrease in the level of CD3 + lymph. up to $46.57 \pm 0.67\%$ compared to the control group. The levels of CD4+ and CD8+ lymphocytes also differed significantly from normal values. The results of immunological studies of children who had COVID-19 against the background of bronchial asthma indicate the presence of profound disturbances: a significant decrease in the lymphocyte content compared to the indicators of children with bronchial asthma without COVID-19. The content of CD20+ lymphocytes in patients with bronchial asthma + COVID-19 was significantly ($p < 0.001$) higher than in children with bronchial asthma and amounted to $40.7 \pm 1.01\%$. Conclusion. Analysis of immunological parameters of children with bronchial asthma after COVID-19 revealed an imbalance of cellular and humoral immunity: a decrease in T-killers, lymphocytes, neutrophils, IgA and induced production of IFN- γ , as well as an increase in IgE, IL-4 and spontaneous production of IFN- γ . The prescription of immunotherapy should be done taking into account the immunological status and principles of differentiated treatment will increase the effectiveness of therapy, reduce the frequency of exacerbations and optimize recovery, minimizing the risk of complications.

Бронхиальная астма (БА) представляет собой одно из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний дыхательных путей у детей. Это заболевание сопровождается хроническим воспалением и повышенной чувствительностью бронхов. Перенесённая коронавирусная инфекция (COVID-19) способна оказывать значительное влияние на течение астмы, вызывая изменения в иммунной системе, нарушая баланс цитокинов и способствуя возникновению обострений [1, 4, 5].

COVID-19 приводит к активации иммунной системы, сопровождающейся изменением профиля про- и противовоспалительных цитокинов, что может усугублять воспалительный процесс в дыхательных путях у детей с БА. В то же время, недостаточная иммунная защита и дисрегуляция иммунного ответа могут способствовать более тяжелому течению инфекции и увеличивать риск постковидных осложнений [1, 6].

Исследование особенностей иммунного ответа и цитокинового баланса у детей с бронхиальной астмой после перенесенного COVID-19 необходимо для понимания механизмов взаимодействия вирусной инфекции и хронического воспаления дыхательных путей [2, 3, 5]. Полученные данные могут помочь в разработке более эффективных подходов к терапии и реабилитации таких пациентов, что делает данную проблему актуальной для современной педиатрии и иммунологии.

Цель исследования: оценить особенности иммунного ответа и цитокинового баланса у детей перенесших COVID-19 на фоне бронхиальной астмы.

Материалы и методы исследования. С целью изучения иммунного статуса детей, перенесших на фоне БА коронавирусную инфекцию нами было проведено исследование 125 детей с БА, возрасте от 7 до 15 лет. Исследуемые дети были разделены на 2 группы: 1 группа - 60 больных с диагнозом бронхиальная астма разной степени тяжести, с подтвержденным в анамнезе диагнозом COVID-19, 2 группа - 65 детей – с диагнозом бронхиальная астма разной степени тяжести, без COVID-19. Группу контроля составили 30 практически здоровых детей аналогичного возраста. В рамках работы применялись клинические, лабораторные и функциональные методы. Клиническое обследование включало сбор анамнеза, анализ частоты и тяжести обострений бронхиальной астмы, а также оценку симптомов, связанных с постковидным синдромом. Гематологический анализ включал определение уровня лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Определение субпопуляционного состава лимфоцитов осуществлялось методом проточной цитометрии (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD16⁺/CD56⁺). Для оценки гуморального иммунитета исследовались уровни иммуноглобулинов классов А, М и G методом иммуноферментного анализа (ИФА). Цитокиновый профиль оценивался путем определения концентрации про- и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ) в сыворотке крови методом ИФА.

Для обработки полученных данных использовались методы вариационной статистики, корреляционного и регрессионного анализа, что позволило выявить значимые различия и закономерности в иммунных изменениях у детей с бронхиальной астмой после COVID-19.

