

КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ КРОВИ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИНДЕКСЫ КАК МАРКЕРЫ ИММУННЫХ ФЕНОТИПОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ

Ташметова Гулчехра Талиповна – PhD, ассистент кафедры пульмонологии с курсом клинической аллергологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников г. Ташкент, Узбекистан.

Аннотация.

Цель исследования: оценить показатели клеточного состава периферической крови и воспалительных индексов у пациентов с ХОБЛ для определения связи с иммунными фенотипами заболевания.

Материалы и методы. Обследованы 116 пациентов с диагностированной ХОБЛ (II–IV стадия). В контрольную группу вошли 30 здоровых добровольцев. Дополнительно определяли сывороточные уровни цитокинов (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-21, IFN- γ , TNF- α , TGF- β) с помощью ИФА.

Заключение. Выявлено, что у пациентов с Th1-фенотипом преобладают умеренные изменения воспалительных маркеров (ИСНЛ, ИСЛМ, ИЛГ), тогда как для Th17-фенотипа характерно резкое увеличение нейтрофильных показателей и снижение лимфоцитарного звена. Индексы ИСНМ, ИСНЛ и ИЛГ продемонстрировали диагностическую значимость в стратификации иммунных фенотипов ХОБЛ. Полученные данные подтверждают, что оценка клеточного состава крови может служить недорогим и доступным инструментом для оценки фенотипа воспаления и тяжести течения заболевания.

Ключевые слова: ХОБЛ, иммунные фенотипы, Th17, Th1, Th1/Th17, воспалительные индексы, нейтрофилы, лимфоциты.

Abstract.

Objective: To evaluate peripheral blood cell composition and inflammatory indices in patients with COPD in order to determine their association with immunological phenotypes of the disease.

Materials and Methods: A total of 116 patients diagnosed with COPD (stage II–IV) were examined. The control group consisted of 30 healthy volunteers. In addition, serum levels of cytokines (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-21, IFN- γ , TNF- α , TGF- β) were determined using ELISA.

Conclusion: It was found that patients with the Th1 phenotype predominantly exhibited moderate changes in inflammatory markers (NLR, LMR, SII), whereas the Th17 phenotype was characterized by a sharp increase in neutrophilic indices and a decrease in lymphocytic components. The indices NMR, NLR, and SII demonstrated diagnostic value in the stratification of COPD immunophenotypes. The obtained data confirm that the assessment of peripheral blood cell composition may serve as an inexpensive and accessible tool for evaluating inflammatory phenotype and disease severity.

Keywords: COPD, immunophenotypes, Th17, Th1, Th1/Th17, inflammatory indices, neutrophils, lymphocytes.

Annotatsiya.

Tadqiqot maqsadi: periferik qondagi hujayra tarkibi ko'rsatkichlari va yallig'lanish indekslarini baholash orqali bemorlarning immun fenotiplari bilan bog'liqligini aniqlash.

Materiallar va usullar. II–IV bosqichda tashxis qo'yilgan 116 nafar SO'OK bilan kasallangan bemorlar tekshirildi. Nazorat guruhiga 30 nafar sog'lom ko'ngilli kiritildi. Qo'shimcha ravishda, sitokinlarning (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-21, IFN- γ , TNF- α , TGF- β) serumdagi darajalari IFA (immunoferment tahlili) yordamida aniqlandi.

Xulosa. Th1-fenotipga ega bemorlarda yallig'lanish markerlarining (ISNL, ISLM, ILG) o'rtacha darajadagi o'zgarishlari kuzatildi, Th17-fenotip uchun esa neyrofillar ko'rsatkichlarining keskin oshishi va limfotsitlar darajasining pasayishi xos edi. ISNM, ISNL va ILG indekslari SO'OK immun fenotiplarini ajratishda diagnostik ahamiyatga ega ekanligi ko'rsatildi. Olingan natijalar qonning hujayra tarkibini baholash SO'OK yallig'lanish fenotipini va kasallik kechishining og'irlik darajasini aniqlashda arzon va qulay vosita bo'la olishini tasdiqlaydi.

