

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ХАРАКТЕРА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К БЕТАМЕТАЗОНУ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Суяров А.А., Киреев В.В., Хатамов Х.М., Очилов С.И. *
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
Ташкентский государственный медицинский университет*

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади. Астмада иммунологик параметрлари ва бетаметазонга сезувчанлик хусусиятини ўрганиш.

Материаллар ва усуллар. Касалликнинг III ва IV босқичлари бўлган астма билан оғриган 40 бемор (улардан 17 нафари еркаклар) текширилди. Беморлар CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD95 лимфоцитлар даражасини аниқлаш, шу жумладан, даволаш олдин иммунологик мақомини ўтди. Глюкокортикоидларга сезгирликни аниқлаш учун оригинал патентланган техника ёрдамида амалга оширилди.

Хулосалар: 1. Бошқа даражаларга нисбатан сезгирлиги паст бўлганларда лейкоцитлар ва лимфоцитларнинг мутлақ индексининг пасайиши кузатилади.

2. CD3% паст ва жуда паст сезувчанлик даражаларида жуда юқори сезувчанликка нисбатан сезиларли пасайиши кузатилади.

3. Қолган градацияларга нисбатан сезгирлиги паст бўлганларда (сез-гирлиги паст бўлганлар бундан мустасно) CD4 ва CD16 нинг нисбий ва мутлақ қийматлари ва CD3+нинг мутлақ қиймати сезиларли даражада пасаяди.

4. Ўртача сезгир беморларда CD23% жуда юқори ва жуда паст сезгир беморларга нисбатан пасайиши кузатилади.

Калим сўзлар: бронхиал астма, глюкокортикоид сезгирлиги, бетаметазон, иммунологик параметрлар.

Бронхиальная астма (БА) представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. Глюкокортикостероиды, в частности бетаметазон, являются краеугольным камнем терапии БА, однако их эффективность может варьироваться в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов. Изучение взаимосвязи между иммунологическими показателями и чувствительностью к бетаметазону представляет собой важную задачу для персонализации лечения БА. По данным ряда авторов [3], частота резистентности к глюкокортикоидам (ГК), при бронхиальной астме (БА) достигает 30%. Но остается неизвестной частота резистентности к конкретному препарату. Положение усугубляется тем, что до не-

SUMMARY

Objective. To study immunological parameters and the pattern of sensitivity to betamethasone in patients with bronchial asthma (BA).

Materials and methods. A total of 40 patients with BA (including 17 men) with stage III and IV disease were examined. The patients underwent an immunological status before treatment, including the determination of CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD95 lymphocyte levels. The determination of sensitivity to glucocorticoids was carried out using an original patented technique for determining sensitivity to glucocorticoids.

Conclusions: 1. There is a decrease in leukocytes and the absolute index of lymphocytes in those with low sensitivity relative to other grades.

2. There is a significant decrease in CD3% levels of low and very low sensitivity compared to very high sensitivity.

3. There is a significant decrease in the relative and absolute values of CD4 and CD16 and the absolute value of CD3, + in those with low sensitivity compared with the rest of the gradations (except for those with low sensitivity).

4. A decrease in CD23 (%) was noted in moderately sensitive patients compared with very high- and very low-sensitive patients.

Keywords: bronchial asthma, glucocorticoid sensitivity, betamethasone, immunological parameters.

давнего времени не существовало надежных методик определения чувствительности к глюкокортикоидам. Разработанные с начала 80-х годов прошлого века и до настоящего времени методики оказались трудоемкими, требуют большого числа реагентов и сложного лабораторного оборудования, не имеют степени градации чувствительности/резистентности, и привязаны лишь к одному ГК, чаще всего к дексаметазону (преднизолону), а также связаны с одним заболеванием. Настоящее исследование направлено на оценку влияния ряда иммунологических параметров на клинический ответ к терапии бетаметазоном у пациентов с БА [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение иммунологических показателей и ха-

рактера чувствительности к бетаметазону при БА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 40 больных БА (из них 17 мужчин) с III и IV степенями заболевания. Средний возраст составил $32,43 \pm 3,36$ лет, средняя продолжительность заболевания – $8,16 \pm 3,26$ лет. Диагноз БА устанавливался согласно классификации GINA (2025). Пациентам проводился до лечения иммунный статус, включая определение уровня лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD95.

