

Таганович А.Д.¹, Ковганко Н.Н.¹, Никитина И.А.¹, Колб А.В.¹, Давидовская Е.И.²,
Богуш Л.С.², Будник О.А.², Мановицкая В.О.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,

² Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

ОСОБЕННОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ БЕЛКОВ И КЛЕТОК КРОВИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Введение. ХОБЛ является одной из лидирующих причин заболеваемости и смертности во всем мире, сопровождается социальной дезадаптацией, ухудшением работоспособности пациентов и требует колоссальных финансовых затрат на их лечение. использование стероидов – значительное подспорье в терапии ХОБЛ, особенно в период обострений. Препятствием для успешного их использования является ослабление чувствительности у части пациентов. для пациентов со стабильным течением ХОБЛ.

На молекулярно-клеточном уровне стероидорезистентность заключается в неспособности или сниженной способности клеток реагировать на ГКС, что приводит к синтезу и секреции клетками провоспалительных белков (цитокинов, хемокинов, ферментов, молекул адгезии), несмотря на воздействие стероидов. Показано, что моноциты/АМ, нейтрофилы, субпопуляции лимфоцитов у пациентов с ХОБЛ резистентны к ГКС [1]. В то же время именно эти клетки являются значимыми продуцентами цитокинов, которые управляют ходом воспалительного процесса при ХОБЛ.

Устойчивость к ГКС и увеличение риска развития побочных эффектов вследствие их применения диктуют необходимость своевременного, до начала терапии, определения потенциальной чувствительности к стероидам. Были предложены критерии назначения ингаляционных форм ГКС [2]. Однако общепринятые критерии использования системных ГКС при лечении обострений ХОБЛ отсутствуют. Остается открытым вопрос о прогнозировании стероидорезистентности при использовании системных ГКС при обострениях ХОБЛ. Ответ на него

должны раскрыть будущие исследования, направленные на изыскание биомаркеров устойчивости к ГКС. Это позволит должным образом стратифицировать терапию у пациентов с обострением ХОБЛ. Поиск биомаркеров для оценки ответа на ГКС может позволить соотнести риск и преимущества использования этих препаратов при ХОБЛ помочь клиницистам в подборе терапии.

В последнее время появляется все больше сведений о диагностической ценности определения не только отдельно взятых клеток крови, но и их отношений для прогнозирования характера течения ХОБЛ. [3]. Поэтому количественная оценка клеточного состава периферической крови и концентрации цитокинов, вовлеченных в функционирование клеток крови, представляется перспективной в поиске прогностических маркеров резистентности к стероидам у пациентов с обострением ХОБЛ.

Цель. Выяснить изменения уровня белков и клеток крови у пациентов с ХОБЛ в период обострения, получавших в ходе лечения обострения системные ГКС. Сопоставить полученные сведения с результатами измерения этих же параметров у пациентов в период обострения ХОБЛ, не получавших системных ГКС.

Материалы и методы. Обследованы 47 пациентов с ХОБЛ, прошедших лечение в пульмонологическом отделении РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РБ, возраст – 66 [60–72] лет. Контрольная группа включала 30 человек без признаков патологии дыхательной системы в течение 1 месяца до обследования. Все испытуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании. В соответствии с клиническим протоколом при обострении пациентам с ХОБЛ средней степени или ХОБЛ тяжелого течения назначали системную терапию глюкокортикостероидами (Преднизолон 60 мг в/в, реже дексаметазон 8 мг в/в) в течение 5–10 дней. В ряде случаев ХОБЛ тяжелого течения лечение продолжали Метилпреднизолоном в дозе 8 мг per os. Проведение исследования было одобрено решением Комитета по биомедицинской этике РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РБ.

На следующий день после поступления в стационар и через 14 суток после начала лечения из локтевой вены натощак собирали кровь в вакутайнер с ЭДТА-K2 в качестве антикоагулянта. Для получения сыворотки кровь собирали в пробирку с тромбином и разделительным гелем. В образцах сыворотки крови определяли концентрацию

Белки и клетки крови, уровень которых статистически достоверно отличался в ходе сравнения между группами пациентов с ХОБЛ в период обострения, в зависимости от использования системных ГКС, в динамике лечения, и контрольной группы

