

УДК 616-074:616-053

DOI 10.24412/2312-2935-2025-3-190-203

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ ПРИ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

А.С. Пушкин^{1,2}, У.Р. Сагинбаев^{1,2}, О.М. Кузьминов³, Н.А. Рагозин⁴, А.А. Медзиновская⁵

¹СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

³ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

⁴ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж

⁵АНО НИМЦ «Геронтология», г. Москва

Введение. В настоящее время в стратегии терапии пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) включены генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), направленные против ключевых патогенетических факторов воспаления дыхательных путей. К одним из наиболее важных участников развития ТБА среди клеток крови относят эозинофилы и нейтрофилы, снижение которых является одним из маркеров эффективности ГИБП. Однако показано, что некоторые ГИБП могут влиять на количество моноцитов и другие характеристики гемопоэза. Учитывая особенности течения заболевания и коморбидный фон пациентов старших возрастных групп, изучение возрастных особенностей гематологических индексов в зависимости от выбранной тактики терапии и в разрезе фенотипов ТБА актуальным направлением современных исследований.

Цель исследования: изучить возрастные особенности гематологических индексов при лечении ТБА с применением ГИБП.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное клиническое исследование, включившее 664 пациентов с диагнозом J45 «Астма», проходивших лечение в Экспертном центре по профилю «Пульмонология», учрежденном на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница №2» в 2024 году. Исследование выполнено в два этапа: 1-й - сравнение гематологических индексов пациентов с ТБА, получающих базисную терапию, и пациентов, получающих в дополнение к базисной терапии один из ГИБП; 2-й - изучение возрастных особенностей гематологических индексов у пациентов с ТБА, получавших ГИБП, в разрезе двух фенотипов заболевания: аллергический и неаллергический. Статистическую обработку проводили с применением пакета прикладных программ SPSS Statistics 20.0.

Результаты. В группе, получавших ГИБП, обнаружены более низкие значения количества всех популяций клеток крови, со снижением относительного количества эозинофилов ($p=0,00652$). У лиц пожилого возраста также снижалось количество указанных клеток, но без специфического снижения эозинофилов ($p=0,0601$). Как среди пациентов с аллергическим, так и неаллергическим фенотипом ТБА обнаружено статистически значимое повышение количества нейтрофилов с возрастом.

Обсуждение. Снижение относительного количества эозинофилов при лечении ГИБП связано со специфическим действием препаратов, отсутствие указанной закономерности среди пожилых людей может быть связано с возрастной нейроиммуноэндокринной десинхронизацией. Возрастное увеличение количества нейтрофилов вероятно, обусловлено развитием инфламейджинга у данной когорты пациентов, что требует дальнейших исследований.

Заключение. В группе пациентов, получавших ГИБП, выявлены более низкое количество всех рассмотренных популяций клеток крови, со снижением относительного количества эозинофилов (что не было характерно для лиц старшей возрастной группы). Как среди пациентов с аллергическим, так и неаллергическим фенотипом ТБА обнаружено повышение количества нейтрофилов с возрастом.

Ключевые слова: ГИБП, бронхиальная астма, гематологические индексы, пожилой возраст, фенотип, биологическая терапия.

AGE-RELATED FEATURES OF HEMATOLOGICAL INDICES IN THE TREATMENT OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA WITH GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICS

A.S. Pushkin^{1,2}, U.R. Saginbaev^{1,2}, O.M. Kuzminov³, N.A. Ragozin⁴, A.A. Medzinovskaya⁵

¹St. Petersburg City Multidisciplinary Hospital No. 2, St. Petersburg

²I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg

³Belgorod state national research University, Belgorod

⁴Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko» Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh

⁵Research Medical Centre «GERONTOLOGY», Moscow

Introduction. Currently, genetically engineered biological drugs (GEBDs) directed against key pathogenetic factors of airway inflammation are included in the treatment strategies for patients with severe bronchial asthma (SBA). One of the most important participants in the development of SBA among blood cells include eosinophils and neutrophils, the decrease of which is one of the markers of the effectiveness of GEBD. However, some GEBDs have been shown to affect monocyte counts and other hematopoietic characteristics. Considering the peculiarities of the course of the disease and the comorbid background of patients of older age groups, the study of age-related characteristics of hematological indices, depending on the chosen therapy tactics and in the context of SBA phenotypes, is an urgent area of modern research.

Purpose of the study: to study the age characteristics of hematological indices in the treatment of SBA with GEBD.

