

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОГРАММЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ С РАЗЛИЧНОЙ ЧАСТОТОЙ ОБОСТРЕНИЙ В ДИНАМИКЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Рябцева Т.В., Таганович А.Д.

*Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Беларусь*

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, связанное с развитием хронического воспаления с преобладанием нейтрофилов (нейтрофильное воспаление) или эозинофилов (эозинофильное воспаление) в ответ на действие патологических частиц. Частота обострений является одним из основных предикторов неблагоприятного течения ХОБЛ [1]. Пациенты с частыми обострениями (два и более в год) имеют: более быстрое снижение функции легких; более низкое качество жизни; повышенный риск госпитализаций и летальности. Идентификация пациентов с высоким риском повторных обострений позволит оптимизировать терапию для предотвращения развития обострения или снизить тяжесть течения обострений. Большинство исследований оценивают показатели гемограммы только при поступлении в стационар (в период обострения) или только в стабильном состоянии. При этом динамика клеточных показателей в процессе лечения может отражать эффективность терапии и риск последующих обострений, а сравнение пациентов с разной частотой обострений в отношении динамики абсолютных концентраций клеток крови на 14-е и 90-е сутки практически не проводилось, так как считается краткосрочной динамикой. Однако на наш взгляд именно изменения в данный временной период несет основную информацию по эффективности проведенного лечения и о вероятности наступления обострения после госпитализации.

Цель – проанализировать динамику изменений показателей гемограммы у пациентов с ХОБЛ с различной частотой обострений, оценить прогностическое значение данных показателей и информативность их динамических изменений в послегоспитальном периоде.

Материалы и методы. В исследование были включены 62 пациента (группа исследования) с установленным согласно критериям GOLD диагнозом ХОБЛ [1], находившихся на стационарном лечении в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2025-2026 гг. Группу контроля составили 30 практически здоровых добровольцев без признаков бронхолегочной патологии, сопоставимых по возрасту и полу. В зависимости от количества обострений за предшествующий год все пациенты с ХОБЛ были распределены на две группы: группа I (редкие обострения) - 1 обострение в год и менее; группа II (частые обострения) - 2 и более обострений в год. Подробная характеристика группы исследования приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов ХОБЛ в зависимости от количества обострений в анамнезе

Характеристика	I группа	II группа
Количество пациентов	24	38
Возраст, лет	67,5 [67,0; 67,0]	64,0 [59,0; 72,0]
мужчины	20 (83 %)	32 (84%)
женщины	4 (17 %)	6 (25%)
не курят	4 (17%)	5 (13 %)
курят	13 (54 %)	18 (47 %)
курили, но бросили	7 (29 %)	15 (39 %)
Госпитализация, дней	30 [28;28]	24 [20;37]
ОФВ-1, %	38,0 [28,0;58,0]	39 [35;47]
ФЖЕЛ, %	71,0 [58,0;83,0]	75 [67;89]
Индекс Тиффно	0,44 [0,44;0,44]	0,44 [0,39;0,54]
SpO ₂ (спокойное дыхание)	95 [95;95]	93 [92;95]
Применение системных ГКС	13 (54%)	26 (68%)

Наблюдение за пациентами (оценка показателей ОАК) осуществляли в день госпитализации (до начала терапии, «исх.»), через 14 дней от начала лечения и через 90 дней от начала лечения. Для оценки динамики рассчитывали разность показателей между исходной точкой и 14м днем ($\Delta(14д - \text{исх.})$), исходной точкой и 90м днем наблюдения ($\Delta(90д - \text{исх.})$), между 14м и 90м днем наблюдения ($\Delta(90д - 14д)$).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного пакета **Statistica 10.0** и GraphPad. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Тип распределения количественных признаков оценивали с помощью **критерия Шапиро–Уилка**. В связи с отклонением распределения большинства показателей от нормального, дальнейший анализ выполняли с применением **непараметрических методов** статистики. Описательная статистика количественных переменных представлена в виде **Me [Q₁; Q₃]**, где Me – медиана, [Q₁; Q₃] – межквартильный интервал (25-й и 75-й процентиля). Для сравнения двух независимых групп использовали **U-критерий Манна–Уитни**. Метод применяли при сравнении: группы пациентов с ХОБЛ vs контрольной группы; группы с редкими обострениями (I) vs группы с частыми обострениями (II). Для анализа динамики показателей внутри одной группы применяли **критерий Вилкоксона**. Диагностическую и прогностическую значимость показателей гемограммы оценивали с помощью **ROC-анализа**. Для каждого показателя: определяли **площадь под ROC-кривой** с 95% доверительным интервалом, вычисляли **чувствительность и специфичность**, рассчитывали **оптимальную точку отсечения** по максимальному индексу Юдена (Youden index = Sensitivity + Specificity – 1). В таблицы, представленные ниже, включены результаты только статистически значимых изменений и статистически значимых прогностических моделей.