Показатель	Контроль (n=30)	ХОБЛ, ГКС+		ХОБЛ, ГКС-	
		До лечения	Через 2 недели	До лечения	Через 2 недели
CD44, Л, MFI	236,9 [152,0–305,0]	187,0 [142,0–288,0]	242,0 [176,0–334,0]	185,5 [138,0–248,0]	272,5 ^в [231,5–710,0]
CD44, М, MFI	222,0 [194,0–248,0]	210,0 [177,0–235,0]	232,0 [183,0–264,0]	216,5 [146,5–235,0]	259,0 ^{ав} [203,0–292,0]
SXCR1, Гр, %	90,36 [73,44–95,17]	80,44 [71,02–90,99]	87,30 [80,23–92,61]	78,04 ^а [72,76–86,15]	83,97 [75,66–88,77]
SXCR1, Гр, MFI (x10 ³)	16,66 [2,87–20,46]	17,09 [15,09,0–20,46]	17,67 [12,25,0–20,00]	17,07 [14,91–20,82]	19,80 ^в [15,14–22,11]
SXCR1, Л, %	6,57 [4,49–9,01]	7,14 ^а [5,83–14,88]	8,16 [4,81–15,28]	7,76 [4,86–15,83]	6,93 [4,71–9,72]
SXCR1, М, MFI (x10 ³)	2,50 [0,30–4,24]	3,93 ^а [2,47–6,83]	7,75 ^{ав} [2,95–13,62]	3,83 ^а [2,65–5,03]	5,62 ^{ав} [2,99–8,59]
SXCR2, Гр, %	90,26 [61,62–95,55]	73,53 [54,84–93,20]	88,19 [72,34–94,68]	73,80 ^а [61,28–85,30]	81,77 ^а [69,30–87,74]
SXCR2, Л, %	7,27 [4,68–10,32]	10,05 [6,71–12,42]	12,86 ^{ав} [6,90–15,86]	10,43 [5,91–16,98]	9,46 [6,48–10,87]
SXCR2, М, %	15,79 [11,65–18,78]	11,03 [8,20–19,08]	10,16 ^а [6,82–15,32]	13,98 [10,62–20,06]	10,06 ^а [5,17–15,24]
SXCR2, М, MFI (x10 ³)	5,41 [3,89–6,31]	6,51 ^а [4,43–7,82]	7,35 ^а [4,96–14,7]	5,87 [4,86–7,54]	6,63 ^а [5,19–8,22]
ПКТ	0,02 [0,01–0,02]	0,02 ^а [0,02–0,03]	0,02 ^а [0,01–0,03]	0,02 ^а [0,01–0,03]	0,03 ^{ав} [0,02–0,04]
Нейтрофилы, абс	3,76 [3,15–4,38]	4,53 ^а [3,79–6,78]	7,14 ^{ав} [4,83–11,10]	5,85 ^а [4,33–9,06]	5,65 ^а [3,72–7,32]
Нейтрофилы, %	56,80 [51,00–61,50]	57,91 [52,10–69,55]	65,90 ^а [58,40–72,50]	58,80 [52,72–67,90]	56,50 ^с [53,40–65,90]
Лимфоциты, абс	1,94 [1,62–2,55]	2,27 [1,98–2,66]	2,47 ^а [2,13–3,63]	2,72 ^а [2,15–3,17]	2,48 ^а [2,23–3,67]
Лимфоциты, %	32,20 [27,62–37,50]	29,30 [19,71–33,70]	24,60 ^{ав} [18,40–31,00]	30,40 [22,20–38,00]	31,00 ^с [23,80–38,00]
Лимфоциты/Моноциты	3,82 [3,31–4,90]	3,73 [2,71–4,36]	3,28 ^а [2,42–4,35]	4,92 [2,69–6,37]	3,89 [2,82–5,12]
Нейтрофилы/Лимфоц.	7,22 [6,22–8,08]	2,07 ^а [1,63–3,52]	2,60 ^а [1,90–3,51]	2,08 ^а [1,46–3,09]	1,82 ^{ас} [1,39–2,83]
Моноциты, абс	0,50 [0,42–0,63]	0,61 ^а [0,51–0,88]	0,80 ^{ав} [0,67–1,01]	0,55 [0,39–0,86]	0,72 ^{ав} [0,59–0,92]
Тромбоциты/Лимфоциты	122,6 [91,4–143,3]	111,3 [86,7–131,2]	87,4 ^а [76,3–119,3]	94,1 [74,1–142,1]	93,6 ^{ав} [55,2–125,0]
СОЭ, мм в ч	14,00 [8,00–18,00]	23,00 ^а [19,00–27,00]	26,00 ^а [19,00–31,00]	22,50 ^а [17,00–42,00]	22,00 ^а [17,00–37,00]
СРБ, мг/л	1,40 [0,70–2,20]	3,20 ^а [2,10–5,80]	2,60 ^а [1,45–6,45]	2,70 ^а [1,60–8,40]	8,80 ^а [2,10–31,30]
Альбумины, г/л	47,00 [44,00–49,00]	46,00 [40,00–47,00]	43,00 ^а [42,00–44,00]	45,00 ^а [40,00–47,00]	44,00 ^а [41,00–46,00]

Примечания: А – P<0,05 по сравнению с контрольной группой (сравнение по Манну-Уитни), В – P<0,05 до лечения vs через 2 недели после начала лечения (по Уилкоксоу), С – P<0,05 ГКС– «до начала лечения» и ГКС+ «до начала лечения» и ГКС– «через 2 недели» vs ГКС+ «через 2 недели» (по Манну-Уитни)

С-реактивного белка (СРБ), альбуминов и прокальцитонина (ПКТ) на автоматическом анализаторе Abbot (Architest 1000, Германия), использующем принцип электрохемилюминесценции.