Materials and methods. A single-center prospective clinical study was conducted, which included 664 patients diagnosed with Asthma J45 who were treated at the Pulmonology Expert Center, established on the basis of the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution City Multidisciplinary Hospital No. 2 in 2024. The study was performed in two stages: 1st - comparison of hematological indices of patients with SBA receiving basic therapy and patients receiving one of GEBD in addition to basic therapy; 2nd - study of age-related characteristics of hematological indices in patients with SBA who received GEBD, in the context of two disease phenotypes: allergic and non-allergic. Statistical processing was performed using the SPSS Statistics 20.0 application package.

Results. The GEBD group showed lower counts of all blood cell populations, with a decrease in the relative eosinophil count ($p=0,00652$). In the elderly, the number of these cells also decreased, but

without a specific decrease in eosinophils ($p=0,0601$). Among both patients with allergic and non-allergic SBA phenotype, a statistically significant increase in neutrophil count with age was found.

Discussion. The decrease in the relative number of eosinophils in the treatment of GEBD is associated with the specific effect of drugs, the absence of this pattern among the elderly may be associated with age-related neuroimmunoendocrine desynchronization. The age-related increase in neutrophils is probably due to the development of inflamaging in this cohort of patients, which requires further studies.

Conclusion. In the group of patients receiving GEBD, a lower number of all considered blood cell populations was detected, with a decrease in the relative number of eosinophils (which was not typical for people of the older age group). An increase in neutrophil count with age was found among both patients with allergic and non-allergic SBA phenotype.

Keywords: GEBT, bronchial asthma, hematological indices, advanced age, phenotype, biologic therapy.

Актуальность. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, астма остается серьёзным хроническим неинфекционным заболеванием, снижающим качество жизни и часто приводящим к инвалидизации населения разных возрастов. Наибольший негативный вклад в состояние здоровья популяции вносит тяжелая бронхиальная астма (ТБА), характеризующаяся частым неконтролируемым течением и резистентностью ко многим препаратам базисной терапии [1].

Патогенез ТБА имеет сложный механизм, основанный на воспалительных и аллергических реакциях и включающий взаимодействие различных популяций клеток иммунной системы, эпителия респираторного тракта. В данном «ансамбле» клеточного сигналинга участвует множество медиаторов, мембранных молекул и компонентов внутриклеточных сигнальных путей. К одним из наиболее важных участников развития ТБА среди клеток крови относят эозинофилы и нейтрофилы, снижение которых является одним из маркеров эффективности ГИБП [2]. Однако показано, что некоторые ГИБП могут влиять на количество моноцитов и другие ростки гемопоэза [3].

Изменения клеточного состава крови могут быть сопряжены с рядом патологических состояний (анемия, тромбоз, гемофилия, иммунодефицитные состояния), часто встречающихся у людей старшей возрастной группы. Стоит отметить, что ГИБП достаточно часто назначаются и лицам старше 60 лет. Так, по нашим данным, основанным на регистре Экспертного центра по профилю «Пульмонология» (ПЦ), учрежденного на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница №2», только в 2024 году каждый пятый пациент, получавший ГИБП, относился к когорте старше трудоспособного возраста. Между тем, исследований,

посвященных изучению эффективности и безопасности ГИБП у пожилых пациентов, недостаточно. При этом, большинство имеющихся клинических исследований основано на малой выборке, что обуславливает недостаточную статистическую мощность [4]. Кроме того, необходимо учитывать, что старение сопровождается развитием специфического хронического вялотекущего воспаления – инфламейджинга. Инфламейджинг характеризуется развитием SASP-фенотипа (senescence-associated secretory phenotype – секреторный фенотип, ассоциированный со старением) с повышением таких биологически активных веществ, как IL-1b, IL-6, IL-8, TGFb, фактор некроза опухоли (TNF), матриксные металлопротеиназы 3 (MMP) [5]. SASP-фенотип может существенно влиять на течение ТБА, эффективность и безопасность ГИБП.

Одним из наиболее информативных и одновременно широко доступных лабораторных методов являются гематологические индексы. В ряде исследований установлено, что многие гематологические индексы могут использоваться в качестве предикторов различных заболеваний, их исходов, а также эффективности терапии. Так, в работе Соколова Д.А. и соавт. описывается возможность применения расчетных показателей ОНЛ (отношение нейтрофилов к лимфоцитам) и ОТЛ (отношение тромбоцитов к лимфоцитам) в целях прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений [6]. В патогенез ТБА вовлечено большинство клеток крови, что требует более детального изучения гематологических индексов в разрезе разных возрастных групп.