Kalit so'zlar: SO'OK, immun fenotiplar, Th17, Th1, Th1/Th17, yallig'lanish indekslari, neyrofillar, limfotsitlar.

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) представляет собой гетерогенное заболевание, патогенез которого тесно связан с иммуновоспалительными нарушениями. Одним из направлений современной пульмонологии является выделение иммунных фенотипов ХОБЛ (Th1, Th1/Th17, Th17), что позволяет персонализировать лечение. Однако в клинической практике дорогостоящие иммунологические тесты недоступны. В данной работе предпринята попытка выявить соотношение иммунных фенотипов с параметрами клеточного состава периферической крови и рассчитать воспалительные индексы, отражающие тяжесть воспаления [3;4;6].

Одним из перспективных подходов в оценке иммунного статуса пациентов с ХОБЛ является анализ клеточного состава периферической крови и воспалительных индексов. Такие параметры, как уровень нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, а также соотношения NLR (нейтрофил-лимфоцит), PLR (тромбоцит-лимфоцит) и SIRI (системный индекс воспалительного ответа), демонстрируют корреляцию с тяжестью заболевания, выраженностью системного воспаления и степенью бронхиальной обструкции [3;4].

Иммунологическая фенотипизация на основе доступных лабораторных показателей позволяет проводить стратификацию пациентов, прогнозировать риск обострений и оптимизировать терапевтические стратегии.

Настоящее исследование направлено на анализ взаимосвязи между клеточным составом крови, воспалительными индексами и различными иммунными фенотипами у пациентов с ХОБЛ, с целью уточнения диагностической и прогностической значимости этих показателей.

Цель настоящего исследования — оценить показатели клеточного состава периферической крови и воспалительных индексов у пациентов с ХОБЛ для определения связи с иммунными фенотипами заболевания.

Материалы и методы. Обследованы 116 пациентов с диагностированной ХОБЛ (II–IV стадия), проходившие лечение в пульмонологических отделениях Ташкента. В контрольную группу вошли 30 здоровых добровольцев. У всех пациентов определяли общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, на основании чего рассчитывались следующие воспалительные индексы:

- ИСНМ — индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам;
- ИСНЛ — индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам;
- ИСЛМ — лимфоциты/моноциты;

- ИЛГ — лимфоциты/гранулоциты.

Дополнительно определяли сывороточные уровни цитокинов (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-21, IFN- γ , TNF- α , TGF- β) с помощью ИФА. Для стратификации пациентов по иммунному фенотипу применяли алгоритм на основе цитокинового профиля. Статистическая обработка включала методы непараметрического анализа (тесты Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса), ROC-анализ, расчёт AUC.

Результаты. Нами изучены аутоантитела у пациентов с ХОБЛ по фенотипам. На рисунке 1 представлена частота выявления аутоантител у пациентов с различными иммунными фенотипами ХОБЛ. Наиболее высокая частота выявления как легочных антител (94,1%), так и антинуклеарных антител (19,6%) отмечена у пациентов с Th17-фенотипом. Для Th1/Th17 характерно промежуточное значение (64,5% и 6,5% соответственно), в то время как у пациентов с Th1-фенотипом аутоантитела выявляются крайне редко. Эти данные подтверждают связь Th17-ответа с аутоиммунным компонентом воспаления при ХОБЛ.