Концентрацию рецепторов CXCR1, CXCR2 и CD44 в клетках лейкоцитарного ряда (показатели CD44...%, CXCR1,2...%) и плотность их расположения в мембране клетки (показатели CD44...MFI, CXCR1,2...MFI) определяли, используя проточный цитофлуориметр Perlong FC 2060 (Perlong Medical, РҮН). Для этого в пробирку помещали 100 мкл крови и раствор, содержащий смесь антител с флуоресцентными метками: CD181(CXCR1)-PE-Cy5 (BioLegend, США), CD182(CXCR2)-PE (BioLegend, США) и CD45-Pacific Orange (Exbio, Чехия), а для определения CD44, дополнительно - CD44v6-FITC (Invitrogen, США). Через 15 мин инкубации в темноте с антителами, содержащими флуоресцентную метку, к смеси добавляли 1 мл лизирующего раствора VersaLyse (Beckman Coulter, Франция). Полученные данные анализировали с использованием непараметрических методов описательной статистики.

Результаты. Группы ГКС+ и ГКС- на момент начала лечения были сопоставимы по тяжести воспалительного процесса, что видно по однонаправленным и статистически значимым отличиям от контрольной группы. В частности, повышен уровень CXCR1 и CXCR2 на гранулоцитах, лимфоцитах и моноцитах, что свидетельствует об активной «миграционной» готовности иммунных клеток, что характерно для воспаления. Повышено абсолютная концентрация нейтрофилов, отношение нейтрофилы/лимфоциты, уровень СОЭ и СРБ.

В группе ГКС- большинство показателей не изменились через 2 недели после начала лечения. Значимо повысился уровень ПКТ, что может указывать на сохранение или даже усиление бактериального компонента воспаления. Яркую выраженную тенденцию к росту демонстрирует и СРБ. Снижение соотношения нейтрофилы/лимфоциты наводит на мысль о некотором снижении интенсивности воспалительного процесса. В группе ГКС+ доля лимфоцитов и моноцитов, снабженных рецептором CD44 (маркер активации и адгезии), существенно выросла и даже превысила контрольный уровень. Плотность расположения рецепторов CXCR1 и CD44 в моноцитах также увеличилась и приблизилась к значениям в контрольной группе. Наблюдаемый значительный рост абсолютного числа нейтрофилов, скорей всего, является

известным и частым побочным эффектом ГКС, связанным с демаргинацией клеток (их выходом из пристеночного пула в кровоток), а не с усилением воспаления. Лимфопенизирующим эффектом ГКС можно объяснить снижение доли лимфоцитов в группе ГКС+ через 2 недели после начала лечения.

Группа, получавшая системные ГКС, продемонстрировала значимо лучшую динамику по ключевым маркерам активации иммунной системы (CD44). Разница уровня ПКТ между группами ГКС+ и ГКС- после лечения свидетельствует о том, что ГКС в стандартной терапии обострения ХОБЛ приводит к ослаблению воспалительного процесса, ассоциированного с бактериальной инфекцией. Полученные данные лабораторных исследований убедительно свидетельствуют о том, что применение системных ГКС при обострении ХОБЛ приводит к более быстрой и качественной модуляции патологического иммунного ответа и подавлению системного воспаления по сравнению с терапией без ГКС.

Литература

1. Mei D. Pharmacological strategies to regain steroid sensitivity in severe asthma and COPD / D. Mei, W. S. D. Tan, W. S. F. Wong // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 46. – P. 73–81.
 2. Understanding the role of neutrophils in chronic inflammatory airway disease / A. E. Jasper [et al.] // *F1000Res.* – 2019. – Vol. 8 (F1000 Faculty Rev), № 557. – P. 1–17.
 3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary / A. Agusti [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2023. – Vol. 61, № 4 (2300239). – P. 1–26.
-

Исполнительный комитет Содружества Независимых Государств
Министерство здравоохранения Республики Беларусь
ГУ «Республиканский научно-практический центр
пульмонологии и фтизиатрии»

Актуальные вопросы респираторного здоровья

Материалы I Международного конгресса
специалистов СНГ
в области респираторного здоровья

(30–31 октября 2025, Минск)

Научное электронное издание

Минск
«Профессиональные издания»
2025