Цель исследования: изучить возрастные особенности гематологических индексов при лечении ТБА с применением ГИБП.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное клиническое исследование, включившее 664 пациентов с диагнозом J45 «Астма» (по Международной классификации болезней 10 пересмотра), проходивших лечение в ПЦ в период с 01.01.2024 по 31.12.2024. Исследование выполнено в два этапа. На первом этапе проводилось сравнение гематологических индексов пациентов с ТБА, получающих базисную терапию (5 ступень терапии по GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention Initiative of Asthma – Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы), включающая средние или высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов совместно с длительно действующими бета-2-агонистами и/или антагонисты лейкотриеновых рецепторов, и/или длительно действующие антихолинергические средства, и/или системные глюкокортикостероиды - контрольная группа), и пациентов, получающих в дополнение к

базисной терапии один из ГИБП (бенрализумаб, дупилумаб, меполизумаб или омализумаб – основная группа) в течение последних трех и более месяцев. Сравнительный анализ осуществляли как в целом по госпитализированным пациентам (независимо от возраста), так и среди пациентов старших возрастных групп (60 лет и старше). Основные характеристики пациентов первого этапа исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов первого этапа исследования

	<i>контрольная группа</i>		<i>основная группа</i>	
	<i>всего</i>	<i>60 лет и старше</i>	<i>всего</i>	<i>60 лет и старше</i>
Количество пациентов, чел.	187	59	477	187
Медианный возраст, годы	48 (38;63)	68 (63;72)	53 (42;65)	68 (63;72)
Половой состав (женщины/мужчины), %	63,1/36,9	72,9/27,1	62,1/37,9	65,6/34,4

На втором этапе исследования изучались возрастные особенности гематологических индексов у пациентов с ТБА, получавших ГИБП, в разрезе двух фенотипов заболевания: аллергический (АФ) и неаллергический (НФ). Кластеризация пациентов проведена по следующим возрастным группам (классификация возрастов по ВОЗ): молодой (18-44 года), средний (45-59 лет), пожилой (60-74 года) и старческий (75-89 лет). Основные характеристики пациентов второго этапа исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика групп, принимающих ГИБТ, в разрезе фенотипов

	<i>АФ</i>					<i>НФ</i>				
	<i>всего</i>	<i>18-44 года</i>	<i>45-59 лет</i>	<i>60-74 года</i>	<i>75-89 лет</i>	<i>всего</i>	<i>18-44 года</i>	<i>45-59 лет</i>	<i>60-74 года</i>	<i>75-89 лет</i>
Количество пациентов, чел.	377	117	121	123	16	100	27	26	35	12
Медианный возраст, годы	52	33	52	66	78	56	38	52	66	80
Половой состав (женщины/мужчины), %	64,7/35,3	56,4/43,6	66,9/33,1	66,7/33,3	68,8/31,2	52/48	47/53	55,4/44,6	54,2/45,8	65/35

Критерии включения: а) для контрольной группы: наличие диагноза J45 «Астма» (тяжелая форма), отсутствие сопутствующих острых заболеваний, онкологических или хронических заболеваний в стадии декомпенсации, возраст с 18 до 89 лет, назначение базисной терапии; б) для основной группы: наличие диагноза J45 «Астма» (тяжелая форма), отсутствие сопутствующих острых заболеваний, онкологических или хронических заболеваний в стадии декомпенсации, возраст с 18 до 89 лет, назначение базисной терапии совместно с ГИБП, прием ГИБП в течение трех и более месяцев.

Критерии исключения (для контрольной и основной групп): наличие острых заболеваний, онкологических или хронических заболеваний в стадии декомпенсации, возраст младше 18 или старше 89 лет.

Для исследования бралась кровь методом венепункции из кубитальной вены в специальные вакуумные пробирки. Забор биологического материала проводился полностью в соответствии с требованиями ведения преаналитического этапа гематологического исследования. Анализ проводился на автоматическом гематологическом анализаторе Cell-DynRuby (Abbott, США). Для сравниваемых совокупностей были рассчитаны средние значения следующих показателей: WBC (общее количество лейкоцитов), NEU (количество нейтрофилов), LYM (количество лимфоцитов), MON (количество моноцитов), EOS (количество эозинофилов), BAS (количество базофилов), RBC (количество эритроцитов), HGB (уровень гемоглобина), HCT (гематокрит), MCV (средний объем эритроцитов), MCH (содержание гемоглобина в эритроцитах), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах), RDW (ширина распределения эритроцитов по объему), PLT (количество тромбоцитов), MPV (средний объем тромбоцитов), PDW (ширина распределения тромбоцитов по объему) и PCT (гематокрит).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением пакета прикладных программ SPSS Statistics 20.0. Для каждого массива данных производился расчет параметров описательной статистики: средняя арифметическая, стандартная ошибка, стандартное отклонение, медиана, мода, дисперсия выборки, эксцесс, асимметричность, интервал, минимум, максимум, сумма, уровень надежности. Массивы данных были оценены по наличию и степени выраженности выбросов. Характер распределения полученных результатов оценивали с использованием критерия Шапиро — Уилка. Принимая во внимание правило «трех сигм», критерий Шапиро-Уилка, значения асимметричности и эксцесса, был выявлен ненормальный характер распределения выборки. На данном основании при

