

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

Шахизирова И.Д.<sup>1</sup>, Набиева У.П.<sup>2</sup>, Рахманова Д.И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,

<sup>2</sup> Институт иммунологии и геномики человека,

<sup>3</sup> 1-Зангиатинская специализированная инфекционная больница

### XULOSA

**Dolzarblik.** Postkovid sindromi rivojlanishining immunologik mexanizmlari infeksiyaning engil shaklidan so'ng ham «sitokin izi» ni shakllantiradigan va yuqori darajaga ega bo'lgan, yallig'lanishga qarshi sitokinlarning ortiqcha mahsuloti (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) bo'lgan tug'ma immunitetning disregulyatsiyasiga ega yallig'lanish hujayralarining surunkali jalb qilinishini qo'llab-quvvatlovchi xemochinlar (MCP-1, RANTES).

**Tadqiqot maqsadi** - post-COVID sindromi mavjudligi yoki yo'qligiga qarab SARS-CoV-2 infeksiyasiga chalingan bolalarda asosiy yallig'lanish sitokinlari darajasini o'rganish bo'ldi.

**Materiallar va usullar.** Ushbu tadqiqot Toshkent shahridagi DKDC bazasida o'tkazilgan bo'lib, unda ilgari SARS-CoV-2 infeksiyasiga chalingan va sog'ayganidan keyin 12 haftadan so'ng markazga murojaat qilgan 253 nafar bemor SARS-CoV-2 infeksiyasi bilan kasallangunga qadar kuzatilmagan alomatlar bilan tekshirildi.

**Natijalar va xulosalar.** Shunday qilib, immunologik buzilishlar bolalarda post-covid sindromi patogenezining markaziy bo'g'ini hisoblanadi. Ular klinik ko'rinishlarning ko'p tizimlilikini, kasallik prognozini va reabilitatsiyaga individuallashtirilgan yondashuv zarurligini belgilaydi. Immun disregulyatsiyalarni aniqlash va tuzatish COVIDdan keyingi davrda pediatriya amaliyotining asosiy yo'nalishi sifatida qaralishi kerak.

**Kalit so'zlar:** post-Covid sindromi, bolalar, immunologik buzilishlar, sitokinlar.

### SUMMARY

**Relevance.** The immunological mechanisms of the development of postcovid syndrome are based on the dysregulation of innate immunity, manifested by the excessive production of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), which form a «cytokine trace» even after a mild form of infection, and also have an increased level of chemokines (MCP-1, RANTES), which support chronic attraction of inflammatory cells.

**The aim** there was a study of the level of the main cytokines of inflammation in children who underwent SARS-CoV-2 infection, depending on the presence or absence of postcovid syndrome.

**Materials and methods.** This study was conducted on the basis of the DKDC in Tashkent, during which 253 patients who had previously undergone SARS-CoV-2 infection and who went to the center 12 weeks after recovery with symptoms not observed before SARS-CoV-2 infection were examined.

**Results and conclusion.** Thus, immunological disorders are the central link in the pathogenesis of postcovid syndrome in children. They determine the multisystem clinical manifestations, the prognosis of the course of the disease and the need for an individualized approach to rehabilitation. Detection and correction of immune dysregulations should be considered as a key area of pediatric practice in the postcovid period.

**Keywords:** post-Covid syndrome, children, immunological disorders, cytokines.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

В 2020 году в Международную классификацию болезней десятого пересмотра (МКБ-10) был официально включён термин «постковидный синдром» (Post COVID-19 condition), клиническая картина которого является полиморфной, и часто включает жалобы и симптомы со стороны сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем [1,5]. Постковидный синдром (ПКС) у детей представляет собой комплекс симптомов, сохраняющихся более 4–12 недель после перенесённой инфекции SARS-CoV-2 и остаётся относительно новой клинико-иммунологической проблемой. Несмотря на то, что течение острой фазы COVID-19 у большинства детей протекает в лёгкой форме, всё больше данных свидетельствует о развитии у них отсроченных иммуновоспалительных нарушений, которые формируют хронический симпто-

мокомплекс – от астеноневротических проявлений до поражений сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем [3].

