



BRONXIAL ASTMADA QONDAGI IMMUNOLOGIK O'ZGARISHLAR: ZAMONAVIY TASAVVURLAR

Eshimov Hamudulla Alimovich

*Buxoro davlat tibbiyot instituti, Ftiziatriya va pulmonologiya kafedrası,
assistenti*

0009-0001-2340-1582, hamudullae@gmail.com

Annotatsiya. *Bronxial astma (BA) — havo yo'llarining surunkali yallig'lanishi bilan kechuvchi, geterogen patogenezga ega kasallik bo'lib, uning rivojlanishida immun tizimning turli bo'g'inlari, xususan T-limfotsitlar, B-limfotsitlar, eozinofillar, tuchno hujayralar (mast-hujayralar) va ularning sitokin mahsulotlari markaziy o'rin tutadi. Ushbu maqolada bronxial astma bilan og'rigan bemorlarda periferik qonda kuzatiladigan immunologik o'zgarishlar — Th2-bog'liq sitokinlar profili, IgE darajasi, eozinofiliya, eozinofil kationik oqsili (ECP), shuningdek Th1/Th2/Th17/Treg muvozanatining buzilishi tahlil qilingan. Zamonaviy adabiyot ma'lumotlari asosida kasallikning T2-yuqori va T2-past fenotiplari, ularning laborator-immunologik ko'rsatkichlari va bu ko'rsatkichlarning klinik amaliyotda tashxis hamda davolashni monitoring qilishdagi ahamiyati yoritilgan.*

Kalit so'zlar: *bronxial astma, immunologik o'zgarishlar, IgE, eozinofiliya, sitokinlar, Th2-yallig'lanish, T-regulyator hujayralar.*

KIRISH. Bronxial astma dunyo bo'yicha eng keng tarqalgan surunkali nafas yo'llari kasalliklaridan biri bo'lib, Butunjahon sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra, barcha yosh guruhlarida jami 300 milliondan ortiq odamni qamrab oladi. Kasallikning asosida havo yo'llari devorining surunkali immunvositali yallig'lanishi yotadi, bu esa bronxlarning gipperreaktivligi, qaytar obstruksiyasi va klinik jihatdan xushtak bilan nafas olish, ko'krak qafasida siqilish hissi, yo'tal kabi belgilar bilan namoyon bo'ladi.



So‘nggi yigirma yil davomida olib borilgan immunologik tadqiqotlar bronxial astmaning yagona kasallik emas, balki turli patofiziologik mexanizmlarga ega bir necha fenotip va endotiplar majmuasi ekanligini ko‘rsatdi. Bunda eng katta guruhni Th2-limfotsitlar va 2-turdagi ichki limfoid hujayralar (ILC2) tomonidan boshqariladigan «2-tip yallig‘lanish» (T2-yuqori astma) tashkil etadi, unga interleykin-4 (IL-4), interleykin-5 (IL-5) va interleykin-13 (IL-13) kabi sitokinlar xos hisoblanadi. Bundan tashqari, neytrofil yallig‘lanish bilan kechuvchi va Th17-hujayralar faolligi oshgan T2-past astma varianti ham mavjud.

Periferik qondagi immunologik ko‘rsatkichlarni — umumiy va allergenspetsifik immunoglobulin E (IgE), eozinofillar soni, eozinofil kationik oqsili, sitokinlar konsentratsiyasi va limfotsitlar subpopulyatsiyalarini o‘rganish bronxial astmaning fenotipini aniqlashtirishga, kasallik og‘irligini baholashga hamda maqsadli biologik terapiyani tanlashga imkon beradi. Shu bois, ushbu ko‘rsatkichlarning tizimli tahlili nafaqat fundamental immunologiya, balki amaliy pulmonologiya nuqtai nazaridan ham dolzarb ahamiyat kasb etadi.

