



Związek między szczepionką/zakażeniem COVID-19 a nowym wystąpieniem astmy u dzieci – na podstawie globalnej bazy danych TriNetX

Chiao-Yu Yang^{1,2} · Yu-Hsiang Shih^{2,3} · Chia-Chi Lung^{2,4,5}

Otrzymano: 16 kwietnia 2024 r. / Przyjęto: 16 czerwca 2024 r.

© Autor(zy) 2024

Abstrakcyjny

Wprowadzenie Pandemia COVID-19 podkreśliła znaczenie jej potencjalnych długoterminowych skutków zdrowotnych, w tym jej związek z nowo występującą astmą u dzieci. Astma znacząco wpływa na zdrowie dzieci, powodując niekorzystne skutki i zwiększoną absencję. Nowe dowody sugerują potencjalny związek między zakażeniem COVID-19 a wyższymi wskaźnikami nowo występujących astm u dorosłych, co budzi obawy dotyczące jej wpływu na zdrowie układu oddechowego dzieci.

Metody Zastosowano retrospektywne badanie kohortowe, wykorzystujące elektroniczną dokumentację medyczną z bazy danych TriNetX, obejmujące okres od 1 stycznia 2021 r. do 31 grudnia 2022 r. Przeanalizowano dwie kohorty dzieci w wieku od 5 do 18 lat, które przeszły test SARS-CoV-2 RT-PCR: dzieci niezaszczepione z zakażeniem COVID-19 i bez niego oraz dzieci zaszczepione z zakażeniem i bez niego. Dopasowanie wyniku skłonności zastosowano w celu złagodzenia błędu selekcji, a współczynnik ryzyka (HR) i 95% CI obliczono w celu oceny ryzyka wystąpienia nowego wystąpienia astmy.

Wyniki Nasze badanie wykazało znacząco wyższą częstość występowania astmy nowozachorowanej u dzieci zakażonych COVID-19 w porównaniu z dziećmi niezakażonymi, niezależnie od statusu szczepienia. W kohorcie 1 u 4,7% dzieci zakażonych COVID-19 bez szczepienia rozwinęła się astma nowozachorowana, w porównaniu z 2,0% u ich odpowiedników bez COVID-19 w ciągu roku (HR=2,26; 95% CI=2,158–2,367). W przypadku kohorty 2, dzieci zakażone COVID-19, którym podano szczepionkę, wykazały 8,3% częstości występowania nowych przypadków astmy, co jest wartością wyższą niż 3,1% u dzieci niezakażonych (HR=2,745; 95% CI=2,521–2,99). Analizy podgrup wykazały ponadto wyższe ryzyko u chłopców, dzieci w wieku 5–12 lat oraz dzieci czarnoskórych lub afroamerykańskich. Analizy wrażliwości potwierdziły wiarygodność tych ustaleń.

Wnioski Badanie podkreśla silny związek między zakażeniem COVID-19 a zwiększonym ryzykiem wystąpienia astmy u dzieci, co jest jeszcze bardziej widoczne u osób zaszczepionych. Podkreśla to krytyczną potrzebę stałego monitorowania i dostosowanych strategii opieki zdrowotnej w celu złagodzenia długoterminowych skutków COVID-19 dla układu oddechowego u dzieci, opowiadając się za kompleksowymi strategiami zarządzania i zapobiegania astmie w trakcie pandemii.

Słowa kluczowe SARS-CoV-2 · COVID-19 · Szczepionka przeciwko COVID-19 · Astma noworozpoznana · Astma · Dzieci

Płuca Chia-Chi
dinoljc@csmu.edu.tw

- 1 Wydział Pielęgniarstwa Medycyny Pracy, Instytut Zdrowia Publicznego, Szpital Uniwersytecki Chung Shan, Miasto Taichung, Tajwan
- 2 Katedra Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Medyczny Chung Shan, nr 110, rozzd. 1 Jianguo N.Rd., Taichung City 40201, Tajwan
- 3 Wydział Położnictwa i Ginekologii, Taichung Szpital Ogólny Weteranów, Taichung City, Tajwan
- 4 Departament Polityki i Zarządzania Zdrowotnego, Chung Shan Uniwersytet Medyczny, Taichung City, Tajwan
- 5 Wydział Medycyny Rodzinnej i Społecznej, Chung Szpital Uniwersytetu Medycznego Shan, Taichung City, Tajwan

Wstęp

Pandemia COVID-19 nadal stwarza poważne wyzwania dla zdrowia na świecie. SARS-CoV-2, rozpoznawany głównie jako patogen układu oddechowego, jest również powiązany ze spektrum powikłań sercowo-naczyniowych, płucnych, neurologicznych i metabolicznych [1].

Astma, charakteryzująca się zapaleniem dróg oddechowych i nadreaktywnością, ma głęboki wpływ na zdrowie dzieci na całym świecie. Astma u dzieci ma znaczący wpływ na długoterminowe zdrowie, prowadząc do pogorszenia stanu zdrowia, wzrostu wskaźników otyłości i 40–50% wzrostu absencji we wczesnej dorosłości [2]. Wyniki te podkreślają głęboki wpływ wczesnych stanów zdrowia na przyszłe zdrowie i sytuację społeczną

wyniki. Dane historyczne wskazują na związek między wirusami układu oddechowego, w tym rinowirusem i wirusem RS, a zaostrzeniem objawów astmy, a także wystąpieniem astmy [3, 4]. Mechanizmy zaangażowane mogą obejmować reakcje zapalne nabłonka, aktywację leukocytów prowadzącą do produkcji cytokin i czynników zapalnych oraz proliferację fibroblastów i komórek mięśni gładkich przyczyniającą się do przebudowy tkanki dróg oddechowych [3].

Chociaż procesy leżące u podstaw wzrostu zachorowań na astmę w wyniku zakażenia COVID-19 pozostają niejasne i niedostatecznie zbadane, mogą być podobne do tych obserwowanych w przypadku innych infekcji wirusowych. Pojawiające się dowody wskazują na potencjalny związek między zakażeniem COVID-19 a podwyższonym wskaźnikiem nowo występującej astmy u osób dorosłych, prawdopodobnie będącej wynikiem reakcji zapalnej wirusa, która może powodować trwałe zmiany w funkcjonowaniu i wrażliwości dróg oddechowych [5–7]. Do tej pory literatura na temat ryzyka wystąpienia astmy po zakażeniu COVID-19 u dzieci nie dostarcza jednoznacznych i wiarygodnych wyników. Retrospektywne badanie kohortowe wykazało, że dodatni wynik testu PCR na obecność SARS-CoV-2 nie był związany z nową diagnozą astmy u dzieci w wieku 1–16 lat [8]. Jednak inne badanie wskazało, że diagnoza astmy była negatywnie związana z hospitalizacją związaną z COVID-19 u dzieci [9].

Szczepionki przeciwko COVID-19 są szeroko stosowane i znacznie zmniejszyły ryzyko ciężkiej choroby, hospitalizacji i śmiertelności [10], literatura wskazuje, że u mniejszości osób mogą wystąpić działania niepożądane po szczepieniu, takie jak zapalenie mięśnia sercowego [11] i objawy związane z cyklem menstruacyjnym (nieregularne krwawienia, bolesne miesiączki, zmiany nastroju) [12]. Jednak długoterminowe skutki szczepionki przeciwko COVID-19 wymagają dalszych obserwacji. Meta-

analiza wykazała, że szczepienie przeciwko COVID-19 konsekwentnie zmniejsza ryzyko wystąpienia długich objawów COVID u dorosłych [13]. Pomimo obiecujących wyników, konieczne są dalsze badania, aby w pełni zrozumieć skuteczność szczepionki w zapobieganiu długiemu COVID w różnych populacjach i zidentyfikować wszelkie potencjalne długoterminowe skutki uboczne, zwłaszcza u dzieci.

Postawiliśmy hipotezę, że ryzyko wystąpienia nowego zachorowania na astmę u dzieci wzrasta po zakażeniu COVID-19 z powodu reakcji zapalnych wywołanych wirusem. Dlatego przeprowadziliśmy duże, retrospektywne badanie kohortowe, aby ocenić związek między zakażeniem COVID-19 a częstością występowania nowego zachorowania na astmę u dzieci. Ponadto zbadaliśmy, czy szczepienie przeciwko COVID-19 może złagodzić to ryzyko, mając na celu zapewnienie kompleksowego zrozumienia potencjalnych efektów ochronnych szczepienia przed powikłaniami oddechowymi w tej populacji.

Metody

Źródło danych

W badaniu wykorzystano dane z bazy danych TriNetX : https://trinetx.com/?mc_cid=7e2ecd5bc5&mc_id=%5BUNIQID%5D, globalna sieć badań medycznych zapewniająca dostęp do anonimizowanej elektronicznej dokumentacji medycznej. Ta obszerna baza danych obejmuje około 250 milionów osób w 120 organizacjach opieki zdrowotnej na całym świecie, co czyni ją największym dostępnym zbiorem danych COVID-19. Dostępne dane obejmują dane demograficzne, diagnozy (wykorzystujące kody ICD-10-CM), procedury (wykorzystujące kody ICD-10-PCS lub CPT), leki (zakodowane w Veterans Affairs National Formulary), pomiary laboratoryjne (kodowane kodem LOINC) i szczegóły dotyczące wykorzystania opieki zdrowotnej. Dzieci w badaniu zostały zrekrutowane z TriNetX US Collaborative Network, krajowej sieci opieki zdrowotnej w czasie rzeczywistym, wielośrodkowej, obejmującej dane z 64 organizacji opieki zdrowotnej we wszystkich 50 stanach Stanów Zjednoczonych.

Analizę danych przeprowadzono w lutym 2024 r. i objęła ona okres badania od 1 stycznia 2021 r. do 31 grudnia 2022 r. Pacjenci ani opinia publiczna NIE brali udziału w projektowaniu, prowadzeniu, raportowaniu ani planach rozpowszechniania naszych badań.

Projekt badania

W tym retrospektywnym badaniu kohortowym wykorzystano dane z bazy danych TriNetX, kompleksowej globalnej sieci badań nad zdrowiem oferującej dostęp do elektronicznej dokumentacji medycznej z różnych organizacji opieki zdrowotnej. Jego celem była ocena związku między szczepieniem/zakażeniem COVID-19 a

częstość występowania nowych przypadków astmy u dzieci. Rysunek 1 przedstawia schemat blokowy szczegółowo opisujący proces tworzenia naszych kohort. W badaniu utworzono dwie kohorty obejmujące dzieci w wieku od 5 do 18 lat, które przeszły test SARS-CoV-2 RT-PCR w okresie od 1 stycznia 2021 r. do 31 grudnia 2022 r.