дальнейшем анализе применялись непараметрические методы статистической обработки: при сравнении двух независимых выборок – U-критерий Манна-Уитни, при сравнении более двух независимых групп – H-критерий Крускала-Уоллеса.

Результаты и обсуждение. Сравнительная оценка гематологических индексов среди групп пациентов с ТБА в зависимости от тактики проводимой терапии представлена в таблице 3. Как видно из таблицы в основной группе наблюдаются статистически значимые более низкие абсолютные количественные показатели по всем популяциям клеток крови. Кроме того, в основной группе обнаружено значимо более низкое значение относительного количества эозинофилов, что связано со специфическим действием ГИБП (биомаркером эффективности ГИБП является снижение количества эозинофильных гранулоцитов).

Таблица 3

Гематологические индексы у пациентов с ТБА в зависимости от тактики проводимой терапии

Аналит	Единицы измерения	Референсные значения	Контрольная группа			Основная группа			p
			Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	
BAS	*10⁹/л	0,000-0,065	0,096	0,065	0,123	0,070	0,048	0,103	<0,00001
BAS%	%	0,00-1,00	1,099	0,753	1,442	1,021	0,684	1,362	0,25428
EOS	*10⁹/л	0,002-0,300	0,299	0,080	0,670	0,151	0,008	0,479	0,00214
EOS%	%	1,00-5,00	3,43	0,95	8,63	1,99	0,12	7,15	0,00652
HCT	%	36-42	40.90	38.30	43.60	39.40	35.00	42.00	0,0318
HGB	г/л	120-150	135	127	147	136	128	146	0,56192
LYM	*10⁹/л	1,2-3,0	2,34	1,82	2,83	1,93	1,61	2,32	<0,00001
LYM%	%	19,0-37,0	27,3	21,8	33,7	27,5	23,0	34,1	0,4593
MCH	пг	24-34	29.20	28.30	30.70	29.80	28.60	30.90	0,684
MCHC	г/дл	300-380	335.00	329.00	348.00	335.00	329.00	341.00	0,761
MCV	фл	75-95	87.10	83.60	89.40	88.10	85.40	90.80	0,075
MON	*10⁹/л	0,09-0,6	0,656	0,557	0,799	0,556	0,45	0,696	<0,00001
MON%	%	3,0-11,0	7,8	6,5	8,9	7,9	6,6	9,6	0,4413
MPV	фл	7,4-10,4	7,57	6,69	8,51	7,37	6,68	8,09	0,131
NEU	*10⁹/л	2-5,5	4,78	3,66	6,45	3,86	3,08	5,24	<0,00001
NEU%	%	48,0-78,0	57,5	50,0	66,2	57,9	50,7	64,5	0,98404
PCT	%	0,15-0,4	0,214	0,184	0,24	0,188	0,164	0,213	<0,00001
PDW	фл	10-20	19,8	19,2	20,6	19,7	19,1	20,4	0,50286
PLT	*10⁹/л	180-400	277	236	326	252	215	290	<0,00001
RBC	*10¹²/л	3,9-4,7	4,77	3,66	6,45	3,90	3,08	5,24	0,02202
RDW-CV	%	11,5-16,5	12.60	11.60	13.80	12.10	11.00	13.20	0,107
WBC	*10⁹/л	4,00-9,00	8,41	7,14	10,38	6,94	5,83	8,61	<0,00001

Примечание: Полужирным шрифтом выделены аналиты со статистически значимыми различиями.

Стоит отметить, что обнаруженная вариабельность медианных значений гематологических индексов находится в пределах референсных диапазонов. Более того, отдельные показатели (BAS, MON), значения которых превышали референсный предел в контрольной группе, в основной группе не превышали норму.