Определение чувствительности к глюкокортикоидам осуществлялось с помощью оригинальной запатентованной методики определения чувствительности к глюкокортикоидам (гидрокортизону, преднизолону, метилпреднизолону, дексаметазону, триамцинолону, бетаметазону). У пациента забирают 1 мл венозной крови независимо от приема пищи в стерильную гепаринизированную центрифужную пробирку. После центрифугирования в течение 10 мин при 1500 об/мин выделяют лимфоциты по методу Воум на 76% фиколе и подсчитывают количество лимфоцитов в камере Горяева под микроскопом при увеличении 250 (ок.5, об.50). Затем в пробирку добавляют при помощи мерной пипетки 500 мкл взвеси лимфоцитов и добавляют, с использованием отдельной мерной пипетки, по 100 мкл раствора глюкокортикоидов. С учетом биоэквивалентности глюкокортикоидов, стандартные ампулированные растворы глюкокортикоидов разводят: дексаметазон (1 мл) разводят физиологическим раствором в количестве 26,6 мл стерильного физиологического раствора (0,9% раствор хлорида натрия), триамцинолон (кеналог), урбазон (солно-медрол, метилпреднизолон) в 4 мл стерильного физиологического раствора, преднизолон, а бетаметазон в 22 мл раствора соответственно. Эти растворы стабильны в течение месяца при хранении в стерильных условиях в темноте в холодильнике при температуре 8 °С. Полученную смесь инкубируют в термостате при температуре 37 °С в течение 1 часа, затем окрашивают трипановым синим и фиксируют глутаральдегидом, после чего проводят подсчет оставшихся лимфоцитов в камере Горяева под микроскопом. Если количество лимфоцитов уменьшалось на 1-20% то результат чувствительности оценивают, как очень низко чувствительный, 21-40% как низко чувствительный, 41-60% - как чувствительный, 61-80% как высоко чувствительный, свыше 80% очень высоко чувствительный.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием t-критерия Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа при уровне значимости $p < 0.05$ с использованием пакета программ «Statistica 12.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные приведены в таблице. Из данных таблицы выявляется достоверное снижение числа лейкоцитов у низко чувствительных к бетаметазону пациентов в сравнении с другими градациями.

Обнаруживается достоверное снижение абсолютного показателя лимфоцитов у низкочувствительных пациентов по сравнению с другими градациями чувствительности. Обнаружено достоверное снижение лимфоцитов у среднечувствительных пациентов по сравнению с очень высокочувствительными. Выявлено достоверное снижение уровня CD3 % низко и очень низкочувствительных по сравнению с очень высокочувствительными. Абсолютный показатель CD3 оказывался достоверно сниженным у низко чувствительных по сравнению с остальными градациями (за исключением низкочувствительных).

Сходная картина наблюдается в отношении относительных и абсолютных показателей CD4 и CD16. Выявлено снижение уровня CD23 у среднечувствительных пациентов по сравнению с очень высоко- и очень низкочувствительными пациентами.

Бетаметазон – это мощный глюкокортикостероид, который часто используется в лечении БА, обычно в виде ингаляционных ГКС. Чувствительность к бетаметазону – это индивидуальная особенность организма, определяющая, насколько сильно и быстро человек реагирует на этот препарат. Различия в клеточных иммунологических показателях при БА, зависящие от чувствительности к бетаметазону, отражают индивидуальные особенности иммунной системы пациента [1,4,6]. Эти различия обусловлены вариабельностью в количестве и активности различных иммунных клеток, а также их чувствительностью к действию препарата. Раскрытие иммунологических механизмов позволит понимать глюкокортикоидорезистентность, а как следствие - более точно подбирать терапию, прогнозировать ее эффективность и разрабатывать персонализированные подходы к лечению. Это открывает путь к более целенаправленной и эффективной борьбе с БА. У людей с высокой чувствительностью к этому препарату часто наблюдается более выраженное снижение воспалительных процессов, что может быть связано с более активной реакцией на кортикостероиды. В таких случаях уровень противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-10, может быть повышен, в то время как уровень провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, снижен. С другой стороны, у людей с низкой чувствительностью к бетаметазону может наблюдаться менее выраженный иммунный ответ. В таких случаях уровень провоспалительных цитокинов может оставаться высоким, что указывает на недостаточную эффективность лечения. Это может быть связано с различиями в метаболизме препарата, а также с генетическими факторами, влияющими на рецепторы кортикостероидов [2,3,7,9].