Datę indeksową ustalono na dzień wykonania testu RT-PCR na obecność COVID-19 test.

Do kohorty 1 włączono dzieci, które nie otrzymały Szczepionka przeciwko COVID-19 przed datą indeksu i wykluczona z osób z historią zakażenia COVID-19, astmy, nowotworów lub zgonu przed lub do jednego miesiąca po teście PCR. Celem tej kohorty było porównanie zakażonych COVID-19 niezaszczepionych dzieci z niezakażonymi niezaszczepionymi dziećmi. Kohorta 2 składała się z dzieci, które miały

otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki przeciwko COVID-19 przed datą indeksu, z wyłączeniem osób z wcześniejszą infekcją COVID-19, astmą, nowotworami lub zgonem przed datą indeksu lub do jednego miesiąca po teście PCR. Celem tej analizy było

porównaj dzieci zakażone COVID-19 i zaszczepione z dziećmi niezakażonymi i zaszczepionymi.

Oceniono cechy wyjściowe i choroby współistniejące z zapisów datowanych na rok przed datą indeksu. Badane cechy bazowe obejmowały wiek, płeć, pochodzenie etniczne, rasę, korzystanie z usług medycznych (usługi ambulatoryjne lub stacjonarne), status społeczno-ekonomiczny (problemy związane z warunkami mieszkaniowymi i ekonomicznymi, czynniki wpływające na stan zdrowia i kontakt ze służbą zdrowia, problemy związane z edukacją i umiejętnością czytania i pisania), styl życia (uzależnienie od nikotyny, zaburzenia związane z alkoholem) i choroby współistniejące. Choroby współistniejące obejmowały nadciśnienie samoistne, cukrzycę, chorobę niedokrwienną serca, zaburzenia psychiczne, behawioralne i neurorozwojowe, choroby układu nerwowego, zaburzenia metabolizmu lipoprotein i inne lipidemie, choroby wątroby, przewlekłą chorobę nerek, alergiczny nieżyt nosa, chorobę refluksową przełyku, atopowe zapalenie skóry, nadwagę i otyłość, niedożywienie, zaburzenia u noworodków związane z krótkim okresem ciąży i niską masą urodzeniową.

Propensity Score Matching (PSM) to technika statystyczna stosowana do zrównoważenia dwóch grup w naszym badaniu, zajmująca się zmiennymi współzależnymi, które mogłyby powodować stronniczość wyników analizy. Wybraliśmy kilka zmiennych współzależnych do dopasowania, w tym cechy bazowe i choroby współistniejące, które mogą być potencjalnymi czynnikami ryzyka związanymi z interesującym nas wynikiem. Zrównoważenie ich między grupą badawczą a grupą porównawczą pomaga złagodzić błąd selekcji. Na platformie TriNetX wybrane dane demograficzne, kody ICD-10-PCS dla procedur (wykorzystanie medyczne) i kody ICD-10 dla chorób współistniejących są ustawiane zgodnie z tymi kryteriami. Okno czasowe zostało ustawione od 365 dni do 1 dnia przed zdarzeniem indeksowym (data PCR).

Po zidentyfikowaniu i dopasowaniu tych współczynników przy użyciu stosunku 1:1, bilans dopasowanych próbek jest oceniany przy użyciu standaryzowanych średnich różnic (SMD). SMD <0,1 wskazywał, że nie ma istotnej różnicy między dwiema grupami.

Aby obliczyć wymaganą wielkość próby, przeszukaliśmy literaturę związaną z naszym obecnym badaniem, odwołaliśmy się do dokumentu Jamesa P. Sentera na temat astmy wywołanej wirusem SARS-CoV-2 [8]. Obliczyliśmy wymaganą analizę wielkości próby przy użyciu testu z w oprogramowaniu G*Power [14]. Wymagane rozmiary próby wynosiły 59 208 zarówno dla grupy COVID-19, jak i bez COVID-19. Podobnie, użyliśmy oprogramowania G*Power z testem z do analizy mocy statystycznej.

Wyniki

Pierwszorzędnym wynikiem było występowanie nowego wystąpienia astmy lub zgonu, zidentyfikowane za pomocą kodów ICD-10 w bazie danych; drugorzędny wynik był stosowanie leków przeciwastmatycznych lub zgon. Aby złagodzić skutki konkurujących ryzyk i błędów przeżywalności, wykorzystaliśmy kombinację kodów ICD-10

i odpowiednich leków w celu określenia złożonych wyników.

Biorąc pod uwagę potencjalne pomyłki między objawami ze strony układu oddechowego występującymi po przebyciu COVID-19 a nowo zachorowaną astmą, nasze badanie skupia się na ryzyku wystąpienia nowo zachorowanej astmy w okresie 11 miesięcy, od 30. do 365. dnia po dacie indeksowej.

Analizy podgrup

Analizy podgrup przeprowadzono osobno na TriNetX, aby zbadać zróżnicowane ryzyko wystąpienia astmy nowo występującej w zależności od płci (kobieta, mężczyzna), grup wiekowych (5–12 lat, 13–18 lat) i rasy (biała, czarna lub afroamerykańska, azjatycka i inne rasy) oraz ciężkości choroby. Ciężki COVID-19 jest definiowany jako wymagający hospitalizacji, przyjęcia na OIOM lub wentylacji mechanicznej w ciągu jednego miesiąca od zakażenia.

Analizy wrażliwości

Analizy wrażliwości dla dwóch kohort wykorzystały różne okresy obserwacji, od 30. do 730. dnia po dacie indeksu, aby przetestować wiarygodność wyników badania. Ponadto nasze badanie wykorzystało COVID-19 Research Network w ramach TriNetX, która obejmuje 92 HCO na platformie TriNetX, stosując te same ustawienia i metodologię dopasowania wyniku skłonności (PSM) jako test wrażliwości w celu potwierdzenia globalnej stosowalności wyników.

Analizy statystyczne

Wszystkie procedury zarządzania danymi i obliczenia współczynnika ryzyka (HR), w tym 95% przedziały ufności (CI), przeprowadzono w systemie TriNetX. Oceniono charakterystykę bazową i choroby współistniejące we wszystkich kohortach, jak szczegółowo opisano w tabelach 1 i 2. Dopasowanie wyniku skłonności zastosowano do dopasowania 1:1 na podstawie wieku w dniu indeksu, płci, pochodzenia etnicznego, rasy, wykorzystania medycznego, statusu społeczno-ekonomicznego, stylu życia i chorób współistniejących, aby zapewnić zrównoważone grupy. Standaryzowane średnie różnice (SMD) <0,1 wskazują, że nie ma istotnej różnicy między obiema grupami.

Następnie HR (95% CI) obliczono przy użyciu modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa, a wartości p określono za pomocą testu log-rank, przy czym wartości poniżej 0,05 uznano za statystycznie istotne. Analiza Kaplana-Meiera oszacowała wskaźniki zdarzeń w czasie, a test log-rank zbadał różnice we wskaźnikach przeżycia, oferując szczegółowe porównanie statystyczne grup.

Aby zająć się potencjalnymi stronniczościami i czynnikami zakłócającymi, wykorzystano dopasowanie wyników Propensity Score Matching (PSM) w celu kontrolowania czynników zakłócających poprzez sparowanie uczestników o podobnym prawdopodobieństwie narażenia. Ta metoda miała na celu złagodzenie stronniczości, a

Tabela 1 Charakterystyka wyjściowa kohorty 1, która nigdy nie otrzymała szczepionki przeciwko COVID-19 przed datą indeksową

