

УДК 616.24-036.12-052-037:577.1

Кадушкин А.Г., Таганович А.Д.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Kadushkin A., Tahanovich A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Значимость комплексного исследования цитокинов, иммуноглобулинов и субпопуляций лимфоцитов для прогнозирования частоты обострений у некурящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Significance of comprehensive study of cytokines, immunoglobulins and lymphocyte subpopulations to predict risk of exacerbations in non-smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease

Резюме

В работе изучалась значимость определения концентрации цитокинов, иммуноглобулинов и относительного количества субпопуляций лимфоцитов в периферической крови с учетом клинических данных о функциональном состоянии бронхолегочной системы у некурящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) для оценки риска будущих обострений. Обследованы 42 некурящих пациента с ХОБЛ. Экзаменационную выборку составили 20 некурящих пациентов. К пациентам с редкими обострениями относили тех, кто имел 0–1 обострение через год после обследования. Частыми обострениями считали их количество ≥ 2 . Построение прогностической модели осуществляли с помощью метода бинарной логистической регрессии. Разработана достоверная статистическая модель в виде регрессионного уравнения, включающая 3 показателя (VEGF, С-реактивный белок, результат САТ-теста). Данная математическая модель позволяет прогнозировать с чувствительностью 85,0% и специфичностью 81,0% наличие у пациентов частых обострений в следующем году. Созданная математическая модель для расчета вероятности частых обострений может использоваться при создании адекватных индивидуальных схем лечения для некурящих пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, прогнозирование риска, VEGF, С-реактивный белок, САТ-тест.

Abstract

We evaluated the significance of measuring the levels of cytokines, immunoglobulins, the percentages of lymphocyte subpopulations in peripheral blood as well as clinical data on the functional state of bronchopulmonary system of non-smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in order to assess the risk of future exacerbations. The derivation and validation cohorts consisted of 42 and 20 non-smoking patients with COPD. Patients with infrequent exacerbations were defined as those who had no or one exacerbation in a year. Frequent exacerbations were determined as two or more exacerbations. Logistic regression analysis was used to develop the prediction model. The final model to predict the frequency of exacerbations within 1 year included three variables: VEGF, C-reactive protein and CAT score, with sensitivity of 85.0% and specificity of 81.0%. Our newly developed prediction model can help clinicians to predict the risk of future exacerbations and to create an adequate individual treatment regimens in non-smoking patients with COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbations, risk prediction, VEGF, C-reactive protein, CAT-test.

Во всем мире насчитывается более 600 млн пациентов с ХОБЛ, причем ежегодно умирают около 3 млн пациентов [2].

■ ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) наносит существенный экономический и социальный ущерб обществу [1]. Курение сигарет признается главным фактором риска развития ХОБЛ [3]. Однако результаты обследований населения в разных странах, проведенных в последнее десятилетие, показали, что от 14,7 до 68,6% пациентов, страдающих ХОБЛ, никогда не курили [3]. В Республике Беларусь 53,3% пациентов с ХОБЛ являются некурящими людьми [4]. Заболевание у них обусловлено длительным контактом с профессиональной пылью и химикатами, перенесенной в раннем детстве тяжелой респираторной инфекцией, вдыханием дыма биоорганического топлива, бронхиальной астмой, туберкулезом легких.

Частые обострения ХОБЛ – важные события в течении заболевания, поскольку приводят к длительно продолжающемуся (до нескольких недель) усугублению выраженности нарушений функции легких [5, 6], снижают качество жизни пациента [7], способствуют развитию декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний [8] и требуют существенных экономических расходов на лечение [9]. Более того, тяжелые обострения, требующие госпитализации, являются основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ [10]. Поэтому прогнозирование риска будущих обострений ХОБЛ крайне желательно. Оно может позволить своевременно оптимизировать комплекс лечебных и профилактических мероприятий и избежать ухудшения состояния пациентов [11, 12]. Недавнее исследование в Бельгии, где проживает 11 млн человек, показало, что профилактика обострений ХОБЛ назначением азитромицина привела к ежегодной экономии государственного бюджета на 355 млн евро [11].

В ходе исследования ECLIPSE было показано, что частота обострений возрастает с увеличением тяжести ХОБЛ [13]. Однако среди пациентов со II стадией ХОБЛ 22% были с частыми (≥ 2 раз в год) обострениями, а среди пациентов с IV стадией 53% имели редкие (0–1 раз в год) обострения. Поэтому тяжесть состояния не может служить прогности-

ческим критерием риска будущих обострений при ХОБЛ. Полагали, что таким критерием может быть частота обострений в предыдущем году [13]. Вместе с тем этот показатель обладал достаточно низкой чувствительностью (43%) и низкой величиной прогностической ценности положительного результата (58%).

Попытки привлечь другие параметры для прогноза обострений также оказались безуспешны. Кроме того, они базировались на обследовании только курящих пациентов [14, 15].