До настоящего времени иммунологические механизмы ГКС-резистентности изучены недостаточно, ввиду отсутствия эффективных методик определения чувствительности к ГК, включая бетаметазон. Впервые с помощью разработанной методики были получены данные о характере чувствительности и

выявлены иммунологические различия у пациентов с БА в зависимости от характера чувствительности. Знание механизмов ГРК к бетаметазону важно ввиду минимального влияния препарата на углеводный и липидный обмены, и как следствие – меньшее число

развития побочных эффектов при его использовании. Хотя обычно бетаметазон используется в виде ИГКС, в странах Европейского Союза его иногда используют перорально, в редких случаях – парентерально.

Иммунологические показатели в зависимости от характера чувствительности к бетаметазону при БА

№	показатель	очень высоко (n=25)	высоко (n=5)	средне (n=2)	низко (n=3)	очень низко (n=3)	контрольная группа(n=20)
1	лейкоцит	5741,67±356,56	5775±938,42	4300±100	3300±0*	4000±351,19	6787,75±162
2	лимфоцит	31,17±1,31	30,5±4,05	32,5±3,5	31,5±1,5	32,0±2,0	30,1±1,1
3	лимфоцит.абс	1824,29±145,0	1705,75±285,64	1394±118	1039,5±49,5*	1272±87,43	2043±147
4	CD3,%	43,42±1,78	41,75±2,46	40,0±2,0	38,0±0*	37,67±1,67**	57,5±1,6
5	CD3.абс	769±66,73	701,5±103,43	560,0±75,0	395±19*	481,67±51,90**	1189±89
6	CD4,%	23,12±1,75	20,0±0,82	24,0±4,0	18,0±0*	19,0±1,0	36,2±1,03
7	CD4, абс	396,21±35,13	339,75±56,47	329,5±27,5	187,0±9,0*	243±28,16**	752±61
8	CD8,%	18,17±1,36	16,5±2,99	17,0±7,0	18,0±2,0	15,33±2,90	22,4±1,2
9	CD8, абс	304,67±23,48	280,25±55,49	245,5±117,5	188±30*	198,67±44,85**	475±42
10	CD4/CD8	1,37±0,09	1,37±0,30	1,8±1,0	1,0±0,1	1,33±0,26	1,56±0,01
11	CD16,%	15,17±1,18	17,25±3,20	19,5±9,5	12,0±2,0	14,0±2,31	11,9±0,8
12	CD16,абс	259,71±24,02	313,75±113,80	283±155	125,5±26,5*	182,0±41,28	286±27
13	CD20,%	19,67±0,86	21,75±1,75	16,0±6,0	29,0±9,0	18,67±0,67	22,3±0,6
14	CD20,абс	352,04±35,61	362±47,50	230,5±102,5	306,0±108,0	238,33±23,82**	449±37
15	CD 23, %	15,79±0,81	12,25±1,93	11,0±1,0¥	17,0±1,0	15,67±0,88	16,83±0,43
16	CD 25,%	16,37±1,25	18,0±3,83	17,0±5,0	11,0±1,0*	14,33±1,67	20,1±0,7
18	CD95,%	14,21±0,82	15,0±1,29	17,0±3,0	15,0±5,0	17,0±2,31	28,0±1,1

Примечание: *-достоверность между очень высоко и низко чувствительными пациентами.

** -достоверность между очень высоко и очень низко чувствительными пациентами.

¥ -достоверность между средне и очень высоко чувствительными и между средне и низко чувствительными пациентами.

Однако следует заметить, что существует определенная взаимосвязь между уровнем клеточных иммунологических показателей и уровнем цитокинов, и при этом не всегда выявляется прямая или обратная корреляция между уровнем цитокинов и клеточными показателями [12,13,14].

Следует отметить, что при БА на чувствительность к бетаметазону оказывают влияние: микробиом дыхательных путей, состав окружающей среды и продолжительность экспозиции аллергенов, наличия сопутствующих заболеваний, стадии заболевания и его фенотип [5,16].

Таким образом, характер чувствительности к бетаметазону оказывает существенное влияние на иммунологические показатели, определяя выраженность противовоспалительного эффекта и степень иммуносупрессии. Индивидуальный подход к дозировке и мониторингу иммунного статуса становится ключевым для оптимизации терапии и минимизации рисков. Дальнейшие исследования помогут точнее прогнозировать ответ на препарат и персонализировать лечение.