	Przed PSM			Po PSM		
	COVID 19	SMD COVID-19 bez COVID-19		SMD bez COVID-19		
Liczba osób	128 780	522 181		128 753	128 753	
Wiek w chwili indeksowania, lata (średnia ± SD)	11,72 ± 4,09	11,05±4,34	0,1590	11,72±4,09	11,74±4,10	0,0040
Płeć						
Kobieta	65 267 50,68%	263 322 50,43%	0,005074	65 248 50,68%	65 317 50,73%	0,001072
Mężczyzna	61 026 47,39%	250 140 47,90%	0,010314	61 018 47,39%	60 915 47,31%	0,001602
Pochodzenie etniczne						
Hiszpan lub Latynos	19 225 14,93%	79 659 15,26%	0,009121	19 222 14,93%	19 103 14,84%	0,002597
Nie jestem Hiszpanem ani Latynosem	85 153 66,12%	351 230 67,26%	0,024174	85 131 66,12%	85 022 66,04%	0,001788
Nieznana przynależność etniczna	24 402 18,95%	91 292 17,48%	0,037983	24 400 18,95%	24 628 19,13%	0,00451
Wyścig						
Azjatycki	3810 2,96%	16 345 3,13%	0,009989	3810 2,96%	3860 3,00%	0,002284
Biały	72 317 56,16%	297 930 57,06%	0,018149	72 314 56,17%	72 296 56,15%	0,000282
Czarny lub Afroamerykanin	27 983 21,73%	96 248 18,43%	0,08238	27 959 21,72%	28 032 21,77%	0,001374
Nieznana rasa	17 122 13,30%	72 945 13,97%	0,019636	17 122 13,30%	17 082 13,27%	0,000915
Inna rasa	6518 5,06%	34 922 6,69%	0,069205	6518 5,06%	6466 5,02%	0,001846
Wykorzystanie medyczne						
Usługi biurowe lub inne usługi ambulatoryjne	51 659 40,11%	178 054 34,10%	0,124774	51 633 40,10%	51 259 39,81%	0,00593
Szpital dla pacjentów hospitalizowanych i obserwacyjnych	2389 1,86%	5619 1,08%	0,064862	2365 1,84%	2053 1,60%	0,018662
Usługi opiekuńcze						
Status społeczno-ekonomiczny						
Problemy związane z mieszkaniem i okoliczności ekonomiczne	212 0,17%	933 0,18%	0,003395	212 0,17%	161 0,13%	0,010415
Czynniki wpływające na stan zdrowia i kontakt ze służbą zdrowia	67 476 52,40%	232 358 44,50%	0,158547	67 449 52,39%	67 261 52,24%	0,002923
Problemy związane z edukacją i	358 0,28%	1210 0,23%	0,009178	356 0,28%	278 0,22%	0,012224
Umiejętności czytania i pisanie						
Styl życia						
Uzależnienie od nikotyny	345 0,27%	1022 0,20%	0,01501	345 0,27%	301 0,23%	0,006832
Zaburzenia związane z alkoholem	89 0,07%	484 0,09%	0,008293	89 0,07%	68 0,05%	0,006608
Choroby współistniejące						
Nadciśnienie pierwotne	890 0,69%	2103 0,40%	0,039107	879 0,68%	754 0,59%	0,01223
Cukrzyca	826 0,64%	3574 0,68%	0,005303	826 0,64%	683 0,53%	0,014552
Choroby niedokrwienne serca	48 0,04%	144 0,03%	0,005386	48 0,04%	37 0,03%	0,004703
Endokrynologia, odżywianie i choroby metaboliczne						
Psychiczne, behawioralne i	17 811 13,83%	64 692 12,39%	0,042728	17 799 13,82%	17 303 13,44%	0,011227
Zaburzenia rozwojowe układu nerwowego						
Choroby układu nerwowego	10 232 7,95%	40 305 7,72%	0,008439	10 226 7,94%	9537 7,41%	0,020104
Zaburzenia metabolizmu lipoprotein i inne lipidemie	909 0,71%	2968 0,57%	0,017278	907 0,70%	802 0,62%	0,010044
Choroby wątroby	442 0,34%	1425 0,27%	0,012691	442 0,34%	288 0,22%	0,022498
Przewlekła choroba nerek (PChN)	291 0,23%	766 0,15%	0,018383	288 0,22%	221 0,17%	0,011716
Alergiczny nieżyt nosa, nieokreślony	3694 2,87%	8634 1,65%	0,081802	3673 2,85%	3576 2,78%	0,004555
Choroba refluksowa przełyku bez zapalenia przełyku	1954 1,52%	6498 1,24%	0,023389	1950 1,52%	1650 1,28%	0,019847
Atopowe zapalenie skóry	1421 1,10%	4107 0,79%	0,032762	1417 1,10%	1260 0,98%	0,012022
Nadwaga i otyłość	4855 3,77%	14 787 2,83%	0,052532	4848 3,77%	4755 3,69%	0,003812
Niedożywienie	537 0,42%	1695 0,33%	0,015201	535 0,42%	381 0,30%	0,020091
Zaburzenia noworodkowe związane z krótki okres ciąży i niska masa urodzeniowa	228 0,18%	844 0,16%	0,003749	228 0,18%	172 0,13%	0,011044

SD, odchylenie standardowe; SMD, standaryzowana średnia różnica; PSM: czynniki dopasowania obejmowały wiek w momencie indeksu, płeć, pochodzenie etniczne, rasę, wykorzystanie medyczne, status społeczno-ekonomiczny i choroby współistniejące

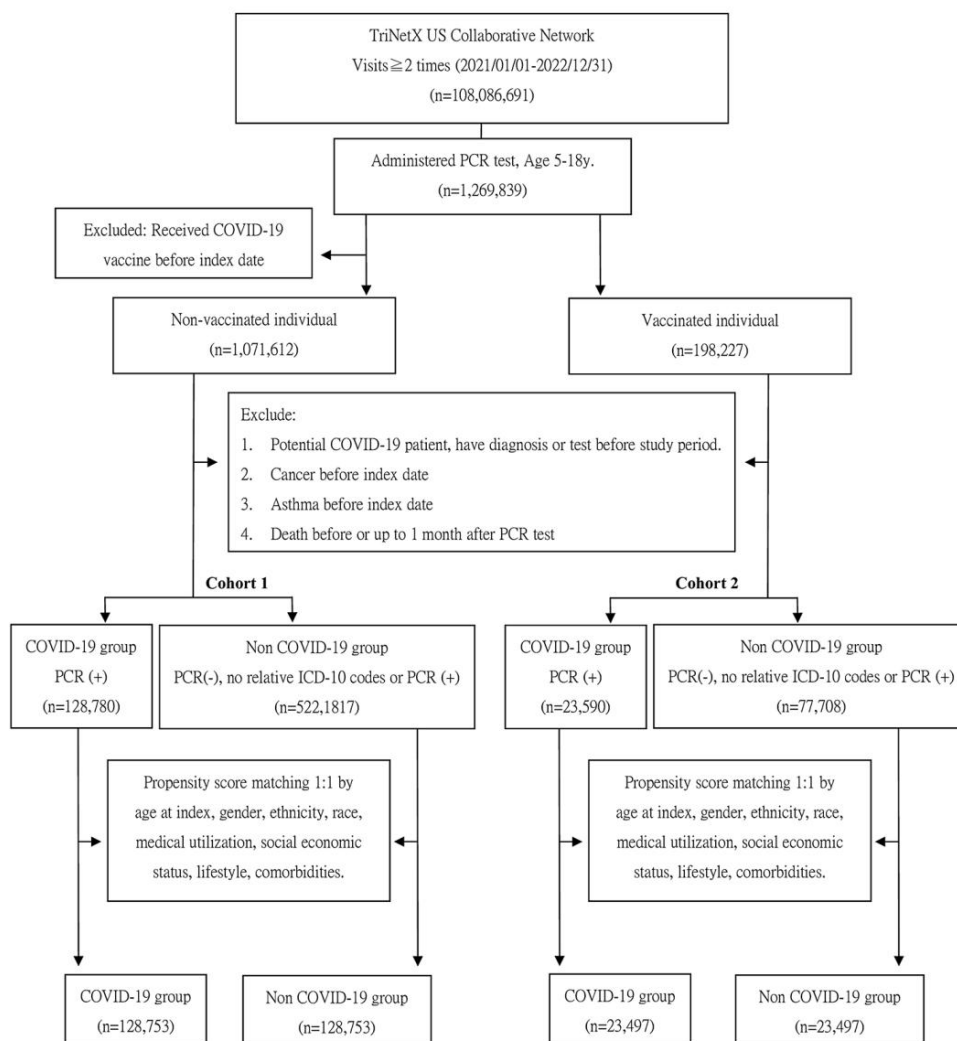
Związek między szczepionką/zakażeniem COVID-19 a nowym przypadkiem astmy u dzieci – na podstawie globalnych...

Tabela 2 Charakterystyka wyjściowa kohorty 2, która otrzymała szczepionkę przeciwko COVID-19 przed datą indeksową

Grupa 2	Przed PSM			Po PSM										
	COVID 19	SMD bez COVID-19		COVID 19	SMD bez COVID-19									
Liczba osób	23 590	77 708		23 497	23 497									
Wiek w chwili indeksu, lata (średnia ± SD)	12,21 ± 3,94	Płeć	11,82±4,21	0,09479	12,20±3,94	12,22±3,98	0,0046451							
Kobieta	12 237	51,87%	39 906	51,35%	0,0104033	12 180	51,84%	12 181	51,84%	8,517E-05				
Mężczyzna	10 726	45,47%	35 468	45,64%	0,0034987	10 690	45,50%	10 697	45,53%	0,0005982				
Pochodzenie etniczne														
Hiszpan lub Latynos	4862	20,61%	14 008	18,03%	0,0654858	4844	14 580	61,81%	48 923	20,62%	4703	20,02%	0,0149149	
Nie jestem Hiszpanem ani Latynosem	62,96%	0,0237748	14 512	61,76%	0,0029786									
Nieznana przynależność etniczna	4148	17,62%	4360	5,60%	0,0019070	4141								
Wyścig														
Azjatycki	1895	8,03%	6281	8,08%	0,0018281	1891				8,05%	1958	8,33%	0,0103985	
Biały	11 911	50,49%	39 944	51,40%	0,0182231	11 883	50,57%	11 881	50,56%	0,0001702				
Czarny lub Afroamerykanin	4525	19,18%	12 582	16,19%	0,0784361	4475	2770	11,74%	10 060	19,05%	4510	19,19%	0,0037879	
Nieznana rasa	12,95%	0,0365972	2770							11,79%	2705	11,51%	0,0086225	
Inna rasa	2119	8,98%	7697	9,91%	0,031546	2112				8,99%	2092	8,90%	0,0029823	
Wykorzystanie medyczne														
Usługi biurowe lub inne usługi ambulatoryjne	13 640	57,82%	36 273	46,68%	0,224477	13 547	57,65%	13 526	57,57%	0,0018085				
Szpital dla pacjentów hospitalizowanych i obserwacyjnych	647	2,74%	955			1,23%	0,1086608	570			2,43%	544	2,32%	0,0072736
Usługi opiekuńcze														
Status społeczno-ekonomiczny														
Problemy związane z mieszkaniem i okoliczności ekonomiczne	79	0,34%	369	0,48%	0,0220432	79				0,34%	48	0,20%	0,0254151	
Czynniki wpływające na stan zdrowia i kontakt ze służbą zdrowia	18 385	77,94%	51 846	66,72%	0,25271					18 292	77,85%	18 316	77,95%	0,0024617
Problemy związane z edukacją i	132	0,56%	315	0,41%	0,0222545	130				0,55%	109	0,46%	0,0125645	
Styl życia														
Uzależnienie od nikotyny	47	0,20%	122	0,16%	0,0100173	47				0,20%	41	0,17%	0,0059065	
Zaburzenia związane z alkoholem	15	0,06%	67	0,09%	0,0082733	15				0,06%	10	0,04%	0,0092285	
Choroby współistniejące														
Nadciśnienie pierwotne	209	0,89%	654	0,84%	0,0047933	237				1,01%	209	0,89%	0,0122907	
Cukrzyca	209	0,89%	654	0,84%	0,0047933	206				0,88%	151	0,64%	0,0269608	
Choroby niedokrwienne serca	10	0,04%	18	0,02%	0,010622	10				0,04%	10	0,04%	0	
Endokrynologia, odżywianie i choroby metaboliczne	3383	14,34%	8304	10,69%	0,1106244	3316				14,11%	2993	12,74%	0,0403296	
Psychiczne, behawioralne i	5130	21,75%	14 395	18,52%	0,0804122	5071				21,58%	4902	20,86%	0,0175912	
Zaburzenia rozwojowe układu nerwowego														
Choroby układu nerwowego	2811	11,92%	6630	8,53%	0,1118753	2737				11,65%	2549	10,85%	0,025325	
Zaburzenia metabolizmu lipoprotein i inne lipidemie	402	1,70%	1031	1,33%	0,0308918	396				1,69%	323	1,38%	0,0253134	
Choroby wątroby	158	0,67%	293	0,38%	0,0405754	144				0,61%	137	0,58%	0,0038642	
Przewlekła choroba nerek (PChN)	154	0,65%	238	0,31%	0,0501792	132				0,56%	110	0,47%	0,0130814	
Alergiczny nieżyt nosa, nieokreślony	1257	5,33%	2144	2,76%	0,1307196	1217				5,18%	1201	5,11%	0,0030823	
Choroba refluksowa przełyku bez zapalenia przełyku	584	2,48%	1019	1,31%	0,0855038	532				2,26%	442	1,88%	0,026888	
Atopowe zapalenie skóry	558	2,37%	1291	1,66%	0,0501419	542				2,31%	482	2,05%	0,0174908	
Nadwaga i otyłość	1714	7,27%	4047	5,21%	0,0851734	1699				7,23%	1605	6,83%	0,015648	
Niedożywienie	179	0,76%	366	0,47%	0,0368219	165				0,70%	138	0,59%	0,0143571	
Zaburzenia noworodkowe związane z krótki okres ciąży i niska masa urodzeniowa	53	0,23%	123	0,16%	0,0151862	51				0,22%	40	0,17%	0,010649	