Результаты и их обсуждение: Результаты анализа иммунного статуса обследованных нами детей представлены в таблице 1. Из данных табл. 1 видно, что у детей с БА наблюдается значительное ($p < 0,01$) снижение уровня CD3⁺-лимф. до $46,57 \pm 0,67\%$ по

Таблица 1.

Параметры клеточного иммунитета у детей в изучаемых группах, (M±m).

Показатели	Практически здоровые дети (n=20)	I группа БА+COVID-19 (n=65)	II группа БА (n=60)	P	P ₁
Лейкоциты, абс.	6598,7±165,4	5815,1±39,93	6069,33±41,73	<0,001	<0,001
Лимфоциты, %	33,5±0,5	45,18±1,03	37,47±0,89	<0,01	<0,01
CD3 ⁺ -лимф.,%	61,5±2,2	31,34±0,77	46,57±0,67	<0,05	<0,001
CD4 ⁺ -лимф.,%	39,1±2,1	15,25±0,61	29,52±0,5	<0,05	<0,001
CD8 ⁺ -лимф.,%	19,5±1,8	10,4±0,32	15,6±0,47	>0,05	<0,05
(CD4 ⁺ /CD8 ⁺)	2,0±0,2	1,6±0,11	1,8±0,08	<0,05	<0,05
CD16 ⁺ -лимф.,%	10,2±1,3	18,2±0,37	15,75±0,58	>0,05	<0,05
CD20 ⁺ -лимф.,%	16,4±0,5	40,69±1,01	28,7±0,61	<0,05	<0,001
ФАН, %	58,5±2,3	24,32±0,79	43,3±0,78	<0,01	<0,001

Примечание: p - достоверность различий показателей между I и II группами больных; p₁ - достоверность различий показателей между II и КГ.

сравнению с КГ. Уровни CD4⁺ и CD8⁺-лимф. также существенно отличались от нормальных значений, составив 29,52±0,5% и 15,6±0,47% соответственно. Уровни CD3⁺ и CD4⁺ были ниже, чем в контрольной группе, в 1,3 и 1,4 раза соответственно. Кроме того, содержание CD20⁺-лимф. было значительно (p<0,001) выше, чем у КГ и составило 28,7±0,61%.

Клеточные факторы резистентности, такие как натуральные киллеры с цитопатической активностью, играют важную роль в выполнении иммунных функций. Активация натуральных киллеров происходит при их взаимодействии с антигеном, что приводит к цитотоксическому поражению инфицированных клеток.

Результаты иммунологических исследований детей, перенесших COVID-19 на фоне БА, указывает на наличие глубоких нарушений: достоверное снижение содержания CD3⁺-лимфоцитов в 1,65 раз (31,34±0,77%) (p<0,001), включая иммунорегуляторные субпопуляции, CD4⁺ - лимф. в 2,3 раза (15,2±0,67%) (p<0,001) и CD8⁺ - лимф. в 1,7 раз (10,42±0,32%) (p<0,001) по сравнению с показателями детей с БА без COVID-19. Содержание CD20⁺ - лимф. у больных с БА+COVID-19 было достоверно (p<0,001) выше чем у детей с БА и составило 40,7±1,01%.

В группе пациентов с БА без COVID-19 было зарегистрировано значительное повышение относительного числа CD16⁺ лимфоцитов по сравнению с КГ и составило