Tarixiy jihatdan bronxial astma uzoq vaqt davomida yagona nozologik birlik sifatida qaralib, uning davolanishi asosan inhalyatsion glyukokortikosteroidlar va bronxodilatatorlarga asoslangan edi. Biroq bemorlarning taxminan 5-10 foizida standart terapiyaga qaramay kasallik og‘ir va nazoratga bo‘ysunmaydigan kechishda davom etishi molekulyar darajadagi immunologik tadqiqotlarni rivojlantirishga turtki berdi. Natijada «bir kasallik — bitta davolash» yondashuvidan «fenotipga asoslangan individual terapiya» kontsepsiyasiga o‘tildi, bu esa qondagi immunologik biomarkerlarni chuqur o‘rganishni taqozo etadi.

Ishning maqsadi — bronxial astma bilan og‘rigan bemorlarda periferik qon tizimida kuzatiladigan asosiy immunologik o‘zgarishlarni, ularning patogenetik mexanizmlarini va klinik-diagnostik ahamiyatini zamonaviy adabiyot ma’lumotlari asosida tizimlashtirish va tahlil qilishdan iborat.

MATERIAL VA METODLAR. Maqolani tayyorlashda so‘nggi 10-15 yil ichida chop etilgan ilmiy adabiyotlar, jumladan xalqaro pulmonologik va



allergologik jamiyatlarning konsensus hujjatlari (Global Initiative for Asthma — GINA qo'llanmasi), sistematik sharhlar va metaanalizlar, shuningdek immunologiya va klinik allergologiya bo'yicha asosiy darslik va monografiyalar tahlil qilindi. Manbalarni tanlashda quyidagi mezonlardan foydalanildi: nashr tili (o'zbek, rus, ingliz), mavzuga mosligi (bronxial astmada immunologik va sitokin profili o'zgarishlari), hamda tadqiqot dizayni sifati (kohort tadqiqotlar, ko'ndalang kesim tadqiqotlari, metaanalizlar ustuvor hisoblandi).

Tahlil uchun quyidagi laborator-immunologik ko'rsatkichlar guruhlarini ajratildi: 1) hujayrali ko'rsatkichlar — periferik qondagi eozinofillar mutlaq va nisbiy soni, limfotsitlar subpopulyatsiyalari (CD4+, CD8+, Th2, Th17, T-regulyator hujayralar — Treg); 2) gumoral ko'rsatkichlar — umumiy va allergenspetsifik IgE, IgG4; 3) sitokin profili — IL-4, IL-5, IL-13, IL-17A, IL-33, TSLP (timik stromal limfopoetin), interferon-gamma (IFN- γ), transformlovchi o'sish faktori-beta (TGF- β) va interleykin-10 (IL-10); 4) qo'shimcha biomarkerlar — eozinofil kationik oqsili (ECP), periostin. Olingan ma'lumotlar tavsiflovchi tahlil usuli bilan umumlashtirildi va bronxial astmaning klinik-immunologik fenotiplari bilan taqqoslandi.

NATIJALAR. Adabiyot ma'lumotlarini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, bronxial astmada qondagi immunologik o'zgarishlarning asosiy yo'nalishi Th2-tipidagi immun javobning ustunligi bilan bog'liq. Allergik (atopik) astma bilan og'rikan bemorlarning aksariyat qismida periferik qonda eozinofillar sonining oshishi (eozinofiliya) qayd etiladi, bu ko'pincha kasallik og'irligi va bronxial obstruksiya darajasi bilan to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlikda bo'ladi. Qondagi eozinofillar soni 300 hujayra/mkl dan yuqori bo'lgan holatlar «T2-yuqori» yoki «eozinofil astma» fenotipiga xos deb hisoblanadi va bunday bemorlarda anti-IL-5 yo'naltirilgan biologik terapiyaning samaradorligi yuqori bo'ladi.