SD, odchylenie standardowe; SMD, standaryzowana średnia różnica; PSM: czynniki dopasowania obejmowały wiek w momencie indeksu, płeć, pochodzenie etniczne, rasę, wykorzystanie medyczne, status społeczno-ekonomiczny i choroby współistniejące

Rys. 1 Schemat blokowy badania



skuteczność procesu dopasowywania została oceniona poprzez zbadanie wszelkich resztkowych nierównowag. Przeprowadzono kilka analiz wrażliwości w celu zapewnienia solidności. Obejmowały one wykorzystanie różnych sieci, takich jak COVID-19 Research Network, która składa się z 92 organizacji opieki zdrowotnej na platformie TriNetX. Ponadto okres obserwacji został wydłużony do 730 dni, a analizy zostały podzielone na warstwy według ciężkiego zakażenia COVID-19, aby zbadać wpływ geografii i ciężkości zakażenia. Przeprowadzono diagnostykę modelu w celu oceny solidności wyników statystycznych.

Aby zająć się błędami dotyczącymi przetrwania i konkurencji, każdy wynik zainteresowania został połączony ze śmiercią w analizie. Ta metoda zapewniła dokładniejsze przedstawienie całościowych efektów i zminimalizowała potencjalne zniekształcenia w wynikach.

Rozważania etyczne

To badanie retrospektywne uzyskało zgodę Institutional Review Board of Chung Shan Medical University Hospital (numer referencyjny IRB CS1-23211).

przeprowadzając badania przy użyciu bazy danych TriNetX, zachowaliśmy ściśle przestrzeganie wytycznych etycznych. Wszystkie dane zostały zanonimizowane w celu ochrony prywatności pacjentów, a badanie nie obejmowało bezpośredniego kontaktu z pacjentami. Ponadto, biorąc pod uwagę, że badanie opierało się na istniejących wcześniej zanonimizowanych danych, uzyskano zrzeczenie się świadomej zgody pacjenta. Zobowiązujemy się do przestrzegania wysokich standardów etycznych na wszystkich etapach badań, zapewniając zarówno integralność badania, jak i bezpieczeństwo uczestników.

Wyniki

Charakterystyka wyjściowa osób objętych badaniem

Rysunek 1 przedstawia schemat blokowy doboru i konstrukcji kohorty, a charakterystykę wyjściową osób badanych podsumowano w tabelach 1 i 2. Przed dopasowaniem wyniku skłonności (PSM) zaobserwowano istotne różnice między grupą z COVID-19 i bez COVID-19 w

pod względem wieku w dacie indeksu, korzystania z usług medycznych, czynników wpływających na stan zdrowia i kontaktu ze służbą zdrowia w kohorcie 1, a także korzystania z usług medycznych, czynników wpływających na stan zdrowia, chorób endokrynologicznych, żywieniowych i metabolicznych oraz alergicznego nieżytu nosa w kohorcie 2. Po dopasowaniu badanie zidentyfikowało równą liczbę dzieci w obu grupach: z COVID-19 i bez COVID-19: 128 753 w kohorcie 1 i 23 497 w kohorcie 2. Standaryzowana średnia różnica (SMD) mniejsza niż 0,1 wskazywała na minimalne i nieistotne różnice w zmiennych współzależnych między obiema grupami. W grupie dzieci zakażonych COVID-19 średni wiek w dacie indeksu wynosił około $11,72 \pm 4,09$ lat w kohorcie 1 i $12,20 \pm 3,94$ lat w kohorcie 2 w dacie indeksu. Większość stanowiły kobiety (kohorta 1, 50,68%; kohorta 2, 51,84%), w przeważającej mierze rasy białej (kohorta 1, 56,17%; kohorta 2, 50,57%).

Częstość występowania nowych przypadków astmy w grupach chorych na COVID-19 i bez COVID-19

Niezależnie od statusu szczepienia, grupa zakażona COVID-19 wykazywała wyższą częstość występowania wyników w porównaniu z grupą niezakażoną. Częstość występowania nowych zachorowań na astmę lub zgonów została zilustrowana w grupie zakażonej COVID-19 w porównaniu z grupą niezakażoną w różnych kohortach (patrz Tabela 3). W Kohorcie 1, 4,7% zakażonych COVID-19 niezaszczepionych dzieci rozwinęło nowe zachorowania na astmę lub zgon, w porównaniu do 2,0% u ich odpowiedników bez COVID-19 w ciągu roku. W Kohorcie 2, zakażone COVID-19 zaszczepione dzieci wykazywały 8,3% częstość występowania nowych zachorowań na astmę lub zgonów, co było wyższe niż 3,1% zaobserwowane u tych, którzy nie byli zakażeni. W grupie zakażonej COVID-19 ryzyko wystąpienia nowego zachorowania na astmę lub zgonu wzrosło o 126% (HR = 2,26; 95% CI = 2,158–2,367) w porównaniu z grupą niezakażoną w kohorcie 1, a ryzyko wzrosło o 174%

(HR=2,745; 95% CI=2,521–2,99) w kohorcie 2. W przypadku wyniku drugorzędowego w kohorcie 1 21,1% niezaszczepionych dzieci zakażonych COVID-19 otrzymało leki przeciwastmatyczne lub zmarło, w porównaniu z 16,7% w grupie niezakażonych COVID-19 (HR=1,236; 95% CI=1,214–1,259). Natomiast w kohorcie 2 odnotowano nieco wyższą częstość występowania, przy czym 28,3% zaszczepionych dzieci zakażonych COVID-19 doświadczyło tych samych wyników w porównaniu z 21,7% w ich niezakażonych odpowiednikach (HR=1,375; 95% CI=1,325–1,426). W odniesieniu do wyników złożonych, w kohorcie 1 zaobserwowano 22,0% częstość występowania u niezaszczepionych dzieci zakażonych COVID-19 w porównaniu z 17,3% w grupie niezakażonych (HR = 1,218; 95% CI = 1,196–1,24). W kohorcie 2 odnotowano dodatkowo podwyższoną częstość występowania wynoszącą 27,5% u zaszczepionych dzieci zakażonych COVID-19 w porównaniu z 21,7% w grupie niezakażonych (HR = 1,342; 95% CI = 1,293–1,392). Wyniki te pokazują, że dzieci zakażone COVID-19 po zaszczepieniu przeciwko COVID-19 mają wyższe ryzyko rozwoju astmy niż dzieci zakażone COVID-19, które nie zostały zaszczepione.

zaszczepionych przeciwko COVID-19.

*Osiągnięta moc tego badania została obliczona na około 1 dla wszystkich testów.

Początkowo, aby zająć się błędem przeżywalności i błędem konkurencji, połączyliśmy każdy interesujący wynik ze śmiercią na potrzeby analizy. Niezależnie przeanalizowaliśmy „śmierć” i odtworzyliśmy tabelę, która jest przedstawiona w Tabeli 52. Odkryliśmy, że zakażenie COVID-19 miało nieistotny statystycznie wpływ na śmiertelność dzieci w ciągu jednego roku. Jednak inne interesujące wyniki, w tym nowo pojawiająca się astma, stosowanie leków na astmę i wynik złożony, wszystkie wykazały zwiększone ryzyko.

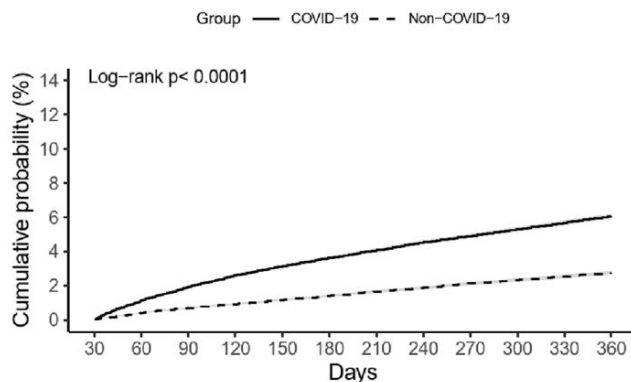
Rycina 2 przedstawia krzywe Kaplana-Meiera dla częstości występowania astmy nowo występującej, stosowania jakichkolwiek leków przeciwastmatycznych i złożonego wyniku, wszystkie krzywe pokazują tendencję wzrostu częstości występowania w czasie. Test log-rank wykazał

Tabela 3 HR i 95% CI dla ryzyka wyników w kohorcie 1 (n=128 753) i kohorcie 2 (n=23 497)