Результаты и их обсуждение. В ходе проспективного наблюдения сравнительный анализ показателей общего анализа крови у пациентов с ХОБЛ с редкими (группа I) и частыми (группа II) обострениями статистически значимые различия между группами были выявлены для изменения концентрации лейкоцитов с 14 до 90 дня наблюдения ($\Delta(90\text{д} - 14\text{д})$), концентрации нейтрофилов на 90 сутки наблюдения, относительного значения лимфоцитов на 90 сутки наблюдения, изменения абсолютной концентрации моноцитов с 14 до 90 дня наблюдения ($\Delta(90\text{д} - 14\text{д})$), изменения относительного числа эозинофилов с начала наблюдения до 14 дня госпитализации ($\Delta(14\text{д} - \text{исх})$) (таблица 2).

На 90-й день абсолютное число нейтрофилов было выше в группе I – $6,36 [4,20; 8,69] \times 10^9/\text{л}$, тогда как в группе II этот показатель составил $4,17 [3,55; 5,29] \times 10^9/\text{л}$. При этом относительное содержание лимфоцитов на 90-й день в группе I составило $21,60 [15,48; 26,98] \%$, а в группе II – $30,27 [22,95; 33,35] \%$. Мы видим разнонаправленные изменения в группах с разной частотой обострений. Для группы с редкими обострениями характерно преобладание концентрации нейтрофилов, а для группы с частыми обострениями – превалирует содержание лимфоцитов. Снижение абсолютного числа нейтрофилов и общего количества лейкоцитов у пациентов в группе с частыми обострениями может свидетельствовать о затухании нейтрофильного воспаления (неспецифического) и указывать на переключение иммунного ответа в сторону специфического [2]. Следует отметить, что, по всей видимости, речь идет не о полном переключении иммунного ответа с одного на другой тип, а о наложении адаптивных механизмов на сохраняющийся активный врожденный иммунный ответ.

Таблица 2 – Показатели общего анализа крови и их изменения у пациентов с ХОБЛ, которые статистически значимо отличались в группах с частыми и с редкими обострениями

Показатели	Период наблюдения	I группа (n=24) Обострений $\leq 1/\text{год}$	II группа (n=39) Обострений $\geq 2/\text{год}$
Нейтрофилы, $1 \times 10^9/\text{л}$	90	6,36 [4,20;8,69]	4,17 [3,55;5,29]
Лимфоциты, %	90	21,60 [15,48;26,98]	30,27 [22,95;33,35]
Лейкоциты, $1 \times 10^9/\text{л}$	Δ (90д - 14д)	+ 0,21 [– 2,68; +2,71]	– 4,14 [– 9,31;+0,54]
Моноциты, $1 \times 10^9/\text{л}$	Δ (90д - 14д)	+0,09 [– 0,06;0,35]	– 0,16 [– 0,30;– 0,03]
Эозинофилы, %	Δ (14д - исх)	+0,50 [– 0,20;+1,33]	– 0,20 [– 1,77;+0,78]
СОЭ, мм/ч	Δ (90д - исх)	+7,00 [+3,00;+15,50]	– 5,00 [– 13,00;+3,00]
	Δ (90д - 14д)	+12,00 [+4,00;+19,00]	– 1,00 [– 10,00;+7,00]

Результаты ROC-анализа свидетельствуют, что относительная концентрация лимфоцитов и абсолютная концентрация нейтрофилов, измеренная на 90-е сутки от начала последнего обострения может быть использована в качестве прогностического критерия вероятности развития большого количества обострений в последующее время (табл.3), если относительное содержание лимфоцитов превышает 29,25% (AUC = 0,765 (95% ДИ 0,582–0,947), чувствительность 59%, специфичность 92%), а абсолютная концентрация нейтрофилов при этом менее $5,91 \times 10^9/\text{л}$ (AUC = 0,718 (95% ДИ 0,514–0,922), чувствительность 88%, специфичность 58%).

Анализ динамики показателей концентрации с 14-го дня госпитализации до 90-го дня наблюдения может отражать эффективность терапии. В данном исследовании группа пациентов с частыми обострениями характеризуется статистически значимым снижением концентрации лейкоцитов (Δ (90д - 14д) = – 4,14 [– 9,31; +0,54] $1 \times 10^9/\text{л}$) и моноцитов (Δ (90д - 14д) = – 0,16 [– 0,30; – 0,03] $1 \times 10^9/\text{л}$). В группе пациентов с редкими обострениями наблюдается повышение или состояние без изменений в концентрации данных клеток в крови пациентов. Выявленная разнонаправленная динамика лейкоцитов и моноцитов между группами, вероятно, отражает различия в эффективности противовоспалительной терапии, в частности, применение системных глюкокортикостероидов. Из таблицы 1 видно, что в группе пациентов I 54% пациентов принимали сГКС, а в группе II – 68%. Таким образом, выявленная динамика с 14-х по 90-е сутки у пациентов с частыми обострениями (группа II) свидетельствует о регрессии

нейтрофильно-моноцитарного воспаления, что согласуется с более интенсивным лечением (применением сГКС) данной группы пациентов (таблица 3).