Иммунологические механизмы развития постковидного синдрома имеют в своей основе дисрегуляцию врождённого иммунитета, проявляющуюся избыточной продукцией провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), которые формирует «цитокиновый след» даже после перенесённой лёгкой формы инфекции, а также имеют повышенный уровень хемокинов (MCP-1, RANTES), которые поддерживают хроническое привлечение клеток воспаления.

Также отмечается нарушения гуморального звена, вследствие чего у части детей отмечается персистенция высоких титров антител к белкам SARS-CoV-2, что отражает хроническую антигенную стимуляцию. В то же время у другой группы больных

выявляется снижение уровней IgG и IgA, что свидетельствует об истощении В-клеточного ответа.

Исходя из вышеперечисленного целью исследования было изучение уровня основных цитокинов воспаления у детей, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию в зависимости от наличия или отсутствия постковидного синдрома.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование проводилось на базе ДКДЦ г. Ташкента, в ходе которого было обследовано 253 пациента, ранее перенесших SARS-CoV-2-инфекцию и обратившихся в центр через 12 недель после выздоровления с симптомами, не наблюдавшимися до заболевания SARS-CoV-2-инфекцией. Возраст обследованных больных был от 6 до 17 лет. Обследование клинического типа пациентов состояло из углубленного сбора Anamnesis vitae и Anamnesis morbi, анамнеза эпидемиологического типа, а также объективного обследования общего здоровья ребенка, осмотр специалистами по показаниям: инфекциониста, невролога, отоларинголога. Осуществлялось измерение ДА, ЧСС, ЧД.

По итогу, исследуемые были поделены на две группы: основная группа в состав которой вошло 166

пациентов с наличием ПКС, что составляет 65,6% от общего числа обследованных детей, а также группа сравнения, в состав которой вошли 87 исследуемых лиц, ранее перенесших SARS-CoV-2-инфекцию и без наличия ПКС.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования установлено, что у детей в постковидном периоде уровень провоспалительного цитокина IL-6 был достоверно повышен и в среднем составил  $17,19 \pm 2,3$  пг/мл, в то время как в группе сравнения его концентрация оставалась в пределах референсных значений ( $0-11$  пг/мл) и достигала лишь  $8,6 \pm 0,13$  пг/мл, что почти в два раза ниже, чем в основной группе (табл.). Полученные данные свидетельствуют о выраженной активации провоспалительного звена иммунного ответа у детей с постковидным синдромом.

Есть вероятность, что данный факт имеет место быть за счет уменьшения уровня лимфоцитов, а именно Th1, которые образуют интерлейкин-2, на дебютной стадии процессов воспалительного типа, либо малая длительность этапа выделения данного цитокина. (24-48 часов).

**Уровень цитокинов у детей в зависимости от наличия постковидного синдрома (M $\pm$ m)**

Показатели	Основная группа, n=166	Группа сравнения, n=87
IL-10 (0 - 10 пг/мл)	7,2 $\pm$ 0,3***	8,6 $\pm$ 0,13
IL-6 (0 - 11 пг/мл)	13,4 $\pm$ 0,3***	6,7 $\pm$ 0,2
ФНО $\alpha$ -10 (0 - 10 пг/мл)	23,5 $\pm$ 1,2***	4,3 $\pm$ 0,12

Примечание: \* – различие относительно данных между группами значимы (\* – P<0,001).

Анализ содержания противовоспалительного цитокина IL-10 показал, что его уровень в сыворотке крови у детей обеих исследуемых групп находился в пределах физиологической нормы ( $0-10$  пг/мл). Достоверных различий между группами выявлено не было: в основной группе данный показатель составил  $7,2 \pm 0,3$  пг/мл, тогда как в группе сравнения –  $8,6 \pm 0,13$  пг/мл. Сохранение концентрации IL-10 на уровне референсных значений у детей с постковидным синдромом может свидетельствовать о недостаточной активации противовоспалительных механизмов иммунной регуляции, что отражает относительное ослабление компенсаторных звеньев иммунного ответа в условиях персистирующего воспалительного процесса.