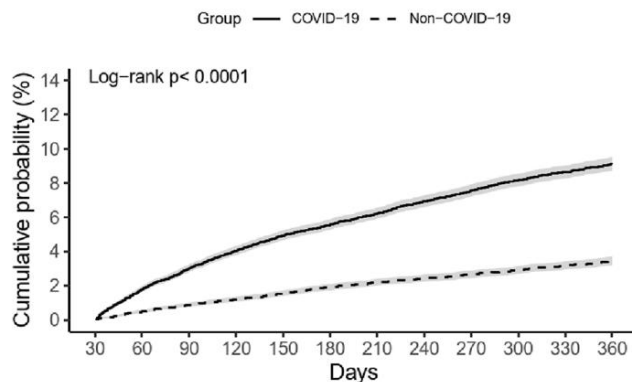
	Grupa 1		Grupa 2	
	Nigdy nie otrzymałem szczepionki przeciwko COVID-19 przed datą indeksową		Otrzymałem szczepionkę przeciwko COVID-19 przed datą indeksu	
	Pacjenci z wynikiem (%)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Pacjenci z wynikiem (%)	Współczynnik ryzyka (95% CI)
Astma albo śmierć				
Nie-COVID-19	2568 (2,0%)	Odniesienie	726 (3,1%)	Odniesienie
COVID 19	6026 (4,7%)	2,26 (2,158,2,367)	1941 (8,3%)	2,745 (2,521,2,99)
Jakiegokolwiek leki przeciwastmatyczne lub śmierć				
Nie-COVID-19	21 544 (16,7%) 27	Odniesienie	5089 (21,7%)	Odniesienie
COVID 19	232 (21,1%)	1,236 (1,214,1,259)	6670 (28,3%)	1,375 (1,325,1,426)
Astma lub leki przeciwastmatyczne lub śmierć				
Nie-COVID-19	22 290 (17,3%) 28	Odniesienie	5090 (21,7%)	Odniesienie
COVID 19	275 (22,0%)	1,218 (1,196,1,24)	6451 (27,5%)	1,342 (1,293,1,392)

*Podano współczynnik ryzyka (HR) i 95% CI, pokazujące wyniki wśród osób zakażonych COVID-19 w porównaniu z osobami niezakażonymi

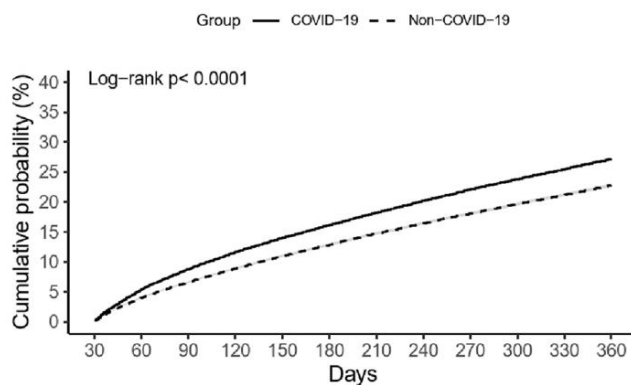
a. Asthma or death



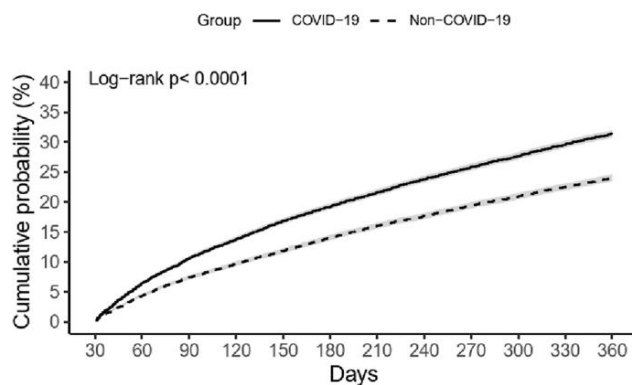
b. Asthma or death



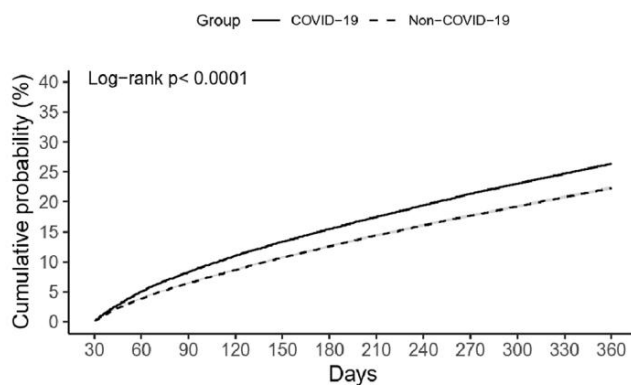
c. Any anti-asthmatic drugs or death



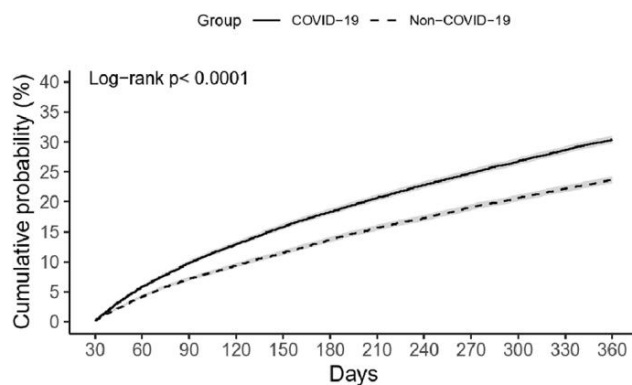
d. Any anti-asthmatic drugs or death



e. Asthma or anti-asthmatic drugs or death



f. Asthma or anti-asthmatic drugs or death



Rys. 2 Krzywe Kalpana-Meiera prawdopodobieństwa (%) wyników porównujące grupę COVID-19 od 30. do 365. dnia po dacie indeksu. Panele (a), (c) i (e) depiet, Kohorta 1; Panele (b), (d) i (f) depiet Kohorta 2

istotna różnica między grupą z COVID-19 a grupą bez COVID-19 ($p < 0,001$).

Tabela uzupełniająca S1

przedstawia prawdopodobieństwo przeżycia obliczone na podstawie TriNetX 30., 60., 90., 180. i 365. dnia po dacie indeksu w Kohorcie 1 i Kohorcie 2.

Analiza podgrup

Przeprowadziliśmy dalsze badania dotyczące ryzyka wystąpienia astmy u osób grupy na podstawie płci, wieku i rasy, jak szczegółowo opisano w tabeli 4 i 5. Analiza podgrup wykazała wyższe ryzyko wystąpienia astmy lub zgonu u mężczyzn, dzieci w wieku 5–12 lat oraz osób czarnoskórych lub afroamerykańskich, niezależnie od statusu szczepienia. W szczególności w przypadku kohorty 1 współczynnik ryzyka astmy

Związek między szczepionką/zakażeniem COVID-19 a nowym przypadkiem astmy u dzieci – na podstawie globalnych...

Tabela 4 Analiza podgrup kohorty 1, która nigdy nie otrzymała szczepionki przeciwko COVID-19 przed datą indeksową

	Asthma albo śmierć			Lek przeciwastmatyczny albo śmierć			Asthma lub lek przeciwastmatyczny lub śmierć		
	Pacjenci z wynikiem HR			Pacjenci z wynikiem HR			Pacjenci z wynikiem HR		
	COVID Nie-COVID		(95% przedział ufności)	COVID Nie-COVID		(95% przedział ufności)	COVID-19 bez COVID-19 (95% CI)		
Seks									
Płeć	2911	1260	2.212	14 993	11 707	1.248	14 579	11 479	1.233
żeńską (n=72 936)			(2,071,2,364)			(1,218,1,278)			(1,203,1,264)
	3357	1409	2.308	13 768	10 848	1.246	13 302	10 593	1.228
Mężczyźni (n=68 180)			(2,168,2,456)			(1,215,1,278)			(1,197,1,26)
Wiek									
5–12	4011	2104	1.883	16 486	13 744	1.198	15 985	13 454	1.182
(n=77 744)			(1,786,1,985)			(1,171,1,226)			(1,156,1,21)
13–18	2435	1379	1.731	12 892	11 487	1.105	12 482	11 181	1,097
(n=66 211)			(1,62,1,849)			(1,078,1,133)			(1,069,1,125)
Wyścig									
Czarny lub afrykanin	1858	815	2.204	6304	5169	1.184	6038	5017	1.162
Amerikanin (n=28 695)			(2,029,2,393)			(1,141,1,228)			(1,119,1,206)
Biały	3222	1420	2.178	17 142	13 606	1.228	16 675	13 369	1.212
(n=83 432)			(2,046,2,318)			(1,201,1,256)			(1,185,1,24)
Azjaci	111	58	1.849	723	594	1,205	708	584	1,199
(n=3912)			(1,346,2,54)			(1,081,1,343)			(1,075,1,338)
Inna rasa	363	158	2.138	1534	1190	1.214	1481	1175	1.182
(n=8177)			(1,773,2,577)			(1,125,1,309)			(1,095,1,276)

*Podano współczynnik ryzyka (HR) i 95% CI, pokazujące wyniki wśród osób zakażonych COVID-19 w porównaniu z osobami niezakażonymi

Tabela 5 Analiza podgrup kohorty 2, która otrzymała szczepionkę przeciwko COVID-19 przed datą indeksową

	Asthma albo śmierć			Lek przeciwastmatyczny albo śmierć			Asthma lub lek przeciwastmatyczny lub śmierć		
	Pacjenci z wynikiem HR			Pacjenci z wynikiem HR			Pacjenci z wynikiem HR		
	COVID Nie-COVID		(95% przedział ufności)	COVID Nie-COVID		(95% przedział ufności)	COVID-19 bez COVID-19 (95% CI)		
Seks									
Płeć	1215	515	2,405	4239	3265	1,347	4049	3211	1,315
żeńską (n=15 584)			(2,172,2,666)			(1,287,1,409)			(1,256,1,377)
	1162	432	2,747	3706	2860	1,346	3537	2811	1,295
Mężczyźni (n=13 605)			(2,46,3,068)			(1,282,1,413)			(1,233,1,361)
Wiek									
5–12	1262	514	2,517	3952	3064	1,346	3807	3010	1,312
(n=14 406)			(2,272,2,788)			(1,284,1,411)			(1,241,1,376)
13–18	1175	547	2,188	4186	3262	1,327	4007	3194	1,288
(n=15 551)			(1,977,2,422)			(1,267,1,389)			(1,23,1,35)
Wyścig									
Czarny lub afrykanin	576	203	2,948	1539	1265	1,267	1475	1244	1,224
Amerikanin (n=4829)			(2,512,3,46)			(1,176,1,364)			(1,135,1,319)
Biały	1240	507	2,471	4510	3476	1,331	4345	3409	1,298
(n=16 840)			(2,228,2,74)			(1,273,1,391)			(1,241,1,358)
Azjaci	108	50	2,261	389	356	1,15	373	349	1,12
(n=2051)			(1,617,3,162)			(0,996,1,328)			(0,968,1,296)
Inna rasa	219	83	2,644	698	535	1,322	662	532	1,248
(n=2517)			(2,053,3,404)			(1,181,1,48)			(1,114,1,399)

*Podano współczynnik ryzyka (HR) i 95% CI, pokazujące wyniki wśród osób zakażonych COVID-19 w porównaniu z osobami niezakażonymi

lub zgonu wśród mężczyzn wynosił 2,308 (95% CI=2,168–2,456), w porównaniu do kobiet, gdzie HR wynosił 2,212 (95% CI=2,071–2,364). W przypadku dzieci w wieku 5–12 lat współczynnik ryzyka wynosił 1,883 (95% CI=1,786–1,985), a w przypadku osób czarnoskórych lub afroamerykańskich

osób, HR wynosił 2,204 (95% CI=2,029–2,393). Podobne tendencje zaobserwowano w kohorcie 2. HR dla astmy lub zgonu wśród mężczyzn wynosił 2,747 (95% CI=2,463–3,068), a dla dzieci w wieku 5–12 lat HR wynosił 2,517 (95% CI=2,029–3,393).