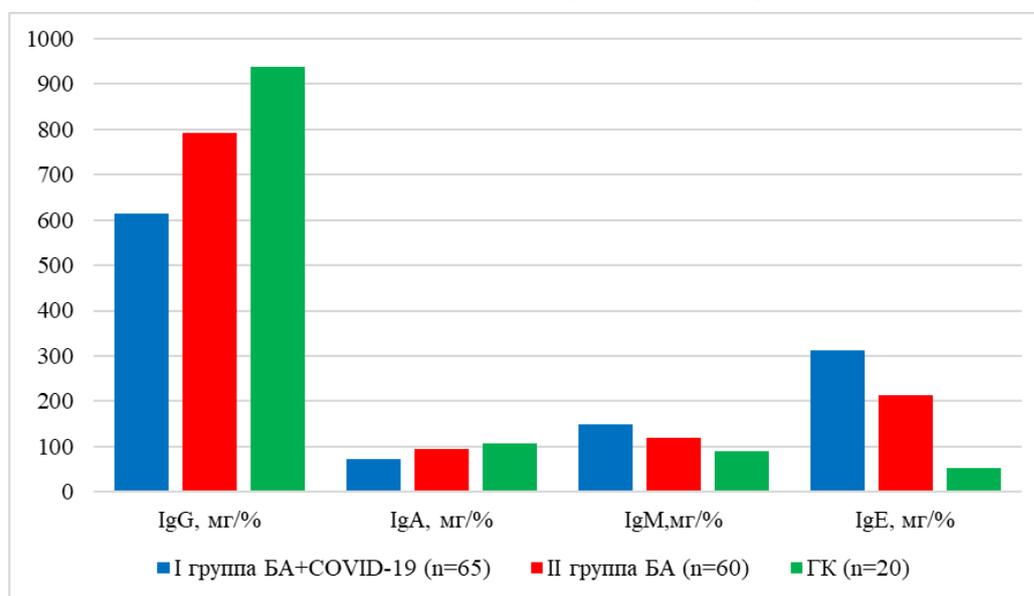


Рис. 1. Характеристика гуморального иммунитета у детей в изучаемых группах (M±m).

15,75±0,58% ($p<0,01$). Анализ ФАН у пациентов с БА не зависимо от перенесения COVID-19 по сравнению с КГ и составило 43,3±0,78% ($p<0,01$).

Постепенное снижение активности Т-супрессоров способствует активации В-системы иммунитета, что представляет собой ключевой этап в развитии аллергических реакций. Анализ показателей фагоцитоза характеризующего неспецифическое звено иммунитета, в группе больных перенесших COVID-19 на фоне БА, выявил достоверное снижение ФАН до 24,32±0,79 мг/%, что в 2 раза ниже чем у детей с БА без COVID-19 ($p<0,001$).

Результаты исследования гуморального иммунитета детей с БА представлены в рисунке 1. У детей, с БА без COVID-19 концентрация IgA было снижено до 94,4±1,89 мг/% и IgG до 792,23±9,02 мг/%, а содержание IgM повышено до 120,43±2,39 мг/% (в КГ=107,9±3,6 мг/%; 938,3±17,6 мг/% и 90,7±2,8 мг/% соответственно) ($p<0,001$).

У детей, перенесших COVID-19 на фоне БА выявлены наиболее выраженные изменения со стороны изучаемых показателей, а именно: снижение уровня IgA до 72,7±1,85 мг/% и IgG до 613,63±4,74 мг/%, и повышение содержания IgM до 150,37±2,3 мг/%.

Результаты анализа цитокинового статуса у детей с БА без COVID-19, уровень продукции IL-4 был значительно повышенным ($p<0,01$) и составил 21,3±0,34 нг/мл по сравнению с КГ. У пациентов с БА+COVID-19 уровень IL-4 достигал 38,62±1,07 нг/мл. Наблюдалось закономерное увеличение противовоспалительного цитокина IL-4 у всех детей с БА, однако наиболее выраженное увеличение было у пациентов с БА+COVID-19, превышая норму в 8,4 раза.

Под влиянием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, особенно фактора некроза опухоли (TNF), происходит синтез IL-8. Этот цитокин играет важную роль в создании градиента, необходимого для хемотаксиса фагоцитирующих клеток. IL-8 является значимым медиатором воспалительных процессов в легких. В ходе исследования уровня IL-8 было выявлено его повышение по сравнению с данными КГ, независимо от перенесения коронавирусной инфекции и составил 89,54±2,45 нг/мл и 112,5±2,77 нг/мл соответственно.