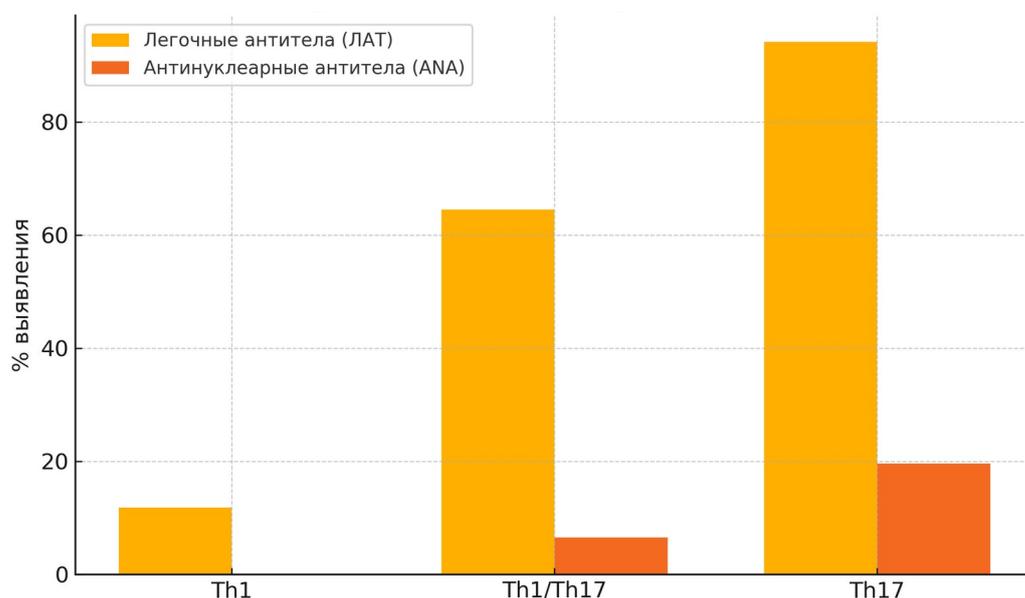


Рис. 1 Частота выявления аутоантител у пациентов с ХОБЛ в зависимости от иммунного фенотипа

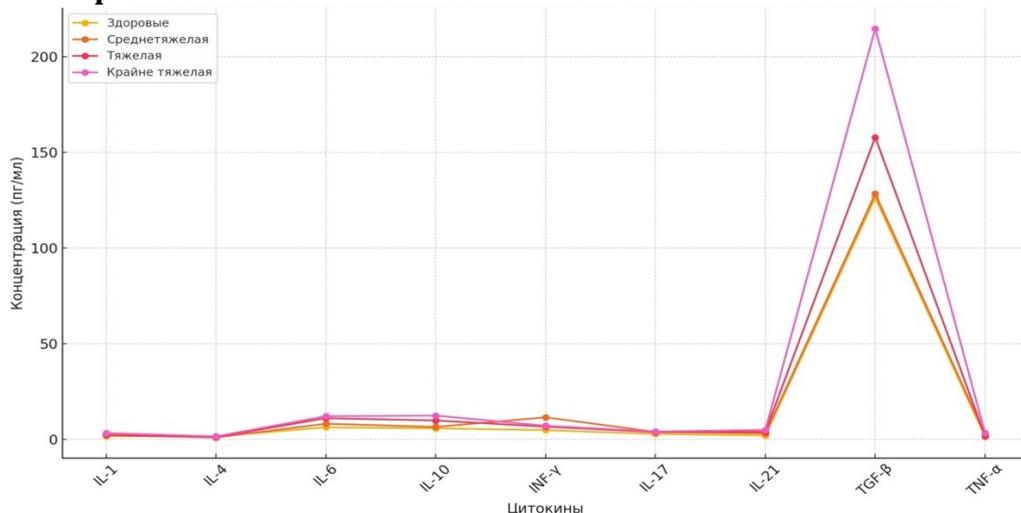


Рис. 2 Уровни цитокинов у здоровых лиц и пациентов с ХОБЛ разной степени тяжести.

На данном рисунке представлены средние значения концентраций ключевых цитокинов (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, INF- γ , IL-17, IL-21, TGF- β , TNF- α) в сыворотке крови у здоровых лиц (контрольная группа) и пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания: среднетяжёлая, тяжёлая и крайне тяжёлая формы. По оси X указаны исследуемые цитокины, по оси Y — их концентрация в пг/мл.

Наиболее заметные изменения включают:

- Значительное повышение **IL-1**, **IL-6**, **IL-10**, **IL-17**, **IL-21** и **TGF- β** с прогрессированием ХОБЛ.
- **TNF- α** имеет нестабильную динамику, но достигает пика при крайне тяжёлой форме.
- **INF- γ** резко повышается на средней стадии, а затем снижается.
- Уровень **IL-4** снижается на среднетяжёлой стадии и восстанавливается при крайней тяжести, что может свидетельствовать о компенсаторной активации Th2-пути.