CI=2,272–2,788). Osoby czarnoskóre lub afroamerykańskie w tej kohorcie miały HR wynoszący 2,948 (95% CI=2,512–3,46) dla astmy lub zgonu.

Ograniczając analizę do ciężkich zakażeń COVID-19, zdefiniowanych na podstawie pobytów w szpitalu, pobytów na oddziale intensywnej terapii lub wentylacji mechanicznej w ciągu jednego miesiąca po zakażeniu, stwierdzono istotnie wyższe ryzyko astmy w okresie obserwacji zarówno w kohorcie 1 (HR = 3,743; 95% CI = 2,975–4,71), jak i w kohorcie 2 (HR = 2,964; 95% CI = 2,046–4,293) (tabela S3).

Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości dwóch kohort, po wydłużeniu czasu obserwacji do 2 lat, grupa COVID-19 wykazała stały trend wyższego ryzyka wystąpienia astmy w porównaniu z grupą bez COVID-19. Co więcej, w badaniu tym wykorzystano COVID-19 Research Network na TriNetX i uzyskano wyniki zgodne z podejściem pierwotnym (Tabela S4, Rysunek S1).

Dyskusja

W tym dużym retrospektywnym badaniu kohortowym wykorzystano TriNetX, bazę danych z prawdziwego świata, aby ocenić wpływ zakażenia COVID-19 i szczepienia na częstość występowania nowych zachorowań astma u dzieci. Niezależnie od statusu szczepienia, grupy zakażone COVID-19 wykazywały znacząco zwiększoną częstość występowania nowych przypadków astmy, stosowania leków przeciwastmatycznych i złożonych wyników w porównaniu z osobami niezakażonymi, od 30. do 365. dnia po dacie indeksu, w okresie 11 miesięcy. Analiza podgrup była spójna w grupach płci, wieku i rasy.

Związek między infekcjami wirusowymi a zaostrzeniem astmy cja jest dobrze ugruntowana, ale związek z nowo występującą astmą, szczególnie w kontekście COVID-19, jest stosunkowo nowym obszarem badań. Nasze ustalenia potwierdzają coraz liczniejsze dowody na to, że COVID-19 może wywoływać rozwój astmy. Odpowiada to ustaleniom z badań nad innymi wirusami układu oddechowego, takimi jak rinowirus (RV) i wirus RS (RSV), które są uznawane za wywołujące astmę u osób z predyspozycjami genetycznymi. W badaniu fińskim rinowirusy zostały również zidentyfikowane jako znaczące czynniki wywołujące świszczący oddech [15]. Systematyczny przegląd 28 artykułów wykazał zwiększone ryzyko astmy po hospitalizacji z powodu RSV w okresie niemowlęcym i dziecięcym [16]. Ponadto wyniki metaanalizy sugerują, że doświadczenie choroby świszczącego oddechu spowodowanej przez RV w ciągu pierwszych 3 lat życia było powiązane z późniejszym rozwojem świszczącego oddechu lub astmy [17]. Zakażenie rinowirusami powoduje wydzielanie cytokin z komórek nabłonkowych, takich jak IL-6, IL-8, IL-11 i

GM-CSF, który może wywołać wystąpienie astmy [18–21]. W dużym badaniu kohortowym opartym na populacji (INSPIRE) brak zakażenia wirusem RSV w pierwszym roku życia wiązał się z 26% niższym ryzykiem astmy w wieku 5 lat w porównaniu z osobami zakażonymi wirusem RSV (skorygowany RR = 0,74, 95% CI = 0,58–0,94, p = 0,014).²² Ponadto wykazano, że zakażenie wirusem RSV u niemowląt wpływa na reakcje pamięci komórek T i rozwój nabłonka dróg oddechowych [23]. Interakcja czynników wirulencji wirusa, indywidualnej podatności genetycznej i czynników środowiskowych — takich jak narażenie na mikrobiom dróg oddechowych — odgrywa znaczącą rolę w zaostrzeniu chorób powodujących świszczący oddech i zwiększonym ryzyku rozwoju astmy [24, 25].

Niektóre źródła wskazują na wpływ COVID-19 na osoby z astmą po zakażeniu. Interakcja wirusa z receptorem ACE2, który jest różnie wyrażany u pacjentów z astmą, może wpływać na nasilenie COVID-19 i potencjalnie zaostrzać objawy astmy [26]. Jedno badanie podkreśliło znaczenie czynników gospodarza zarówno w astmie, jak i COVID-19, odkrywając wspólne ścieżki genetyczne i molekularne w obu schorzeniach poprzez analizę płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego, sugeruje, że COVID-19 może przyczynić się do zaostrzenia lub wystąpienia astmy u dotkniętych nią pacjentów [27].

Do tej pory przeprowadzono niewiele badań, które badały kwestię nowo powstającej astmy spowodowanej zakażeniem COVID-19. Ogólnokrajowe badanie kohortowe oparte na populacji podkreśliło, że dorośli, którzy zostali zakażeni COVID-19, mieli wyższą częstość występowania nowo powstającej astmy w porównaniu z osobami niezakażonymi [5]. Sugeruje to potencjalny czynnik ryzyka rozwoju astmy po zakażeniu COVID-19. Jednak wcześniejsze badania były ograniczone przez mniejsze rozmiary próbek i stosunkowo krótkie okresy obserwacji.

Artykuł przeglądowy wykazał, że wiele wirusów, szczególnie wirusy jednonicowego RNA, może powodować astmę [28]. SARS-CoV, również wirus jednonicowego RNA, może mieć podobne skutki lub mechanizm. Badania pokazują, że niektóre wirusy może powodować, że komórki nabłonkowe produkują cytokiny pro-Th2, takie jak IL-25 i IL-33, aktywując ILC2, DC i komórki Th2, promując w ten sposób stan zapalny alergiczny [29, 30]. Zgłaszano, że poziomy IL-33 w surowicy są podwyższone u pacjentów z COVID-19. Ta cytokina zwiększa aktywność neutrofilii poprzez szlak IL-33/ST2 i hamuje wydzielanie IFN-I przez pDC. Ponadto IL-33 zaburza równowagę Th17/Treg w płucach, co prowadzi do burzy cytokinowej i uszkodzeń układu odpornościowego. IL-33 powoduje również nadmierną aktywację ILC2, różnicowanie makrofagów M2 i wydzielanie TGF-β i IL-13 [31]. Częste zakażenia koronawirusem u dzieci wywołują reakcje gospodarza podobne do tych wywoływanych przez inne wirusy, takie jak zwiększona ekspresja IL6 i ACE2 [32]. Zakażenie COVID-19 może również wywołać nie zrównoważoną odpowiedź immunologiczną, charakteryzującą się burzą cytokinową i nadprodukcją

cytokiny prozapalne [33–35]. Ponadto zakażenie może upośledzać klirens śluzowo-rzęskowy, kluczową obronę układu oddechowego, prowadząc do gromadzenia się śluzu i patogenów w drogach oddechowych [33]. U pacjentów z COVID-19 obserwuje się wyraźny wzrost ekspresji IL-4 i wzrost liczby makrofagów M2, co sugeruje znaczącą odpowiedź immunologiczną Th2 i aktywność przeciwzapalną, która potencjalnie prowadzi do przebudowy dróg oddechowych [36]. W przeciwieństwie do ograniczonej odpowiedzi Th1/Th17, silna odpowiedź Th2 w przypadku uszkodzenia płuc wywołanego przez SARS-CoV-2 sugeruje mechanizm sprzyjający przebudowie dróg oddechowych [36].

W Stanach Zjednoczonych szczepionka Pfizer-BioNTech przeciwko COVID-19 została dopuszczona dla osób w wieku 16 lat i starszych 11 grudnia 2020 r. i zatwierdzona przez FDA 23 sierpnia 2021 r. Jej stosowanie rozszerzono na osoby w wieku 12–15 lat 10 maja 2021 r., a na dzieci w wieku 5–11 lat 29 października 2021 r. Do 6 lipca 2022 r. dane CDC wykazały, że 37% osób w wieku 5–11 lat i 70% osób w wieku 12–17 lat otrzymało co najmniej jedną dawkę szczepionki. Dwa raporty przypadków wskazały, że szczepionka przeciwko SARS-CoV-2 może potencjalnie zaostrić astmę, co sugeruje, że powtarzane szczepienia mogą być czynnikiem ryzyka ciężkich zaostżeń astmy. Uważa się, że związek ten wiąże się z odpowiedzią zapalną i immunologiczną [37, 38].