Для ХОБЛ характерно накопление нейтрофилов и Т-лимфоцитов в легочной паренхиме и стенке дыхательных путей [16]. Этим клеткам принадлежит ключевое значение в формировании деструктивных изменений легочной ткани. Межклеточные взаимодействия между ними и их функциональное состояние регулируют цитокины и иммуноглобулины [17]. Они участвуют в формировании воспалительных реакций, в том числе привлечении иммунокомпетентных клеток из кровотока в очаг воспаления.

Системное воздействие ХОБЛ на организм включает формирование воспалительного процесса, участником и маркером которого является С-реактивный белок (СРБ) [18]. Поэтому количественное изучение цитокинов, иммуноглобулинов, СРБ, а также субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови некурящих пациентов, страдающих ХОБЛ, представляется перспективным в поиске предикторов обострений.

■ ЦЕЛЬ

Определить значимость измерения концентрации цитокинов, иммуноглобулинов и относительного количества субпопуляций лимфоцитов в периферической крови, а также результатов клинического обследования (возраста, индекса массы тела, параметров функции внешнего дыхания, количества баллов по САТ-тесту, частоты предшествующих обострений) у некурящих пациентов с ХОБЛ для оценки риска будущих обострений.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 42 некурящих пациента с ХОБЛ и 22 здоровых человека. Экзаменационную выборку составили 20 пациентов с ХОБЛ. Характеристика участников исследования представлена в табл. 1. К некурящим были отнесены те, кто выкурил менее 100 сигарет за жизнь [19]. ХОБЛ у обследованных некурящих пациентов была обусловлена вдыханием веществ, относимых к факторам профессиональных вредностей, а также перенесенными тяжелыми инфекционными заболеваниями дыхательных путей в раннем детстве и/или частыми острыми респираторными заболеваниями в зрелом возрасте.

Все пациенты были обследованы в период стабильного течения ХОБЛ. Критериями исключения являлись бронхиальная астма, атопия, аллергический ринит, туберкулез, острые инфекционные заболевания, нарушения свертывающей системы крови, прием системных глюкокортикостероидов в течение 2 мес. до проведения исследования, неспособность правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания.

Диагностика ХОБЛ осуществлялась на основании общепринятых критериев [1]. В группу здоровых людей вошли некурящие доброволь-

Пациенты, принимавшие участие в исследовании, имели преимущественно ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой степени (по GOLD) [1].

Значимость комплексного исследования цитокинов, иммуноглобулинов и субпопуляций лимфоцитов для прогнозирования частоты обострений у некурящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Таблица 1
Характеристика участников исследования

Показатель	Контрольная группа пациентов с ХОБЛ	Экзаменационная группа пациентов с ХОБЛ	Здоровые некурящие люди
n	42	20	22
Возраст, лет	65,0 (62,0–68,0)	63,5 (62,0–67,5)	62,0 (59,0–65,0)
Пол, м/ж	30/12	5/15	5/17
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9 (25,4–32,9)	27,8 (24,8–30,9)	26,7 (23,4–30,7)
ОФВ ₁ до ингаляции бронхолитика, % от должного	42,5 (38,0–55,0)	46,0 (43,0–56,5)	99,5 (92,0–108,0)
ОФВ ₁ после ингаляции бронхолитика, % от должного	48,0 (41,0–60,0)	52,0 (48,0–61,5)	–
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ до ингаляции бронхолитика, %	63,5 (57,0–67,0)	60,5 (50,0–65,0)	87,5 (82,0–93,0)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ после ингаляции бронхолитика, %	64,0 (59,0–66,0)	62,5 (52,0–67,0)	–

Примечание: здесь, а также в табл. 2, 3 и 4 данные представлены как медиана и интерквартильный размах между 25-м и 75-м процентилями.

цы с нормальным уровнем объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и нормальной величиной отношения объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ₁/ФЖЕЛ), не имевшие в анамнезе патологии бронхолегочной системы и других хронических заболеваний. Все испытуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании.

Определение функции внешнего дыхания осуществлялось по стандартной методике на аппарате SpiroUSB с использованием программного обеспечения Spida5 (Micro Medical Limited, Рочестер, Великобритания) в соответствии с рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного сообществ [20]. Оценку качества жизни пациентов с ХОБЛ проводили с использованием шкалы CAT (COPD Assessment Test, оценочный тест по ХОБЛ) [21].

Для получения плазмы образцы центрифугировали на центрифуге типа ОПН-3 по истечении одного часа после взятия крови (3000 об/мин, 15 мин). До анализа образцы хранили при температуре –75 °С. В плазме крови определяли концентрацию интерлейкина 1β (IL-1β), IL-6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли α (TNF-α), интерферона γ (IFN-γ), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), CXCL11, растворимой формы Fas-лиганда (sFasL), иммуноглобулина А (IgA), IgE, IgG, IgM, СРБ методами иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе StatFax 3200 (Awareness Technology, Палм Сити, США) с использованием наборов реагентов производства предприятия «Вектор-Бест» (Новосибирск, Российская Федерация) и фирмы R&D Systems, (Миннеаполис, США).