ВЫВОДЫ:

1. Выявляется снижение лейкоцитов и абсолютного показателя лимфоцитов у низкочувствительных

относительно других градаций.

2. Обнаружено достоверное снижение уровня CD3 (%) у низко- и очень низкочувствительных пациентов по сравнению с очень высокочувствительными.

3. Выявляется достоверное снижение относительного и абсолютного показателей CD4 и CD16 и абсолютного показателя CD3+ у низкочувствительных по сравнению с остальными градациями (кроме низкочувствительных).

4. Наблюдается снижение CD23, % у среднечувствительных пациентов по сравнению с очень высокочувствительными и очень низкочувствительными пациентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова, Е. В., Тихонов В. И. Чувствительность к бетаметазону и ее связь с воспалительными маркерами у больных бронхиальной астмой // Иммунология и аллергология 2022-13(1)- 10-18.
2. Зайцева, Л.А., Климов Р. В. Иммунные механизмы, влияющие на терапевтическую эффективность бетаметазона при бронхиальной астме // Журнал аллергологии и клинической иммунологии 2023. 15(2), 44-51.

3. Иванов А. П., Петрова, Н. В. Иммунологические аспекты бронхиальной астмы: роль кортикостероидов // Журнал аллергологии и иммунологии, 2021. -12(3), 45-52.
 4. Коваленко О. И., Федорова Л. Г. Влияние кортикостероидов на иммунные показатели у пациентов с бронхиальной астмой // Медицинский вестник. - 2022. -10(4)
 5. Курбачева О.М., Исакова И.И. Бронхиальная астма и климат. Лучшие регионы для проживания // Астма и аллергия • 1/2015 С.1-5.
 6. Лебедев С. А., Васильева М. Ю. Кортикостероиды и их влияние на иммунный ответ при бронхиальной астме // Журнал клинической аллергологии 2020. -9(2), 50-58.
 7. Морозова Т. С., Лебедев Д. А. Иммунный ответ и эффективность лечения бетаметазоном у пациентов с бронхиальной астмой // Астма и аллергия, 2019.-8(1), С.22-30.
 8. Павлова И.Н., Соловьев, А.В. «Иммунологические изменения при длительном применении бетаметазона у пациентов с бронхиальной астмой. // Астма и аллергия: современный взгляд 2021.-11(3), С.27-34.
 9. Семенова Т. И., Орлов А. Н. Кортикостероиды и их влияние на клеточный иммунитет у пациентов с бронхиальной астмой // Астма и аллергия: исследования и практика 2021- 9(4), С.19-27.
 10. Сидорова Е. А., Кузнецов И. В. Чувствительность к бетаметазону у пациентов с бронхиальной астмой: клинические и иммунологические корреляции // Российский журнал аллергологии 2020. -15(2), С.78-85.
 11. Смирнова А.В., Григорьев П.Н. Иммунологические предикторы чувствительности к бетаметазону у больных бронхиальной астмой // Аллергология и клиническая иммунология 2023.-14(1) С.15-22.
 12. Фролова Н.Д., Белов М.С. Роль Th17-лимфоцитов в формировании резистентности к бетаметазону при бронхиальной астме // Пульмонология, 2022. 32(5), С.65-72.
 13. Ali A. H., Abo-Zeid G., Galal I., Ahmed A. S., Ami M. M. Role of CD8+ T Cells in Bronchial Asthma: A CaseControl. Study //Aswan University Medical Journal, volume 5.- No.1. March 2025 (136-143)
 14. Bryant N., Muehling L.M. T-cell responses in asthma exacerbations // Ann Allergy Asthma Immunol 129 (2022) P.709–718.
 15. Kelly G., Idubor O. I., Binney S., Schramm P. J., Mirabelli M. C., Hsu J. The impact of climate change on asthma and allergicimmunologic disease //Curr Allergy Asthma Rep. 2023 August ; 23(8): P.453–461. doi:10.1007/s11882-023-01093-y.
 16. Reis, J.S.d.; Costa, R.L.; Silva, F.D.S.; de Souza, E.D.F.; Cortes, T.R.; Coelho, R.H.; Velasco, S.R.M.; Neves, D.J.D.; Sousa Filho, J.F.; Barreto, C.E.C. et al. Predicting Asthma Hospitalizations from Climate and Air Pollution Data: A Machine Learning-Based Approach // Climate 2025, 13, 23. <https://doi.org/10.3390/cli13020023>.
-