Gumoral immunitet tomonidan eng barqaror o'zgarish — umumiy va allergenspetsifik IgE darajasining ko'tarilishidir. IL-4 va IL-13 sitokinlari ta'sirida B-limfotsitlarda immunoglobulin sinfini IgE ga almashtirish (klass-svitching) jarayoni faollashadi, natijada qonda IgE kontsentratsiyasi sog'lom shaxslarga



nisbatan bir necha barobar yuqori bo'lishi mumkin. Yuqori IgE darajasi, ayniqsa bolalar va yosh yoshdagi atopik astma bemorlarida, kasallikning ertaroq boshlanishi va allergik rinit, atopik dermatit kabi qo'shimcha allergik kasalliklar bilan uyg'unlashuvi bilan bog'liq.

Sitokin profilini o'rganish natijalari Th2-sitokinlar — IL-4, IL-5 va IL-13 ning qon zardobida va bronxoalveolyar lavaj suyuqligida sezilarli darajada ko'payishini tasdiqlaydi. IL-5 asosan eozinofillarning suyak ko'migidan differentsiatsiyasi, migratsiyasi va tirik qolishini ta'minlaydi, IL-13 esa bronx shilliq pardasidagi bokalsimon hujayralar giperplaziyasi, shilliq gipersekretsiyasi va bronx giperreaktivligi rivojlanishida asosiy rol o'ynaydi. Epiteyli hujayralari tomonidan zararlanish yoki allergen ta'sirida ishlab chiqariladigan «alarmin» sitokinlar — IL-33, IL-25 va TSLP — dendritik hujayralar hamda ILC2 hujayralarini faollashtirib, Th2-immun javobning kuchayishiga turtki beradi, bu esa qonda ushbu sitokinlar darajasining oshishi bilan namoyon bo'ladi.

Neytrofil (T2-past) astma fenotipida esa boshqacha immunologik manzara kuzatiladi: qonda IL-17A darajasi ko'tarilgan, neytrofillar soni oshgan, biroq IgE va eozinofillar darajasi nisbatan normal chegarada bo'ladi. Bunday bemorlarda Th17-hujayralar faolligining oshishi kortikosteroidlarga nisbatan pastroq sezuvchanlik bilan bog'liq bo'lib, davolashni tanlashda muhim ahamiyatga ega.

Th1/Th2 muvozanatini tahlil qilish natijalari astma bemorlarida IFN- γ /IL-4 nisbatining sog'lom shaxslarga nisbatan pasayganligini, ya'ni immun javobning Th2 tomonga siljiganligini ko'rsatadi. Bundan tashqari, T-regulyator hujayralar (CD4+CD25+FoxP3+ Treg) sonining va funksional faolligining pasayishi, shuningdek ular ishlab chiqaradigan IL-10 va TGF- β sitokinlari darajasining kamayishi qayd etilgan. Treg hujayralar tanqisligi immun toleratsiya mexanizmlarining buzilishiga va allergik yallig'lanishning surunkalashuviga olib keladi.

Qo'shimcha biomarker sifatida eozinofil kationik oqsili (ECP) darajasining oshishi eozinofillarning degranulyatsiyasi va faolligini aks ettiradi hamda kasallik



og'irligi bilan korrelyatsiyaga ega. Periostin — IL-13 ta'sirida bronx epiteliy hujayralari tomonidan ishlab chiqariladigan oqsil — qondagi darajasi T2-yuqori yallig'lanishning qo'shimcha bilvosita ko'rsatkichi sifatida qaraladi va ba'zi tadqiqotlarda biologik terapiyaga javobni bashorat qilishda foydalaniladi.

Kasallik zo'rayishi (ekzatsserbatsiya) davrida periferik qondagi immunologik o'zgarishlar yanada keskinlashadi: eozinofillar va umumiy IgE darajasi, shuningdek IL-4, IL-5, IL-13 kontsentratsiyasi remissiya davriga nisbatan ancha yuqori bo'ladi, bu esa yallig'lanish jarayonining faollashuvini aks ettiradi va klinik amaliyotda ekzatsserbatsiya xavfini bashorat qilish uchun qo'shimcha mezon bo'lib xizmat qilishi mumkin.