Do tej pory przeprowadzono kilka badań kohortowych, które powiązały zakażenie COVID-19 zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Kim wykorzystał koreańskie krajowe ubezpieczenie zdrowotne oparte na rozszereżonej bazie danych do zaprojektowania trzech kohort dla dorosłych i wykazała, że 1,6% grupy COVID-19 i 0,7% grupy niezainfekowanej rozwinęło astmę w ciągu 6-miesięcznego okresu obserwacji. Kohorta COVID-19 była narażona na wyższe ryzyko nowego wystąpienia astmy (aHR 2,14; 95% CI 1,88–2,45) niż dopasowane kontrole, co jest zgodne z naszymi ustaleniami. Kim zauważył, że zaszczepione osoby zakażone miały niższe ryzyko astmy w porównaniu do ich niezaszczepionych odpowiedników (aHR 0,82; 95% CI 0,76–0,89). Jednak szczepienie nie zmniejszyło ryzyka astmy u osób niezainfekowanych COVID-19 (aHR 0,95; 95% CI 0,87–1,04) [6]. Badanie przeprowadzone na grupie pacjentów z Korei Południowej, Japonii i Wielkiej Brytanii wykazało znaczny wzrost zachorowań na choroby alergiczne, takie jak astma czy alergiczny nieżyt nosa, po przebyciu COVID-19. Wzrost ten utrzymuje się przez sześć miesięcy i pogarsza się wraz z nasileniem objawów choroby. Szczepienie co najmniej dwiema dawkami COVID-19 zapewniało ochronę [7]. Jeśli chodzi o dzieci, istnieje ograniczona i niejednoznaczna literatura na temat ryzyka astmy po zakażeniu COVID-19 u dzieci. Retrospektywny przegląd wykresów na małej próbie wykazał, że większość dzieci ze zdiagnozowanym COVID-19 miała prawidłowe wyniki spirometrii i pletyzmografii [39]. Ponadto retrospektywne badanie kohortowe wykorzystujące dane EHR z jednej placówki w ramach Children's Hospital of Philadelphia Care Network nie wykazało związku między dodatnim wynikiem PCR SARS-CoV-2 a nowymi rozpoznaniem astmy u dzieci w wieku 1–16 lat w 18-miesięcznym okresie obserwacji (HR: 0,96; P = 0,79).⁸ Co ciekawe, inne badanie wykazało, że rozpoznanie astmy było negatywnie związane z

Hospitalizacja związana z COVID-19 u dzieci [9]. Do tej pory w literaturze nie opublikowano żadnych mocnych dowodów sugerujących pozytywny lub negatywny związek między COVID-19 a nowo występującą astmą u dzieci.

Jednak nasze badanie ujawnia kontrastujące wyniki, wskazujące, że dzieci zaszczepione przeciwko COVID-19, które zaraziły się wirusem, miały zwiększone ryzyko wystąpienia astmy nowozachorowalnej (HR=2,745, 95% CI=2,521, 2,99). Może to być spowodowane różnymi czynnikami, w tym odpowiedzią immunologiczną na szczepionkę, interakcją między szczepionką a wirusem lub innymi niezwiązanymi czynnikami środowiskowymi lub genetycznymi.

Nasza analiza podgrup wykazała wyższe ryzyko wśród młodszych grup wiekowych oraz osób czarnoskórych lub Afroamerykanów. Po zakażeniu COVID-19 u niemowląt rozwinęła się silna odpowiedź immunologiczna błon śluzowych, charakteryzująca się cytokinami zapalnymi, IFN- α oraz Th-17 i markerami neutrofilii, takimi jak IL-17, IL-8 i CXCL1 [40]. Ta odpowiedź doprowadziła do dalszego zapalenia dróg oddechowych i towarzyszących objawów, co może wyjaśniać, dlaczego młodsze grupy wiekowe mają wyższe ryzyko rozwoju astmy. Jeśli chodzi o pochodzenie etniczne, duża analiza bazy danych osób dorosłych w trzech kohortach krajowych (Wielka Brytania, Korea Południowa, Japonia) wykazała spójne wyniki, wskazujące, że skutki COVID-19 na choroby alergiczne nie są zależne od rasy [7]. Jednak powyższe badanie koncentrowało się na osobach dorosłych i obejmowało głównie dane z krajów azjatyckich. W przypadku dzieci spekulujemy, że odpowiedź immunologiczna osób czarnoskórych po zakażeniu COVID-19 może być zależna od genetyki, statusu społeczno-ekonomicznego i dysproporcji zdrowotnych, ale potrzeba więcej badań, aby to potwierdzić.

Do mocnych stron naszego badania należy wykorzystanie dużej, ogólnokrajowej, populacyjnej kohorty i rygorystycznych analiz statystycznych, w tym dopasowania wyników skłonności, w celu zmniejszenia błędów selekcji. Ponadto nasze badania dostarczają cennych spostrzeżeń na temat związku między szczepieniem/zakażeniem COVID-19 a częstością występowania nowych przypadków astmy u dzieci, obszar obecnie rzadko eksplorowany.

Nasza retrospektywna analiza kohortowa napotkała kilka ograniczeń. Na generalizację naszych ustaleń wpływają regionalne uprzedzenia i różnice w systemach opieki zdrowotnej w bazie danych TriNetX, która obejmuje głównie dane z USA.

Ogranicza to przydatność naszych wyników do regionów o różnych systemach opieki zdrowotnej i demografii. Ponadto brak danych jest problemem, ponieważ niektórzy pacjenci z astmą, szczególnie dzieci, mogli nie szukać opieki w HCO w sieci TriNetX. Innym problemem jest błąd zakłócający; chociaż użyliśmy dopasowania wyniku skłonności (PSM) do kontrolowania błędów, niezmierzone czynniki zakłócające, takie jak rodzinna historia astmy i narażenie na czynniki środowiskowe, mogą nadal wpływać na wyniki. Błąd błędnej klasyfikacji został złagodzony

bramkowane poprzez ograniczenie diagnoz COVID-19 do przypadków PCR-pozytywnych. Jednak poleganie wyłącznie na kodach ICD-10 bez testów czynnościowych płuc może zmniejszyć dokładność diagnostyczną.

Stosowanie leków na astmę jako wyniku wtórnego pomogło zwiększyć precyzję diagnostyczną. Badanie pominęło również wpływ wariantów COVID-19 oraz czas lub rodzaj szczepienia, które mogłyby znacząco wpłynąć na odpowiedź immunologiczną i ryzyko astmy. Pomimo tych wysiłków, obserwacyjny charakter naszego badania ogranicza możliwość potwierdzenia związku przyczynowo-skutkowego.

Wniosek

W badaniu tym zidentyfikowano istotny związek między zakażeniem COVID-19 a zwiększoną częstością występowania astmy nowopowstałej u dzieci, przy czym ryzyko jest wyższe u osób zaszczepionych. Wyniki te podkreślają potrzebę ciągłego monitorowania i ukierunkowanych strategii opieki zdrowotnej w celu złagodzenia długoterminowych skutków dla układu oddechowego u dzieci.

Działania w zakresie zdrowia publicznego powinny koncentrować się na zwiększeniu nadzór nad zdrowiem układu oddechowego po zakażeniu COVID-19, niezależnie od statusu szczepienia. Narzędzia takie jak kwestionariusz ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), narzędzie kontroli objawów GINA (Global Initiative for Asthma) i PACS (Pediatric Asthma Control Score) mogą pomóc wcześniej zidentyfikować dzieci wysokiego ryzyka.

Lekarze powinni być świadomi nowych przypadków astmy u pacjentów pediatrycznych po COVID-19 i wdrażać środki zapobiegawcze oraz wczesne interwencje. Obejmują to zapewnienie edukacji na temat astmy rodzicom, edukatorom i dzieciom oraz oferowanie profesjonalnych planów leczenia astmy z indywidualnymi wskazówkami dotyczącymi leków i kontroli środowiska. Systemy opieki zdrowotnej powinny utworzyć bazy danych dotyczące astmy w celu śledzenia częstości występowania, wyników leczenia i wyników zdrowotnych w celu ukierunkowania polityki. W miarę jak wirus nadal mutuje, istotne jest ściśle monitorowanie, czy długoterminowa częstość występowania COVID-19 wpływa na ryzyko astmy u dzieci.

Konieczne są dalsze badania w celu ustalenia związków przyczynowo-skutkowych łączących COVID-19 z rozwojem astmy, udoskonalenia wytycznych dotyczących zdrowia publicznego i lepszej ochrony zdrowia dzieci w przypadku przyszłych pandemii.

Informacje uzupełniające Wersja internetowa zawiera materiały uzupełniające dostępne pod adresem <https://doi.org/10.1007/s15010-024-02329-3>.

Wkład autorów CY: Projekt badania, gromadzenie i analiza danych, redagowanie manuskryptu. YHS: Dostęp do danych i ich weryfikacja. CCL: Interpretacja danych i krytyczna korekta manuskryptu. Wszyscy autorzy: Ponowna korekta manuskryptu i zatwierdzenie przesłanej wersji.

Finansowanie Na potrzeby niniejszego badania nie pozyskano żadnego zewnętrznego dofinansowania.

Dostępność danych Do zanonimizowanych danych w bazie danych sieci federacyjnej TriNetX mogą uzyskać dostęp tylko badacze, którzy są częścią sieci lub mają umowę o współpracy z TriNetX. Wykorzystaliśmy dane z bazy danych TriNetX w ramach bezpłatnej współpracy

umowa między Chung Shan Medical University Hospital i Tri-NetX. Na mocy tej umowy uzyskaliśmy dostęp do danych zanonimizowanych zgodnie z umowami i zatwierdzeniami instytucjonalnymi już obowiązującymi między TriNetX a ich instytucjami partnerskimi. Dane wykorzystane w tym badaniu mogą zostać uzyskane od TriNetX przez przyszłych badaczy, którzy nawiążą współpracę z TriNetX.

Deklaracje

Konflikt interesów Autorzy oświadczają, że nie występuje żaden konflikt interesów.