Интересно было изучение воспалительных индексов у пациентов с различными иммунными фенотипами ХОБЛ. Пациенты с Th17-фенотипом демонстрировали выраженное повышение нейтрофильных показателей (медиана ИСНМ 36,6), снижение относительного и абсолютного количества лимфоцитов, а также снижение индекса ИЛГ (1,9). У пациентов с Th1/Th17 показатели занимали промежуточное положение (ИСНМ 14,2; ИСНЛ 1,8), в то время как Th1-фенотип характеризовался наименьшими значениями ИСНМ (8,7) и умеренным уровнем лимфоцитов. ROC-анализ показал наибольшую диагностическую точность ИСНМ ($AUC = 0,97$), далее следовали ИСНЛ ($AUC = 0,89$) и ИЛГ ($AUC = 0,83$).

В сравнительном графике воспалительных индексов (ИСЛМ, ИСНМ, ИСНЛ, ИЛГ) у пациентов с разными иммунными фенотипами ХОБЛ: Th1, Th1/Th17 и Th17, видно, что индексы резко возрастают при Th17-фенотипе, особенно ИСНМ и ИСНЛ, это подтверждает выраженность нейтрофильного воспаления и может служить **диагностическим маркером** этого варианта течения ХОБЛ.

- **ИСНМ** — индекс нейтрофилы/моноциты
- **ИСНЛ** — индекс нейтрофилы/лимфоциты
- **ИЛГ** — индекс лимфоциты/гранулоциты

Эти кривые показывают их **диагностическую ценность при распознавании Th17-фенотипа ХОБЛ**. Видно, что:

- **ИСНМ** демонстрирует наивысшую площадь под кривой (AUC), что указывает на высокую чувствительность и специфичность;
- **ИСНЛ** — также хорошо отделяет Th17;
- **ИЛГ** — сниженный показатель, обратный по направлению, но тоже информативен.

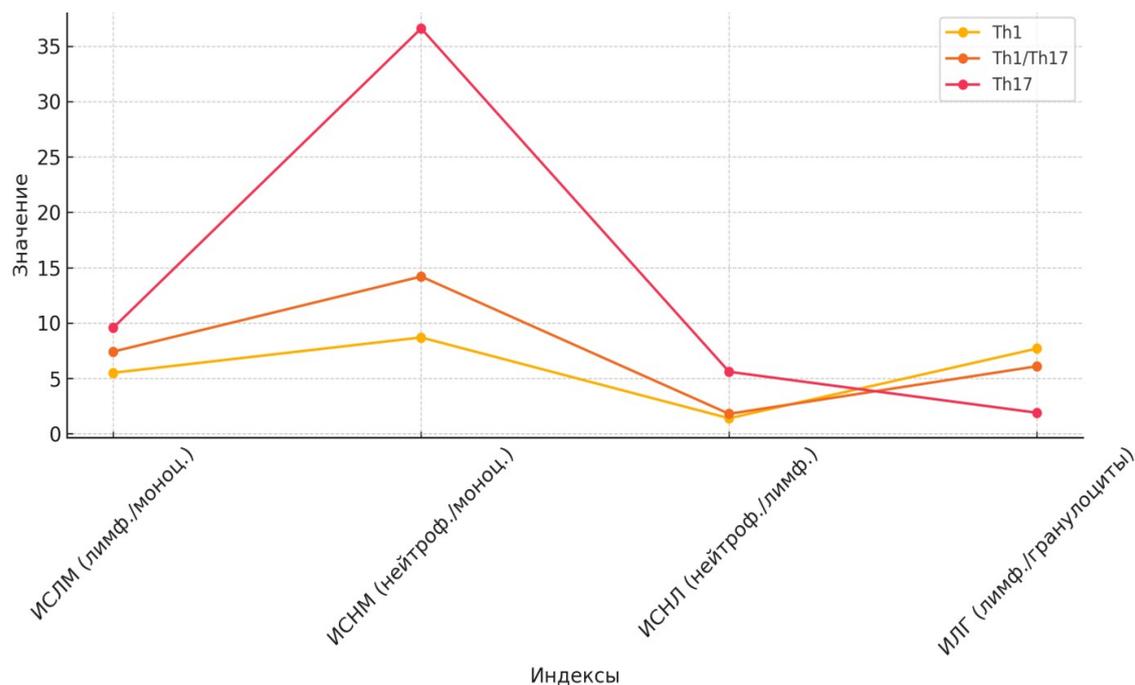


Рис. 3 Воспалительные индексы у пациентов с различными иммунными фенотипами ХОБЛ.