Yuqorida keltirilgan asosiy immunologik ko'rsatkichlar, ularning manbai, fenotiplarga bog'liq o'zgarishi va klinik ahamiyati 1-jadvalda umumlashtirilgan.

1-jadval. Bronxial astmada qondagi asosiy immunologik biomarkerlar

Ko'rsatkich	Asosiy manba	Fenotipdagi o'zgarish	Klinik ahamiyati
Eozinofillar (qon)	Suyak ko'migi, IL-5 ta'sirida	T2-yuqori astmada oshgan (>300 hujayra/mkl)	Anti-IL-5 terapiyani tanlash
Umumiy IgE	B-limfotsitlar	Atopik astmada yuqori	Anti-IgE terapiya mezon
IL-4, IL-13	Th2-limfotsitlar, ILC2	T2-yuqori fenotipda oshgan	Dupilumab samaradorligi
IL-5	Th2-limfotsitlar	Eozinofil astmada oshgan	Mepolizumab, benralizumab
IL-17A	Th17-limfotsitlar	Neytrofil (T2-past) astmada oshgan	Steroidga past javob bashorati
ECP	Faollashgan eozinofillar	Og'ir astmada oshgan	Yallig'lanish faolligi ko'rsatkichi



Periostin	Bronx epiteliysi (IL-13 ta'sirida)	T2-yuqori astmada oshgan	Biologik terapiyaga javobni bashorat
Treg (FoxP3+)	Timus, periferik induksiya	Barcha og'ir fenotiplarda pasaygan	Immun toleratsiya holati

YOSH VA JINSGA BOG'LIQ IMMUNOLOGIK XUSUSIYATLAR

Adabiyot ma'lumotlari shuni ko'rsatadiki, bolalik yoshidagi bronxial astma asosan atopik, ya'ni IgE-vositali mexanizm bilan bog'liq bo'lib, bunda qondagi eozinofiliya va IgE darajasining oshishi kattalar populyatsiyasiga nisbatan yanada barqaror kuzatiladi. Bolalarda astma ko'pincha boshqa allergik kasalliklar — atopik dermatit, allergik rinit va oziq-ovqat allergiyasi bilan birga kechadi, bu esa umumiy «atopik marsh» kontsepsiyasini tasdiqlaydi. Kattalar yoshida, ayniqsa kech boshlangan astma (late-onset asthma) holatlarida, T2-past va aralash fenotiplar ko'proq uchraydi, bunda IgE darajasi nisbatan past bo'lishi mumkin, biroq IL-6 va boshqa yallig'lanish markerlari darajasi oshgan bo'ladi, ayniqsa semizlik bilan uyg'unlashgan astma variantida.

Jinsiy farqlar bo'yicha ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, bolalik davrida astma o'g'il bolalarda ko'proq uchraydi, biroq balog'at yoshidan keyin ayollarda kasallik chastotasi va og'irligi oshadi, bu holat gormonal omillar (estrogen va progesteronning immun hujayralar faolligiga ta'siri) bilan bog'lanadi. Bu jihatlar immunologik ko'rsatkichlarni baholashda yosh va jinsni hisobga olish zarurligini ko'rsatadi.

OG'IR ASTMA VA STEROIDGA CHIDAMLILIK BILAN BOG'LIQ IMMUNOLOGIK XUSUSIYATLAR

Og'ir, nazoratga bo'ysunmaydigan bronxial astma bilan og'rigan bemorlar guruhida immunologik profil ayniqsa xilma-xil bo'ladi. Ushbu guruhda ham chuqur T2-yuqori yallig'lanish (yuqori eozinofiliya, yuqori IgE), ham aralash yoki T2-past



fenotiplar (neytrofil yallig‘lanish, IL-17A faolligi oshishi) uchrashi mumkin. Glyukokortikosteroidlarga past sezuvchanlik ko‘pincha IL-17A va neytrofil yallig‘lanish bilan bog‘liq bo‘lib, bunda glyukokortikoid retseptorining funksional faolligi pasayishi va yallig‘lanishni proinflamatorik sitokinlar (IL-6, IL-8, TNF- α) orqali qo‘llab-quvvatlanishi asosiy mexanizmlardan biri hisoblanadi.