Otwarty dostęp Niniejszy artykuł jest licencjonowany na podstawie licencji Creative Commons Attribution 4.0 International License, która zezwala na używanie, udostępnianie, adaptację, dystrybucję i reprodukcję w dowolnym medium lub formie, pod warunkiem podania odpowiedniego uznania dla oryginalnych autorów i źródła, podania linku do licencji Creative Commons i wskazania, czy wprowadzono zmiany. Obrazy lub inne materiały stron trzecich w tym artykule są objęte licencją Creative Commons artykułu, chyba że wskazano inaczej w linii kredytowej do materiału. Jeśli materiał nie jest objęty licencją Creative Commons artykułu, a zamierzone użycie nie jest dozwolone przez przepisy ustawowe lub przekracza dozwolone użycie, należy uzyskać pozwolenie bezpośrednio od właściciela praw autorskich. Aby wyświetlić kopię tej licencji, odwiedź stronę <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Odniesienia

1. Vargas Centanaro G, Calle Rubio M, Álvarez-Sala Walther JL, Martínez-Sagasti F, Albuja Hidalgo A, Herranz Hernández R, Rodríguez Hermosa JL. Długoterminowe wyniki i powrót do zdrowia pacjentów, którzy przeżyli COVID-19: badanie LUNG INJURY COVID-19. Otwórz forum Zainfekuj Dis. 2022;9(4):ofac098.
2. Fletcher JM, Green JC, Neidell MJ. Długoterminowe skutki astmy dziecięcej na zdrowie dorosłych. J Health Econ. 2010;29(3):377–87.
3. Hayashi Y, Sada M, Shirai T, Dobraama K, Kimura R, Kondo M i in. Zakażenie rinowirusem i astma wirusowa. Wirusy. 2022;14(12).
4. Mikhail I, Grayson MH. Astma i infekcje wirusowe: wazyły związek. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019;123(4):352–8.
5. Kim BG, Lee H, Yeom SW, Jeong CY, Park DW, Park TS i in. Zwiększone ryzyko wystąpienia astmy po COVID-19: ogólnopolskie badanie kohortowe oparte na populacji. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023.
6. Lee H, Kim BG, Chung SJ, Park DW, Park TS, Moon JY i in. Nowo zachorowana astma po COVID-19 u dorosłych. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(7):2228–31.
7. Oh J, Lee M, Kim M, Kim HJ, Lee SW, Rhee SY i in. Choroby alergiczne występujące w stanie po COVID-19: międzynarodowe badania kohortowe z Korei Południowej, Japonii i Wielkiej Brytanii. Nat Com-mun. 2024;15(1):2830.
8. Senter JP, Aisenberg LK, Dudley JW, Luan X, Huang J, Kenyon CC, Hill DA. COVID-19 i początek astmy u dzieci. Pediat-rics. 2024;153(5).
9. Floyd GC, Dudley JW, Xiao R, Feudtner C, Taquechel K, Miller K i in. Częstość występowania astmy u dzieci hospitalizowanych i niehospitalizowanych z powodu COVID-19. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(5):2077–e92.
10. Echaide M, Chocarro de Erauso L, Bocanegra A, Blanco E, Kochan G, Escors D. Szczepionki mRNA przeciwko SARS-CoV-2: zalety i zastrzeżenia. Int J Mol Sci. 2023;24(6).
11. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shan-kar-Hari M i in. Ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po podaniu kolejnych dawek

- Szczepionka przeciwko COVID-19 i zakażenie wirusem SARS-CoV-2 w zależności od wieku i płci. *Nakład*. 2022;146(10):743–54.
12. Lessans N, Rottenstreich A, Stern S, Gilan A, Saar TD, Porat S, Dior UP. Wpływ szczepionki mRNA BNT162b2 SARS-CoV-2 na objawy cyklu menstruacyjnego u zdrowych kobiet. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;160(1):313–8.
 13. Català M, Mercadé-Besora N, Kolde R, Trinh NTH, Roel E, Burn E i in. Skuteczność szczepionek przeciwko Covid-19 w zapobieganiu długotrwałym objawom COVID: rozłożone w czasie badanie kohortowe danych z Wielkiej Brytanii, Hiszpanii i Estonii. *Lancet Respir Med*. 2024;12(3):225–36.
 14. Kang H. Określanie wielkości próby i analiza mocy przy użyciu oprogramowania G*Power. *J Educ Eval Health Prof*. 2021;18:17.
 15. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Świszczący oddech u niemowląt wywołany wirusem rinowirusa – pierwszy objaw astmy dziecięcej? *J Allergol Clin Immunol*. 2003;111(1):66–71.
 16. Szabo SM, Levy AR, Gooch KL, Bradt P, Wijaya H, Mitch-ell I. Podwyższone ryzyko astmy po hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RSV w okresie niemowlęcym. *Paediatr Respir Rev*. 2013;13(Supplement 2):S9–15.
 17. Liu L, Pan Y, Zhu Y, Song Y, Su X, Yang L, Li M. Związek między chorobą powodującą świszczący oddech wywołaną rinowirusem a rozwojem astmy u dzieci: metaanaliza. *BMJ Open*. 2017;7(4):e013034.
 18. Subauste MC, Jacoby DB, Richards SM, Proud D. Zakażenie linii komórek nabłonka oddechowego człowieka rinowirusem. Indukcja uwalniania cytokin i modulacja podatności na zakażenie poprzez ekspozycję na cytokiny. *J Clin Invest*. 1995;96(1):549–57.
 19. Einarsson O, Geba GP, Zhu Z, Landry M, Elias JA. Interleukin-11: stymulacja in vivo i in vitro przez wirusy układu oddechowego i indukcja nadreaktywności dróg oddechowych. *J Clin Invest*. 1996;97(4):915–24.
 20. Gern JE, Vrtis R, Grindle KA, Swenson C, Busse WW. Związek cytokin górnych i dolnych dróg oddechowych z wynikiem eksperymentalnej infekcji rinowirusem. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2226–31.
 21. Gern JE, Busse WW. Związek zakażeń rinowirusami z astmą. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(1):9–18.
 22. Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, Chappell JD, Peebles RS Jr., Dupont WD i in. Zakażenie wirusem RS w okresie niemowlęcym i astma w dzieciństwie w USA (INSPIRE): populacyjne, prospektywne badanie kohortowe urodzeniowe. *Lancet*. 2023;401(10389):1669–80.
 23. Chirkova T, Rosas-Salazar C, Gebretsadik T, Jadhao SJ, Chappell JD, Peebles RS Jr. i in. Wpływ zakażenia wirusem RS u niemowląt na odpowiedź komórek T pamięci w wieku 2–3 lat. *Front Immunol*. 2022;13:826666.
 24. Jartti T, Gern JE. Rola infekcji wirusowych w rozwoju i zaostrzeniu astmy u dzieci. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):895–906.
 25. Bottau P, Liotti L, Laderchi E, Palpacelli A, Calamelli E, Colombo C i in. Coś się zmienia w podejściu do wirusowego zapalenia oskrzeli u niemowląt. *Pediatr* przedni. 2022;10:865977.
 26. Branco A, Sato MN, Alberca RW. Możliwa podwójna rola receptora ACE2 w astmie i zakażeniu koronawirusem (SARS-CoV2). *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:550571.
 27. Jiang Y, Yan Q, Liu CX, Peng CW, Zheng WJ, Zhuang HF i in. Spostrzeżenia dotyczące potencjalnych mechanizmów u pacjentów z astmą i COVID-19: badanie oparte na profilowaniu ekspresji genów w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego. *Comput Biol Med*. 2022;146:105601.
 28. Novak N, Cabanillas B. Wirusy i astma: rola powszechnych wirusów układu oddechowego w astmie i jej potencjalne znaczenie dla SARS-CoV-2. *Immunologia*. 2020;161(2):83–93.
 29. Jackson DJ, Makrinioti H, Rana BM, Shamji BW, Trujillo-Torralbo MB, Footitt J i in. Zapalenie typu 2 zależne od IL-33 podczas zaostrzeń astmy wywołanych rinowirusami in vivo. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(12):1373–82.
 30. Beale J, Jayaraman A, Jackson DJ, Macintyre JDR, Edwards MR, Walton RP i in. IL-25 indukowana przez rinowirusy w zaostrzeniu astmy napędza odporność typu 2 i alergiczne zapalenie płuc. *Sci Transl Med*. 2014;6(256):256ra134.
 31. Gao Y, Cai L, Li L, Zhang Y, Li J, Luo C i in. Nowe efekty IL-33 na COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21).
 32. Sajuthi SP, DeFord P, Li Y, Jackson ND, Montgomery MT, Everman JL i in. Zapalenie typu 2 i interferonu reguluje ekspresję czynnika wejścia SARS-CoV-2 w nabłonku dróg oddechowych. *Nat Commun*. 2020;11(1):5139.
 33. Bridges JP, Vladar EK, Huang H, Mason RJ. Reakcje komórek nabłonka oddechowego na SARS-CoV-2 w COVID-19. *Thorax*. 2022;77(2):203–9.
 34. Guo TJF, Singhera GK, Leung JM, Dorscheid DR. Mediatorzy odpornościowe pochodzące z nabłonka dróg oddechowych w przebiegu COVID-19. *Wirusy*. 2023;15(8).
 35. Harne R, Williams B, Abdelal HFM, Baldwin SL, Coler RN. Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 i odpowiedzi immunologiczne. *AIMS Microbiol*. 2023;9(2):245–76.
 36. de Vaz CB, de Azevedo MLV, Nagashima S, Martins APC, Mala-quias MAS, Miggiolaro A i in. Szlak przebudowy IL-4/IL-13 w uszkodzeniu płuc w przebiegu COVID-19. *Republika Nauki* 2020;10(1):18689.
 37. Colaneri M, De Filippo M, Licari A, Marseglia A, Maiocchi L, Ricciardi A i in. Szczepienie na Covid-19 a zaostrzenie astmy: czy może istnieć związek? *Int J Infect Dis*. 2021;112:243–6.
 38. Ando M, Satonaga Y, Takaki R, Yabe M, Kan T, Omote E i in. Ostre zaostrzenie astmy spowodowane szczepionką SARS-CoV-2 (szczepionka Pfizer-BioNTech BNT162b2 messenger RNA COVID-19 [Comirnaty(®)]). *Int J Infect Dis*. 2022;124:187–9.
 39. Leftin Dobkin SC, Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Przedłużające się objawy ze strony układu oddechowego u dzieci po zakażeniu SARS-CoV-2. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(12):3682–7.
 40. Wimmers F, Burrell AR, Feng Y, Zheng H, Arunachalam PS, Hu M i in. Analiza multiomiczna odporności śluzówkowej i ogólnoustrojowej na SARS-CoV-2 po urodzeniu. *Cell*. 2023;186(21):4632–e5123.
- Uwaga wydawcy: Springer Nature zachowuje neutralność w kwestii roszczeń jurysdykcyjnych zawartych w opublikowanych mapach i powiązań instytucjonalnych.