Таблица 4

Гематологические индексы у пациентов с ТБА старше 60 лет в зависимости от тактики проводимой терапии

Аналит	Единицы измерения	Референсные значения	Контрольная группа			Основная группа			p
			Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	
BAS	*10⁹/л	0,000-0,065	0,085	0,058	0,121	0,066	0,044	0,097	0,00132
BAS%	%	0,00-1,00	1,029	0,694	1,389	0,942	0,635	1,295	0,3125
EOS	*10⁹/л	0,002-0,300	0,212	0,039	0,534	0,08	0,004	0,359	0,0164
EOS%	%	1,00-5,00	2,063	0,267	7,543	1,127	0,046	4,887	0,0601
HCT	%	36-42	40	38	43	39	37	43	0,329
HGB	г/л	120-150	133	128	139	135	127	144	0,64552
LYM	*10⁹/л	1,2-3,0	2,39	1,67	2,83	1,93	1,62	2,33	0,01208
LYM%	%	19,0-37,0	26,019	19,844	31,925	27,487	22,703	35,535	0,08544
MCH	пг	24-34	29	28	30	29	28	30	0,4901
MCHC	г/дл	300-380	334	329	349	334	328	340	0,739
MCV	фл	75-95	88	83	91	88	85	91	0,449
MON	*10⁹/л	0,09-0,6	0,676	0,568	0,791	0,563	0,479	0,725	0,00112
MON%	%	3,0-11,0	8,028	6,535	8,805	7,855	6,653	9,757	0,40654
MPV	фл	7,4-10,4	7,4	6,5	7,9	7,2	6,6	7,9	0,67
NEU	*10⁹/л	2-5,5	4,98	3,98	7,23	3,91	3,07	5,36	0,0018
NEU%	%	48,0-78,0	58,1	52,5	71,3	57,9	51,1	64,8	0,4777
PCT	%	0,15-0,4	0,203	0,172	0,237	0,181	0,16	0,206	0,00096
PDW	фл	10-20	20	19	21	20	19	20	0,72634
PLT	*10⁹/л	180-400	273	241	311	249	215	285	0,00328
RBC	*10 ¹² /л	3,9-4,7	4,71	4,51	5,04	4,64	4,35	4,91	0,051
RDW-CV	%	11,5-16,5	12,50	11,78	13,85	12,20	11,30	13,30	0,3048
WBC	*10⁹/л	4,00-9,00	8,29	7,52	10,35	6,89	5,87	8,71	<0,00001

Примечание: Полужирным шрифтом выделены аналиты со статистически значимыми различиями.

Аналогичные закономерности были обнаружены между контрольной и основной группами среди лиц старше 60 лет (таблица 4). Однако относительное количество эозинофилов в основной группе не имело статистически значимых различий, что может свидетельствовать о возможном влиянии SASP-фенотипа на эффективность действия ГИБП среди лиц старшей возрастной группы. Например, показано участие таких цитокинов, как IL-

4 и IL-13 (основных мишеней действия дупилумаба) при развитии SASP-фенотипа [7]. Кроме того, не было выявлено значимых различий по показателям эритроидного роста.

На дальнейшем этапе исследования основная группа рассматривалась в разрезе двух фенотипов ТБА. В когорте пациентов с аллергическим фенотипом ТБА наблюдалось снижение с возрастом следующих гематологических индексов: BAS%, BAS и EOS (таблица 5). В то же время, как абсолютное, так и относительное количество нейтрофилов повышалось, что может быть связано с развитием неспецифических возраст-ассоциированных воспалительных процессов (инфламейджинг).

Таблица 5

Возрастные особенности гематологических индексов у пациентов с аллергическим
 фенотипом ТБА

