

УДК 612.112.91:616.211/.232-022-052

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС НЕЙТРОФИЛОВ У ПАЦИЕНТОВ  
С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ИНФЕКЦИЯМИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

**Сорокина А. А.**

**Научный руководитель: преподаватель В. В. Железко**

**Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
г. Гомель, Республика Беларусь**

**Введение**

В последние годы при рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей (РИВДП) значительное внимание уделяется нарушениям факторов врожденного звена иммунитета, а именно нейтрофильным гранулоцитам (НГ) [1].

Имеющиеся данные о характере изменений параметров функциональной активности НГ противоречивы. Так рядом авторов установлено, что в период обострения процесса РИВДП отмечается нарушение дегрануляции и фагоцитоза, тогда как в период ремиссии — активация спонтанного НСТ-теста и снижение индекса стимуляции фагоцитов частицами латекса [2]. Имеются также литературные данные как о повышении базальной и снижении стимулированной активности нейтрофилов, так и об отсутствии значимых изменений со стороны функциональной активности НГ у пациентов в период обострения респираторных инфекций [3].

В 2004 г. группой немецких ученых была открыта ещё одна форма реализации НГ своей функциональной активности — образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs) [4]. NETs представляют собой сетеподобные структуры, в состав которых входят ДНК, гистоны, различные белки и ферменты гранул, такие как эластаза и миелопероксидаза и др. Существуют два основных пути экстррузии ловушек нейтрофилами: «суицидальный» и «витальный». Механизм «суицидального» нетоза развивается в течение 2–3 ч и является кислород-зависимым, при этом хроматин деконденсируется и мобилизуется, распадается ядерная оболочка, содержимое ядра смешивается с содержимым гранул НГ и наступает лизис клетки. Механизм «витального» нетоза является кислород-независимым и реализуется гораздо быстрее — от 5 до 60 мин. Ядерная мембрана лизируется, хроматин деконденсируется и мобилизуется, но хоть плазматическая мембрана разрывается, позволяя выпускать NETs, она не исчезает. Клетка сохраняет свою жизнеспособность [5]. Рядом авторов образование внеклеточных ловушек НГ расценивается как один из биологических механизмов, используемых нейтрофилами в защите от патогенов. В то же время существуют данные о роли NETs как фактора утяжеляющего течение инфекций респираторного тракта и способствующего развитию осложнений [6].

Таким образом, отсутствие интегральных данных о характере изменений параметров функциональной активности нейтрофилов при РИВДП, обусловило интерес к изучению данной патологии.

**Цель**

Оценить параметры функциональной активности НГ при РИВДП.

**Материал и методы исследования**

Обследовали 51 пациента с РИВДП в период обострения в возрасте от 1 до 17 лет.

В качестве материала для исследования использовали взвесь лейкоцитов ( $5 \times 10^6$  клеток/мл), полученную из периферической гепаринизированной крови (10 ЕД/мл).

Продукцию нейтрофилами АФК определяли в реакции восстановления нитросинего тетразолия в спонтанном и стимулированном *S. aureus* (НСТ<sub>сп</sub> и НСТ<sub>ст</sub> соответственно) вариантах с микроскопической оценкой результатов реакции.

Фагоцитарную активность оценивали по способности нейтрофилов поглощать иннактивированные нагреванием бактерии *S. aureus* ( $10^8$  КОЕ/мл, контроль по стандарту мутности шкалы McFarland). Результат оценивали в мазках, окрашенных по Романовскому — Гимзе, подсчитывая не менее 200 клеток. За фагоцитарный индекс принимали нейтрофилы, поглотившие *S. aureus*, за фагоцитарное число (ФЧ) — среднее количество микробных частиц в одном нейтрофиле.

Образование NET оценивали по методу И. И. Долгушина и соавт. (2010) в нашей модификации [7] при краткосрочном (30 мин) и длительном (150 мин) культивировании лейкоцитов в среде без стимулятора (спонтанный тест — NET<sub>сп30</sub> и NET<sub>сп150</sub> соответственно) и с инактивированным нагреванием *S. aureus* в качестве индуктора (стимулированный тест — NET<sub>ст30</sub> и NET<sub>ст150</sub>). Производили подсчет четко визуализируемых NETs, подсчитывая не менее 200 нейтрофилов. Результат выражали в процентах.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, не имеющих клинико-лабораторных признаков иммунологической недостаточности, сопоставимых по полу и возрасту.

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета прикладных программ «Statistica» 10.0 (StatSoft Inc., США). Результат выражали в виде медиан и интерквартильных интервалов (Me (25 %; 75 %)). Для оценки двух независимых групп по одному признаку применяли U-критерий Манна — Уитни. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Данные оценки параметров функциональной активности нейтрофилов представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Параметры функционального статуса НГ крови

Параметр, единицы измерения	Доноры (n = 30)	Пациенты с РИВДП (n = 51)	Уровень статистической значимости (p)
NET <sub>сп30</sub> , %	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)	0,49
NET <sub>ст30</sub> , %	6,0 (4,0; 7,0)	6,0 (5,0; 7,0)	0,31
NET <sub>сп150</sub> , %	4,5 (4,0; 5,0)	5,0 (5,0; 7,0)*	0,01
NET <sub>ст150</sub> , %	10,0 (9,0; 11,0)	10,0 (9,0; 11,0)	0,78
НСТ <sub>сп</sub> , %	8,5 (7,0; 11,0)	17,0 (13,0; 21,0)*	<0,005
НСТ <sub>ст</sub> , %	50,5 (46,0; 54,0)	45,0 (41,0; 54,0)*	0,02
ФИ, %	64,5 (62,0; 68,0)	63,0 (61,0; 69,0)	0,77
ФЧ, ед.	6,0 (5,0; 7,0)	6,0 (5,0; 7,0)	0,44