Shu bilan birga, og‘ir astma bemorlarining bir qismida ikki tipdagi yallig‘lanish elementlari — ham eozinofil, ham neytrofil komponent — bir vaqtda kuzatilishi mumkin, bu «aralash granulotsitar» fenotip deb ataladi va davolashni tanlashda alohida yondashuvni talab qiladi. Bunday holatlarda faqat bitta biomarkerga (masalan, faqat eozinofillar soniga) tayanish yetarli bo‘lmasligi, balki bir necha ko‘rsatkichni birgalikda baholash zarurligi ta’kidlanadi.

MUHOKAMA

Olingan ma’lumotlar tahlili bronxial astmaning immunopatogenezi murakkab va ko‘p bosqichli jarayon ekanligini tasdiqlaydi, bunda tug‘ma va orttirilgan immunitet bo‘g‘inlari o‘zaro chambarchas bog‘liq holda ishtirok etadi. Allergen yoki boshqa trigger omillar ta’sirida bronx epiteliysining shikastlanishi «alarmin» sitokinlar (IL-33, IL-25, TSLP) chiqishiga sabab bo‘ladi, ular esa dendritik hujayralar va ILC2 orqali Th2-limfotsitlarning differensiatsiyasi va faollashuvini boshqaradi. Natijada shakllangan IL-4, IL-5, IL-13 sitokinlari kaskadi B-limfotsitlarda IgE sintezini, suyak ko‘migida eozinofillar hosil bo‘lishini va bronx devorida ularning to‘planishini ta’minlaydi, bu esa bronx giperreaktivligi va obstruksiyaning klinik-morfologik asosini tashkil etadi.

Qonda aniqlanadigan immunologik ko‘rsatkichlarning amaliy ahamiyati shundaki, ular nisbatan kam invaziv usul bilan olinishi mumkin va bemorni fenotiplashtirishga, ya’ni T2-yuqori yoki T2-past astma variantini aniqlashga xizmat qiladi. Bu, o‘z navbatida, davolash strategiyasini individuallashtirish imkonini beradi: masalan, yuqori eozinofiliya va IgE darajasiga ega bemorlarda anti-IgE (omalizumab) yoki anti-IL-5/IL-5R α (mepolizumab, benralizumab) yo‘naltirilgan biologik preparatlar yuqori samaradorlik ko‘rsatadi, IL-4/IL-13 retseptorini



bloklovchi dupilumab esa Th2-yallig'lanishning bir necha bo'g'inini bir vaqtda ta'sirlantiradi.

Shu bilan birga, Treg hujayralar tanqisligi va Th1/Th2 muvozanatining buzilishi bronxial astmani nafaqat allergik reaksiya, balki immun regulyatsiyaning tizimli buzilishi sifatida ko'rib chiqish zarurligini ko'rsatadi. Bu holat kelajakda immun toleratsiyani tiklashga qaratilgan yangi davolash yondashuvlarini (masalan, allergenspetsifik immunoterapiya, Treg hujayralarni faollashtiruvchi vositalar) ishlab chiqish uchun nazariy asos bo'lib xizmat qiladi.

Shuningdek, immunologik ko'rsatkichlarning dinamik monitoringi — xususan eozinofillar soni va IgE darajasining davolash jarayonida kuzatilishi — terapiya samaradorligini baholash va zarur hollarda davolash taktikasini o'zgartirish uchun qimmatli klinik vosita bo'lib xizmat qilishi mumkin.