Аналит	Возрастные группы	18-44 года	45-59 лет	60-74 лет	75-89 лет	Н-критерий	p
	Единицы измерения	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)		
BAS%	%	1,15 (0,84;1,45)	0,96 (0,65;1,31)	0,95 (0,66;1,30)	0,96 (0,57;1,32)	10,542	0,014
BAS	*10 ⁹ /л	0,078 (0,056;0,104)	0,066 (0,048;0,104)	0,065 (0,047;0,097)	0,069 (0,053;0,091)	4,973	0,174
EOS%	%	4,28 (1,23;8,45)	1,90 (0,08;6,65)	1,35 (0,09;5,46)	0,98 (0,09;2,40)	18,040	<0,0001
EOS	*10 ⁹ /л	0,269 (0,086;0,625)	0,12 (0,005;0,514)	0,103 (0,006;0,426)	0,088 (0,014;0,166)	14,750	0,002
LYM%	%	28,38 (24,08;33,6)	26,84 (22,46;33,15)	26,93 (22,65;35,16)	25,03 (19,20;40,51)	1,463	0,691
LYM	*10 ⁹ /л	1,94 (1,57;2,32)	1,93 (1,7;2,35)	1,91 (1,605;2,31)	2,095 (1,553;2,728)	1,223	0,747
MON%	%	8,12 (7,05;9,80)	7,76 (6,14;9,07)	7,97 (6,83;9,56)	7,83 (6,15;9,46)	6,621	0,085
MON	*10 ⁹ /л	0,558 (0,462;0,697)	0,541 (0,445;0,666)	0,573 (0,476;0,716)	0,576 (0,535;0,793)	4,901	0,179
NEU%	%	56,93 (49,87;61,58)	59,43 (53,37;65,93)	58,64 (51,08;65,00)	62,51 (56,97;71,64)	10,383	0,016
NEU	*10 ⁹ /л	3,66 (2,99;4,82)	4,23 (3,33;5,62)	3,9 (3,05;5,22)	4,80 (4,17;6,37)	12,075	0,007
PLT	*10 ⁹ /л	247 (215;276)	265 (219;324)	255 (214;283)	248 (239;322)	4,977	0,173
RBC	*10 ¹² /л	4,73 (4,41;5,02)	4,66 (4,39;5,00)	4,69 (4,40;4,94)	4,49 (4,35;4,78)	5,121	0,163
WBC	*10 ⁹ /л	6,74 (5,54;8,26)	7,33 (6,168;8,9)	6,85 (5,83;8,39)	7,87 (6,73;9,54)	7,733	0,052

Примечание: Полужирным шрифтом выделены аналиты со статистически значимыми различиями.

В когорте пациентов с неаллергическим фенотипом ТБА были обнаружены следующие статистически значимые возрастные изменения гематологических индексов: снижение BAS% и RBC, повышение NEU (таблица 6).

Таблица 6

Возрастные особенности гематологических индексов у пациентов с неаллергическим фенотипом ТБА

Аналит	Возрастные группы	18-44 года	45-59 лет	60-74 лет	75-89 лет	Н-критерий	p
	Единицы измерения	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)		
BAS%	%	1,15 (0,91;1,54)	1,07 (0,87;1,37)	1,14 (0,71;1,29)	0,62 (0,35;1,08)	8,065	0,045
BAS	*10 ⁹ /л	0,081 (0,050;0,103)	0,078 (0,054;0,104)	0,071 (0,041;0,095)	0,066 (0,024;0,97)	1,584	0,663
EOS%	%	3,67 (0,09;6,79)	2,31 (0,21;6,26)	0,66 (0,04;4,53)	0,73 (0,02;2,11)	4,995	0,172
EOS	*10 ⁹ /л	0,209 (0,005;0,565)	0,112 (0,014;0,430)	0,041 (0,003;0,26)	0,05 (0,002;0,261)	4,288	0,232
LYM%	%	26,76 (22,89;35,40)	29,86 (24,77;36,98)	28,94 (25,24;36,03)	21,73 (16,86;30,51)	7,299	0,063
LYM	*10 ⁹ /л	1,87 (1,47;2,13)	1,82 (1,67;2,25)	1,96 (1,73;2,33)	1,93 (1,69;2,18)	2,983	0,394
MON%	%	7,64 (6,13;8,91)	8,45 (6,89;9,67)	7,75 (6,18;10,86)	7,17 (5,53;9,96)	2,615	0,455
MON	*10 ⁹ /л	0,439 (0,407;0,603)	0,557 (0,502;0,631)	0,551 (0,439;0,674)	0,627 (0,489;0,826)	6,128	0,106
NEU%	%	54,97 (45,78;65,47)	55,11 (48,96;64,20)	55,26 (48,31;59,48)	64,53 (54,72;66,94)	6,515	0,089
NEU	*10⁹/л	3,39 (2,35;4,84)	3,47 (2,71;4,90)	3,52 (2,64;4,41)	5,51 (3,77;7,57)	8,468	0,037
PLT	*10 ⁹ /л	257 (221;282)	259 (216;300)	242 (216;279)	248 (226;268)	1,585	0,663
RBC	*10¹²/л	4,92 (4,57;5,10)	4,71 (4,29;5,07)	4,67 (4,24;4,99)	4,19 (4,06;4,61)	10,650	0,014
WBC	*10 ⁹ /л	6,67 (5,24;7,97)	6,33 (5,15;8,39)	6,43 (5,84;8,13)	8,88 (7,15;11,00)	6,644	0,084

Примечание: Полужирным шрифтом выделены аналиты со статистически значимыми различиями.