Рисунок демонстрирует:

- **Повышение ИСНМ и ИСНЛ у Th17-фенотипа, что отражает выраженное нейтрофильное воспаление.**
- **Снижение ИЛГ у Th17, указывающее на снижение лимфоцитарного звена.**
- **Наиболее сбалансированные показатели у Th1-фенотипа.**

Это говорит о том, что воспалительная активность усиливается с утяжелением клинического течения ХОБЛ, особенно в рамках Th17-опосредованного иммунного ответа.

Выводы. Анализ воспалительных индексов периферической крови позволяет с высокой точностью прогнозировать иммунный фенотип ХОБЛ. Индексы ИСНМ и ИСНЛ особенно информативны для выявления Th17-ассоциированного варианта заболевания, что может быть использовано при клинической стратификации и индивидуализации терапии.

Заключение. Иммуновоспалительный процесс при хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) характеризуется высокой гетерогенностью и требует персонализированного подхода к диагностике и лечению. В условиях ограниченного доступа к специализированным иммунологическим исследованиям, ключевое значение приобретает комплексная оценка клеточного состава крови и воспалительных индексов.

Результаты нашего исследования показали, что такие показатели, как соотношения нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов (ИСНЛ, ИСНМ, ИСЛМ), а также лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ), достоверно различаются между иммунными фенотипами (Th1, Th1/Th17, Th17) и могут служить надёжными суррогатными маркерами для их идентификации.

Таким образом, клеточные показатели крови и воспалительные индексы являются доступными, воспроизводимыми и информативными инструментами стратификации пациентов по иммунному фенотипу. Это особенно актуально в условиях, где проведение комплексной цитокиновой панели невозможно. Использование этих показателей в клинической практике открывает перспективы для ранней

диагностики, прогностической оценки и выбора направленной терапии у больных ХОБЛ. Кроме того, полученные данные подтверждают наличие взаимосвязи между уровнем аутоантител, клеточным составом периферической крови и воспалительными индексами у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ). Установлено, что у пациентов с Th17-фенотипом значительно чаще выявляются легочные и антинуклеарные аутоантитела, что указывает на участие аутоиммунного компонента в патогенезе воспаления. Этот фенотип также характеризуется выраженным нейтрофильным смещением в клеточной формуле крови (высокие уровни нейтрофилов, снижение лимфоцитов и моноцитов), что отражается в значительном повышении воспалительных индексов, таких как ИСНМ (нейтрофилы/моноциты), ИСНЛ (нейтрофилы/лимфоциты) и снижении ИЛГ (лимфоциты/гранулоциты).

Таким образом, аутоантитела, как и показатели клеточного состава крови, тесно связаны с изменениями воспалительных индексов и отражают тяжесть воспаления, характерного для Th17-опосредованного фенотипа. Это подтверждает, что совокупная оценка этих параметров может быть использована в качестве неинвазивного и доступного метода стратификации иммунных фенотипов ХОБЛ, а также для прогностической оценки течения заболевания.

Список литературы

1. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):16–27.
2. Saetta M, Turato G, Baraldo S, et al. Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(3):1016–1021.
3. Gorska K, Korzeniewska A, Maskey-Warzechowska M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in COPD: A marker of systemic inflammation. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1114:19–26.
4. Terzikhan N, Verhamme KMC, Hofman A, et al. Systemic biomarkers and the prediction of COPD. *Eur Respir J.* 2016;47(2):458–466.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: 2024 report.
6. Qodirova M.N., Xaitova D.A. Surunkali obstruktiv o'pka kasalligi: zamonaviy diagnostika yondashuvlari. *O'zbekiston tibbiyot jurnali.* 2023;(3):44–48.