Shu bilan birga, mavjud adabiyotlarni tahlil qilish bir qator cheklovlarni ham ochib beradi. Birinchidan, ko'pgina tadqiqotlar ko'ndalang kesim dizaynida olib borilgan bo'lib, bu immunologik o'zgarishlarning vaqt bo'yicha dinamikasini to'liq baholashga imkon bermaydi. Ikkinchidan, turli tadqiqotlarda qo'llanilgan laborator usullar va chegaraviy qiymatlar (masalan, eozinofiliya uchun turlicha «cut-off» ko'rsatkichlari) natijalarni solishtirishni murakkablashtiradi. Uchinchidan, bitta bemorda bir necha fenotip elementlarining birga uchrashi yagona biomarkerga asoslangan tasniflash tizimlarining amaliy qo'llanilishini cheklaydi.

Kelgusi tadqiqotlar yo'nalishi sifatida bir necha biomarkerni birgalikda baholovchi kompleks tizimlarni (masalan, eozinofillar, IgE, periostin va sitokinlarni birlashtirgan integral indeks) ishlab chiqish, shuningdek genetik va epigenetik omillarning immunologik fenotip shakllanishidagi rolini chuqurroq o'rganish dolzarb hisoblanadi. Bundan tashqari, immunologik ko'rsatkichlarni klinik va funksional (spirometriya, bronxial giperreaktivlik testlari) ma'lumotlar bilan birgalikda tahlil qiluvchi kompleks yondashuvlarni rivojlantirish bronxial astma bemorlarini boshqarish sifatini yanada oshirishi mumkin.

XULOSA



1. Bronxial astmaning immunopatogenezi asosan Th2-tipidagi immun javobning ustunligi bilan tavsiflanadi, bu esa periferik qonda eozinofiliya, umumiy va allergenspetsifik IgE darajasining oshishi, IL-4, IL-5, IL-13 sitokinlari kontsentratsiyasining ko'tarilishi bilan namoyon bo'ladi.

2. Bemorlarning bir qismida neytrofil (T2-past) yallig'lanish varianti kuzatiladi, unda IL-17A va Th17-hujayralar faolligi ustunlik qiladi, bu esa kortikosteroid terapiyasiga nisbatan pastroq javob bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

3. T-regulyator hujayralar sonining va funksiyasining pasayishi, shuningdek IL-10 va TGF- β darajasining kamayishi immun toleratsiya mexanizmlarining buzilishini aks ettiradi va kasallikning surunkalashuvida muhim rol o'ynaydi.

4. Qondagi immunologik ko'rsatkichlar (eozinofillar, IgE, ECP, periostin) bronxial astmani fenotiplashtirish, og'irlik darajasini baholash va maqsadli biologik terapiyani tanlashda amaliy ahamiyatga ega bo'lgan qulay va ma'lumotli biomarkerlar hisoblanadi.

5. Immunologik ko'rsatkichlarning kelgusi tadqiqotlari bronxial astmaning yangi endotiplarini aniqlash va individuallashtirilgan davolash strategiyalarini yanada takomillashtirish imkonini beradi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. — 2023 yil tahriri.
2. Holgate S.T. Innate and adaptive immune responses in asthma // Nature Medicine. — Immunologiya va allergologiya bo'yicha umumlashtiruvchi sharh.
3. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many // Nature Reviews Immunology. — T2-yallig'lanish fenotiplari bo'yicha sharh maqola.
4. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma // Nature Immunology. — Astma immunopatogenezi bo'yicha fundamental sharh.
5. Klinik allergologiya va immunologiya bo'yicha darslik (oliy ta'lim muassasalari uchun). — Pulmonologiya va allergologiya kafedralari nashri.



6. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches // Nature Medicine. — Astma fenotiplari evolyutsiyasi bo'yicha tahliliy maqola.