Бронхиальная астма – гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся схожей клинической картиной, но разнородным сложным патогенезом. Данная группа подразделяется на отдельные нозологии в зависимости от преобладания определенных патологических процессов (аллергического и неаллергического генеза) [8]. Разработанный современный подход лечения указанной группы заболеваний дыхательной системы моноклональными антителами направлен на различные уровни патологического процесса, включая сигнальные молекулы и рецепторный аппарат клеток. В целом, воздействие ГИБП

сопровождается существенным снижением воспалительных процессов, включая альтерацию и рекрутирование иммунных клеток. Лечение пациентов с применением ГИБП характеризуется нормализацией количественных показателей клеток крови. Специфичность действия ГИБП отражается в статистически значимом снижении относительного количества эозинофилов [9]. Однако указанная особенность не была характерна для лиц старшей возрастной группы, что требует дальнейших исследований в динамике и в разрезе отдельных представителей ГИБП у людей пожилого и старческого возраста с ТБА.

В целом, возраст-ассоциированные изменения клеточного состава крови наблюдались как среди пациентов с аллергическим, так и неаллергическим фенотипом. Общей характерной закономерностью явилось статистически значимое увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов. Нейтрофилы отвечают за неспецифическую иммунную защиту организма, увеличение которых в циркулирующей крови свидетельствует о воспалительных процессах [5]. Следовательно, у возрастных пациентов наблюдается провоспалительный фон, что соответствует современной геронтологической теории возрастного вялотекущего воспаления – инфламейджинга. Назначение таргетной терапии снижало количество нейтрофильных гранулоцитов у лиц старше 60 лет. На дальнейшем этапе исследования предполагается изучение особенностей гематологических индексов в динамике и в разрезе конкретных представителей ГИБП.

Заключение. Таким образом, гематологические индексы при ТБА характеризуются возрастными особенностями как в зависимости от выбранной тактики терапии заболевания, так и в разрезе фенотипов астмы. В группе пациентов, получавших ГИБП, были выявлены значимые более низкие значения количественных показателей всех рассмотренных популяций клеток крови, специфическое воздействие ГИБП отражалось в снижении относительного количества эозинофилов. Однако среди лиц старшей возрастной группы не было обнаружено снижение EOS% при лечении с применением ГИБП. Как среди пациентов с аллергическим, так и неаллергическим фенотипом ТБА обнаружено статистически значимое повышение количества нейтрофилов с возрастом.

Список литературы

1. Ding B, Chen S, Rapsomaniki E. et al. Burden of Uncontrolled Severe Asthma With and Without Elevated Type-2 Inflammatory Biomarkers. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024;12(4):970-982. doi: 10.1016/j.jaip.2023.12.021.

2. Bleecker ER, Panettieri RA Jr, Lugogo NL. et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Type 2 Asthma with and without Elevated Blood Neutrophils. *J Immunol Res.* 2023;2023:9943584. doi: 10.1155/2023/9943584
3. LaMarche NM, Hegde S, Park MD. et al. An IL-4 signalling axis in bone marrow drives pro-tumorigenic myelopoiesis. *Nature.* 2024;625(7993):166-174. doi: 10.1038/s41586-023-06797-9
4. Mir-Ihara P, Narvaez-Fernandez E, Domínguez-Ortega J et al. Safety of biological therapy in elderly patients with severe asthma. *J Asthma.* 2022;59(11):2218-2222. doi: 10.1080/02770903.2021.2010747
5. Rodichkina V, Kvetnoy I, Polyakova V. et al. Inflammaging of Female Reproductive System: A Molecular Landscape. *Curr Aging Sci.* 2021;14(1):10-18. doi: 10.2174/1874609813666200929112624.
6. Quoc QL, Cao TBT, Moon JY. et al. Contribution of monocyte and macrophage extracellular traps to neutrophilic airway inflammation in severe asthma. *Allergol Int.* 2024;73(1):81-93. doi: 10.1016/j.alit.2023.06.004.
7. Kemeny A, Horvath S, Szebenyi J. et al. TRPA1 ion channel activation context-dependently regulates gene expression in normal and psoriatic human skin. *Br J Pharmacol.* 2025. doi: 10.1111/bph.70153.
8. Denton E, Price DB, Tran TN et al. Cluster Analysis of Inflammatory Biomarker Expression in the International Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(7):2680-2688.e7. doi:10.1016/j.jaip.2021.02.059
9. Figueiredo RG, Pinheiro GP, Arata V. et al. Impact of frailty in elderly patients with moderate to severe asthma. *PLoS One.* 2022;17(7):e0270921. doi: 10.1371/journal.pone.0270921.