Примечание: данные представлены в виде Me (25 %; 75 %); \* — различия значимы в сравнении с группой доноров ( $p < 0,050$ ; U-критерий Манна — Уитни)

Из таблицы 1 видно, что у пациентов с РИВДП изменения параметров функциональной активности нейтрофилов касались лишь нетотической и АФК-продуцирующей активности нейтрофилов. Так способность НГ к спонтанной экстружии внеклеточных ловушек при 150-минутной инкубации превышала аналогичный параметр здоровых лиц ( $p_{\text{NET}_{\text{сп}150}} = 0,01$ ), тогда как значения «виталяного» нетоза и NET<sub>ст150</sub> оставались в пределах референтных величин.

Показатель базальной кислородпродуцирующей активности (НСТ<sub>сп</sub>) для пациентов с РИВДП был установлен в диапазоне от 13,0 до 21,0 %, что превышало значения здоровых лиц в 2 раза ( $p < 0,005$ ). При этом отмечалось угнетение в стимулированной АФК-продуцирующей активности (НСТ<sub>ст</sub>) относительно группы контроля ( $p = 0,02$ ). Параметры поглотительной способности в исследуемой группе пациентов находились в пределах референтного диапазона.

Таким образом, характер изменений параметров функциональной активности нейтрофилов при рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей затрагивал, в основном, кислород-зависимые механизмы бактерицидности НГ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гусакова, Н. В. Функциональный статус нейтрофилов у пациентов с хроническими рецидивирующими инфекциями различной этиологии / Н. В. Гусакова, И. А. Новикова // Проблемы здоровья и экологии. — 2016. — № 4. — С. 48–53.
2. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects / V. Witko-Sarsat [et al.] // Laboratory Investigation. — 2000. — Vol. 80, № 5. — P. 617–653.
3. Конопля, А. И. Иммунные и оксидантные нарушения у больных острыми и обострением хронических воспалительных заболеваний верхнечелюстных пазух / А. И. Конопля, С. В. Будяков, Н. А. Конопля // Человек и его здоровье. — 2009. — № 1. — С. 73–80.
4. Железко, В. В. Функциональные свойства нейтрофилов крови у пациентов с ревматоидным артритом / В. В. Железко, И. А. Новикова // Проблемы здоровья и экологии. — 2015. — № 3. — С. 50–54.
5. NETosis: At the crossroads of rheumatoid arthritis, lupus, and vasculitis / J. Berthelot [et al.] // Joint Bone Spine. — 2017. — Vol. 84, № 3. — P. 255–262.
6. Brinkmann, V. Neutrophil extracellular traps in the second decade / V. Brinkmann // J Innate Immun. — 2018. — Vol. 10. — P. 414–421.
7. Инструкция по применению метода диагностики нарушений фагоцитарного звена иммунитета по оценке потенциальной бактерицидной активности нейтрофилов: утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь 18. 06. 2015. — Гомель: ГГМУ, 2015. — 9 с.

**УДК 619.9-071**

### **ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19: МЕТА-АНАЛИЗ**

*Троцько С. М., Мамонтова Т. В.*

**Научный руководитель: к.б.н. Т. В. Мамонтова**

**«Полтавский государственный медицинский университет»  
г. Полтава, Украина**

#### **Введение**

Глобальная пандемия, вызванная COVID-19, является угрожающим вызовом для здоровья населения во всем мире, в том числе и в Украине [1]. Поэтому, поиск ранних и надежных маркеров в лабораторной диагностике COVID-19 представляет важное направление в стратификации пациентов с высоким риском осложнений и смертности. Однако, несмотря на актуальность данной проблемы, накопленный опыт лабораторной медицины требует дальнейшей систематизации.

#### **Цель**

Актуальность данной проблемы определила цель нашего исследования — провести мета-анализ клинических лабораторных параметров, которые могут служить маркерами или предикторами легкого или тяжелого течения COVID-19.

#### **Материал и методы исследования**

Стратегия исследования включала систематический поиск публикаций в базах данных PubMed, Google Scholar, на основе которого включено 20 рандомизированных клинических исследований. Критерии включения публикаций: данные об обследовании пациентов с положительной РНК Sars-CoV-2 методом РТ-ПЦР; группирование пациентов с легким и тяжелым течением инфицирования, информация о лабораторных показателях.

В мета-анализ включено 1614 пациентов с COVID-19, которые были разделены на 2 группы: 1-я — с легким ( $n = 833$ ) и 2-я — с тяжелым ( $n = 781$ ) течением инфицирования. Средний возраст пациентов составил  $53,25 \pm 37,25$  года. Критерии включения пациентов в когорту с легким течением: лихорадка или другие респираторные симптомы, КТ-изображения с типичной вирусной пневмонией и положительная РНК SARS-CoV-2 при обследовании РЧ-ПЦР; в число с тяжелым течением при наличии  $\geq 1$  из следующих респираторный дистресс, ча-