Таблица 3 – Значения AUC для различных прогностических моделей (ROC-анализ, $p \leq 0,05$)

Показатели	Период наблюдения	AUC	95% ДИ	Чув-ть	Спец-ть	Порог. значение
Нейтрофилы, $1 \times 10^9/\text{л}$	90	0,718	0,514-0,922	88	58	$< 5,91$
Лимфоциты, %	90	0,765	0,582-0,947	59	92	$> 29,25$
Лейкоциты, $1 \times 10^9/\text{л}$	Δ (90д - 14д)	0,770	0,605-0,935	74	75	$< -1,33$
Моноциты, $1 \times 10^9/\text{л}$	Δ (90д - 14д)	0,789	0,623-0,955	71	83	$< -0,07$
Эозинофилы, %	Δ (14д - исх)	0,663	0,524-0,801	68	68	$< 0,21$
СОЭ, мм/ч	90	0,792	0,623-0,955	65	83	$< 29,5$
	Δ (90д - исх)	0,853	0,718-0,988	65	92	$< 0,5$
	Δ (90д - 14д)	0,774	0,596-0,953	77	75	$< 7,5$

Концентрация эозинофилов в крови пациентов на сегодняшний день рассматривается как один из критериев для прогнозирования типа воспаления (эозинофильное) и эффективности лечения глюкокортикостероидами. Результаты данного исследования свидетельствуют, что следует учитывать динамику концентрации эозинофилов на 14й день от начала госпитализации. Изменение относительного количества эозинофилов в данный период составило в группе I $+0,50[-0,20;+1,33]\%$, в группе II динамика была отрицательная $-0,20[-1,77;+0,78]\%$, т.е. происходило снижение концентрации эозинофилов по сравнению с исходными значениями. Медиана ($1,29 [0,40;3,12]\%$) относительного содержания эозинофилов в группе с редкими обострениями была в 2 раза ниже, чем в группе с частыми обострениями, где медиана составила $2,12 [0,93;3,39]\%$. Данные различия были статистически не значимыми, однако могут указывать на то, что у пациентов с редкими обострениями преобладает другой тип воспаления. Модель, основанная на оценке динамики эозинофилов на 14е сутки от начала госпитализации, показала прогностическую способность с $AUC = 0,663$ (95% ДИ $0,524-0,801$), чувствительностью 68%, специфичностью 68%, порог $< 0,205\%$. Снижение эозинофилов более чем на 0,205% через 14 дней с высокой долей вероятности говорит о том склонности пациента к частым обострениям.

Наибольшая прогностическая ценность с максимальными значениями AUC характерна для СОЭ на 90-е сутки (0,792 (95% ДИ 0,623–0,955)) и для её динамики с момента госпитализации до 90 суток наблюдения (AUC = 0,853 (95% ДИ 0,718–0,988)) и с 14-х до 90 суток наблюдения (AUC = 0,774 (95% ДИ 0,596–0,953)). Согласно проведенному анализу, пациенты с частыми обострениями ХОБЛ характеризуются значением СОЭ <29,5 мм/ч на 90-е сутки наблюдения. Для них специфичным по сравнению с пациентами с редкими обострениями является снижение СОЭ на 90-е сутки более чем на 7,5 мм/ч по сравнению с 14-ю днем наблюдения и более чем на 0,5 мм/ч по сравнению с исходными значениями (во время обострения).

Выводы. Уровень нейтрофилов в крови пациентов на 90-е сутки от начала лечения обострения менее $5,91 \times 10^9/\text{л}$, а концентрация лимфоцитов в крови более 29,25% могут рассматриваться как предикторы высокой вероятности развития обострений в будущем. Динамика лейкоцитарных показателей и СОЭ обладает хорошей прогностической способностью в отношении идентификации пациентов, склонных к развитию частых обострений.

Пациенты с частыми обострениями ХОБЛ (группа II) характеризовались более благоприятной динамикой лейкоцитарных показателей (снижение лейкоцитов и нейтрофилов, повышение относительного количества лимфоцитов) и регрессом СОЭ, в то время как у пациентов с редкими обострениями (группа I) большинство этих параметров либо оставались стабильными, либо демонстрировали отрицательную динамику. Данные результаты свидетельствуют в первую очередь о разном течении воспалительного ответа у пациентов с различным анамнезом по обострениям ХОБЛ, а также о более интенсивном лечении (с применением сГКС) в группе пациентов с частыми обострениями, что приводит к соответствующей динамике и свидетельствует об эффективности проводимой терапии. Следующим шагом необходимо выделить предикторы, во-первых, для применения сГКС, а во-вторых – найти лабораторные маркеры эффективности данной терапии в обеих группах пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2024 Report. – URL: <https://www.goldcopd.org> (date of access: 16.11.2023).
2. Immune cell regulatory networks in chronic obstructive pulmonary disease: mechanistic analysis from innate to adaptive immunity / H. Li, W. Yingqi, D. Hongxia [et al.] // Front. Immunol. – 2025. – Vol. 10. – P. 1-10.
3. Highman, A. The relevance of eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease: inflammation, microbiome, and clinical outcomes / A. Highman, A. Beech, D. Singh // J. Leukocyte biology. – 2024. – V. 116, № 5. – P. 927-946.