References

1. Ding B, Chen S, Rapsomaniki E. et al. Burden of Uncontrolled Severe Asthma With and Without Elevated Type-2 Inflammatory Biomarkers. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(4):970-982. doi: 10.1016/j.jaip.2023.12.021.
2. Bleecker ER, Panettieri RA Jr, Lugogo NL. et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Type 2 Asthma with and without Elevated Blood Neutrophils. *J Immunol Res.* 2023;2023:9943584. doi: 10.1155/2023/9943584.
3. LaMarche NM, Hegde S, Park MD. et al. An IL-4 signalling axis in bone marrow drives pro-tumorigenic myelopoiesis. *Nature.* 2024;625(7993):166-174. doi: 10.1038/s41586-023-06797-9

4. Mir-Ihara P, Narvaez-Fernandez E, Domínguez-Ortega J et al. Safety of biological therapy in elderly patients with severe asthma. *J Asthma*. 2022;59(11):2218-2222. doi: 10.1080/02770903.2021.2010747
5. Rodichkina V, Kvetnoy I, Polyakova V. et al. Inflammaging of Female Reproductive System: A Molecular Landscape. *Curr Aging Sci*. 2021;14(1):10-18. doi: 10.2174/1874609813666200929112624.
6. Quoc QL, Cao TBT, Moon JY. et al. Contribution of monocyte and macrophage extracellular traps to neutrophilic airway inflammation in severe asthma. *Allergol Int*. 2024;73(1):81-93. doi: 10.1016/j.alit.2023.06.004.
7. Kemeny A, Horvath S, Szebenyi J. et al. TRPA1 ion channel activation context-dependently regulates gene expression in normal and psoriatic human skin. *Br J Pharmacol*. 2025. doi: 10.1111/bph.70153.
8. Denton E, Price DB, Tran TN et al. Cluster Analysis of Inflammatory Biomarker Expression in the International Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2680-2688.e7. doi:10.1016/j.jaip.2021.02.059
9. Figueiredo RG, Pinheiro GP, Arata V. et al. Impact of frailty in elderly patients with moderate to severe asthma. *PLoSOne*. 2022;17(7):e0270921. doi: 10.1371/journal.pone.0270921.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Пушкин Александр Сергеевич – доктор биологических наук, доцент, заведующий отделом экстренных исследований КДЛ, СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, e-mail: pushkin-doc@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2875-9521; SPIN-код: 8934-2696

Сагинбаев Урал Ринатович – кандидат биологических наук, заведующий отделом иммунологических исследований КДЛ, СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, e-mail: ural-spb-sag@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9709-1882; SPIN-код: 3818-2006

Кузьминов Олег Михайлович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: kuzminov@bsuedu.ru, ORCID: 0000-0002-3994-4223; SPIN-код: 1862-4720

Рагозин Никита Алексеевич - студент, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10, e-mail: ragozin_nik@inbox.ru

Медзиновская Александра Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология» (АНО НИМЦ «Геронтология»), 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 116, стр. 1, оф. 321; e-mail: medz.consult@gmail.com, ORCID: 0009-0009-0790-6263

Information about authors

Pushkin Aleksandr Sergeevich - Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Emergency Research of the clinical and diagnostic laboratory, St. Petersburg City Multidisciplinary Hospital No. 2, 194354, St. Petersburg, Uchebnyi av., 5; Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a course in molecular medicine, I.P. Pavlov First St.Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy, 6-8, e-mail: pushkindoc@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2875-9521; SPIN-code: 8934-2696

Saginbaev Ural Rinatovich – Ph.D., Head of the Department of Immunological Research of the clinical and diagnostic laboratory, St. Petersburg City Multidisciplinary Hospital No. 2, 194354, St. Petersburg, Uchebnyi av., 5; Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a course in molecular medicine, I.P. Pavlov First St.Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy, 6-8, e-mail: ural-spb-sag@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9709-1882; SPIN-code: 3818-2006

Kuzminov Oleg Mihajlovich - Doctor of medicine, Professor Department of propaedeutics of internal diseases and clinical information technologies, Belgorod state national research University, 308015, Belgorod, 85 Pobedy str., e-mail: kuzminov@bsuedu.ru, ORCID: 0000-0002-3994-4223; SPIN-code: 1862-4720

Ragozin Nikita Alekseevich - student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.N. Burdenko Voronezh State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia, e-mail: ragozin_nik@inbox.ru

Medzinovskaya Aleksandra Aleksandrovna - Candidate of medical Sciences, researcher in Research Medical Centre «GERONTOLOGY», 125371, Moscow, Volokolamskoe highway, 116, b.1, of. 321; e-mail: medz.consult@gmail.com, ORCID: 0009-0009-0790-6263

Статья получена: 01.06.2025 г.

Принята к публикации: 25.09.2025 г.