В ходе наших исследований, направленных на изучение уровня интерферона- γ у обследованных пациентов, был выявлен значительный его дефицит у всех детей с БА. У детей с БА без COVID-19 средний уровень сывороточного IFN- γ составил 21,64±0,63 нг/мл ($p<0,05$), в то время как у детей с БА+COVID-19 этот показатель оказался равным 10,5±0,53 нг/мл. Эти значения оказались в 1,6-1,8-2,2 раза ниже, чем у детей КГ (p от $<0,01$ до $<0,001$). Наиболее выраженное снижение наблюдалось у пациентов перенесших COVID-19 на фоне БА. Снижение продукции IFN- γ , вероятно, способствует длительному рецидивирующему течению заболевания.

Увеличение концентрации IL-4 на фоне устойчивого снижения уровней IFN- γ свидетельствует о доминировании Th2-типа иммунного ответа. Это может косвенно указывать на наличие иммунопатологических изменений, которые приводят к нарушению дифференцировки Т-хелперов и развитию иммуносупрессии.

По данным нашего исследования уровень TNF- α у детей с БА+COVID-19 был значительно повышен и составил 104,7±2,04 нг/мл, что в 3,8 раза выше, чем в КГ ($p<0,001$). У пациентов с БА без COVID-19 уровень TNF- α составил 62,5±1,16 нг/мл по сравнению с КГ ($p<0,001$), что указывает на увеличение активности макрофагов, участвующих в поддержании воспалительного процесса.

Заключение: Таким образом, анализ иммунологических показателей детей с бронхиальной астмой после перенесенной вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, показал дисбаланс в клеточном и гуморальном иммунитете, который характеризовался снижением субпопуляции Т-киллеров, функционального состояния лимфоцитов, уровня нейтрофилов, IgA в сыворотке крови и индуцированной продукции IFN- γ и повышением общего IgE в сыворотке крови, уровня IL-4 и спонтанной продукции IFN- γ . Назначение адекватной иммунотерапии с учетом показателей иммунологического обследования и принципов дифференцированного лечения будет способствовать повышению эффективности терапии, снижению частоты обострений бронхиальной астмы, а также оптимизации восстановительного периода у детей после перенесенной коронавирусной инфекции. Индивидуализированный подход к коррекции иммунных нарушений позволит

минимизировать риск осложнений и улучшить контроль над заболеванием.

Использованная литература:

1. Абдулманапова Д. Н., Чамсутдинов Н. У. Некоторые подходы к патогенетическим механизмам развития бронхиальной астмы /ББК 54.11 А-380. – 2024. – С. 91.
2. Boechat J. L. et al. COVID-19 and pediatric asthma: clinical and management challenges /International journal of environmental research and public health. – 2021. – Т. 18. – №. 3. – С. 1093.
3. Sayfiyeva A. M. Changes in Immunological Status in Children with Broncho-Obstructive Syndrome and Bronchial Asthma /International Journal of Pediatrics and Genetics. – 2024. – Т. 2. – №. 5. – С. 10-14.
4. Silva Alves C., Baptista Pestana R., Morais-Almeida M. Recent insights into the impacts of COVID-19 on pediatric asthma //Expert Review of Clinical Immunology. – 2024. – Т. 20. – №. 11. – С. 1347-1366.
5. Su P., Jiang C., Zhang Y. The implication of infection with respiratory syncytial virus in pediatric recurrent wheezing and asthma: knowledge expanded post-COVID-19 era /European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2024. – Т. 43. – №. 3. – С. 403-416.
6. Vasichkina E. et al. COVID-19 heart lesions in children: clinical, diagnostic and immunological changes / International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Т. 24. – №. 2. – С. 1147.