TNF-альфа представляет собой один из ведущих цитокинов провоспалительного типа. В ходе изучения уровня TNF-альфа у лиц детского возраста с наличием ПКС мы выявили повышение его уровня до  $23,5 \pm 1,2$  пг/мл, что относительно группы (P<0,01) сопоставления значительно выше ( $4,3 \pm 0,12$  пг/мл; <0,05).

В рамках проведенного исследования было проанализировано соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у детей в пост-

ковидном периоде. Особое внимание уделялось цитокиновому индексу IL-6/IL-10, который в современной иммунологии рассматривается как значимый интегративный показатель состояния иммунной системы. Известно, что превышение его референсного значения ( $>1,5$ ) имеет диагностическую и прогностическую ценность, свидетельствуя о дисфункции иммунной регуляции и предикторном риске формирования воспалительных процессов уже на доклинических этапах патологического развития [7].

По результатам проведенного анализа установлено, что у детей с постковидным синдромом уровень цитокинового отношения IL-6/IL-10 в сыворотке крови был достоверно выше, чем у детей контрольной группы без ПКС ( $11,94 \pm 3,67$  против  $0,44 \pm 0,07$  пг/мл соответственно). Следует подчеркнуть, что именно цитокиновый индекс является наиболее информативным маркером: его повышение выше порогового значения 1,5 ассоциируется с высоким риском развития системного воспалительного ответа.

Вычисление уровня взаимосвязи интерлейкина-10 установил наличие ретроградного эффекта с концентрацией белых кровяных телец по данным ОАК ( $r=-0,23$ ). Кроме этого, установлена малая зависимость интерлейкина-10 с концентрацией лимфо-

цитов ( $r=0,19$ ) и моноцитов в ОАК ( $r=-0,27$ ).

Доказана ретроградная зависимость интерлейкина-6 концентрацией витамина Д ( $r=-0,85$ ;  $p<0,001$ ) и пиридоксина ( $r=-0,57$ ;  $p<0,01$ ). Изучаемая зависимость TNF-альфа с клинико-лабораторной картиной доказывает ретроградная зависимость от концентрации витамина Д ( $r=-0,53$ ;  $p<0,05$ ), пиридоксина ( $r=-0,47$ ;  $p<0,05$ ).

Помимо этого доказана прямая зависимость от уровня TNF-альфа в составе сыворотки крови с силой цефалгий ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ). Из этого следует, что TNF-альфа имеет главным образом центральный эффект которых характеризует выраженность воспаления интратекального типа.

По итогам осуществленных нами работ было установлено, что у исследуемых лиц отмечается сильная перемена в межклеточных связях защитной системы, которые влекут за собой дисфункцию выделения цитокинов воспалительного и провоспалительного ряда, что характеризует форму ПКС.

Установленный вектор отклонений защитной системы и их сила доказывают на высокое значение сдвигов защитной системы в формировании и развитии перемен в статусе иммунного ответа при ПКС у лиц детского возраста, выявление повышенного уровня провоспалительного цитокина IL-6 при сохранении значений противовоспалительного цитокина IL-10 в пределах референсных границ отражает дисбаланс функционирования цитокиновой сети, сопровождающийся относительной недостаточностью противовоспалительного звена иммунной регуляции.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, иммунологические нарушения

являются центральным звеном патогенеза постковидного синдрома у детей. Они определяют мультисистемность клинических проявлений, прогноз течения заболевания и необходимость индивидуализированного подхода к реабилитации. Выявление и коррекция иммунных дисрегуляций должны рассматриваться как ключевое направление педиатрической практики в постковидный период.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белых Н.А., Соловьева О.А., Аникеева Н.А. Постковидный синдром у детей: особенности патофизиологии, диагностики и терапии. Профилактическая медицина. 2024.-№27(7).- С.94-100.
2. Намазова-Баранова ЛС, Баранов АА. COVID-19 и дети. //Пульмонология. 2020. - №30(5). -Р.609–628.
3. Huang C, Huang L, Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // Lancet. 2021.-№(397).- P.220-32.
4. Say D, Crawford N, McNab S, Wurze D, Steer A, Tosif S. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease // Lancet Child and Adolescent Health. – 2021.-№5(6).-P.22–23.
5. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Pediatric multisystem inflammatory syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2, mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicenter cohort. //Ann Revm Dis. 2020.-№79(8).-P.999–1006.