К 100 мкл крови добавляли по 10 мкл моноклональных антител. Панель антител включала CD45-ECD/CD3-APC/CCR5-PE/CXCR3-FITC, CD45-ECD/CD3-APC/CD8-PE/CD95-FITC, CD45-PC7/CD3-ECD/CD4-FITC/CD25-PC5/CD127-PE, CD45-ECD/CD20-FITC (R&D Systems; Beckman Coulter, Марсель, Франция). Анализ популяций лимфоцитов проводили на проточном цитометре Cytomics FC500 с использованием программного обеспечения CXP (Beckman Coulter, США).

В течение года после проведения исследования подсчитывали количество обострений ХОБЛ. К пациентам с редкими обострениями относили тех, кто имел 0–1 обострение ($n=21$). Частыми обострениями считали их количество ≥ 2 ($n=20$) [13].

Результаты исследования обработаны непараметрическими методами вариационной статистики. Для сравнения данных между группами использовался U-критерий Манна – Уитни. Оценку интегральной диагностической информативности лабораторных тестов проводили с помощью метода построения характеристических кривых (ROC-анализ). О диагностической ценности анализируемых показателей судили на основании расчета чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности и диагностической эффективности теста. Пороговое значение определяли как величину оптимального сочетания чувствительности и специфичности теста при построении кривых зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов [22, 23].

Для построения прогностической модели использовали метод бинарной логистической регрессии. Качество приближения регрессионной модели оценивали при помощи функции правдоподобия. Общую оценку согласия модели и реальных данных производили с использованием теста согласия Хосмера – Лемешова. Работоспособность модели проверяли на экзаменационной выборке. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали как равное 5%.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У некурящих пациентов, страдающих ХОБЛ, наблюдается существенное изменение относительного количества субпопуляций лимфоцитов периферической крови (табл. 2). На это указывает увеличение процента $CD3^+CD8^+$, $CXCR3^+$, $CD3^+CXCR3^+$, $CCR5^+$, $CD3^+CCR5^+$, $CD95^+$, $CD3^+CD95^+$, $CD8^+CD95^+$, $CD4^+CD25^+CD127^-$ -лимфоцитов и снижение доли $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов и отношения $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ -клеток. При сравнении результатов измерения уровня цитокинов и иммуноглобулинов имело место значимое увеличение IL-8, TNF- α , IFN- γ , VEGF, CXCL11, IgA и IgE в плазме крови некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с группой некурящих здоровых людей. Уровень С-реактивного белка также превысил контрольные значения.

Далее параметры, значения которых существенно отличались у некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с группой некурящих здоровых людей, были проанализированы в зависимости от частоты обострений в течение года после обследования. Такому же анализу были подвергнуты показатели клинического обследования пациентов (возраст, индекс массы тела, ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ, результат САТ-теста, частота обострений в предыдущем году).

Полученные результаты показали, что из всех анализируемых показателей наиболее высокой была концентрация VEGF [180,0 (83,5–320,0) нг/л] и СРБ [11,8 (6,2–20,0) мг/л] у пациентов с частыми обострениями, чем у пациентов с редкими обострениями [45,0 (20,0–62,0) нг/л и 6,2 (3,9–10,8) мг/л соответственно]. Значение САТ также существенно различалось в зависимости от частоты обострений. У пациентов с частыми обострениями оно составило 24,5 (16,5–28,0) балла,

Значимость комплексного исследования цитокинов, иммуноглобулинов и субпопуляций лимфоцитов для прогнозирования частоты обострений у некурящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Таблица 2
Уровень лабораторных параметров периферической крови некурящих пациентов с ХОБЛ

Исследуемый показатель	Некурящие пациенты с ХОБЛ (n=42)	Здоровые некурящие люди (n=22)	Уровень значимости, p
CD3 ⁺ -лимфоциты (относительно лимфоцитов), %	64,7 (58,0–70,2)	63,9 (60,4–68,0)	0,7980
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лимфоциты (относительно лимфоцитов), %	33,3 (28,5–39,1)	36,9 (34,4–42,1)	0,0244
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лимфоциты (относительно лимфоцитов), %	29,3 (23,1–34,1)	25,3 (18,5–30,2)	0,0350
CD3 ⁺ CD4 ⁺ / CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лимфоциты	1,2 (0,8–1,6)	1,6 (1,3–2,2)	0,0112
CD20 ⁺ -лимфоциты (относительно лимфоцитов), %	11,0 (8,4–15,3)	15,2 (9,0–19,7)	0,0640
CXCR3 ⁺ -лимфоциты (относительно лимфоцитов), %	26,7 (22,8–30,4)	22,8 (20,1–26,8)	0,0452
CD3 ⁺ CXCR3 ⁺ -лимфоциты (относительно Т-лимфоцитов), %	41,7 (35,6–51,5)	36,6 (32,2–43,8)	0,0313
CCR5 ⁺ -лимфоциты (относительно лимфоцитов), %	3,3 (2,0–4,5)	2,0 (1,2–2,6)	0,0075
CD3 ⁺ CCR5 ⁺ -лимфоциты (относительно Т-лимфоцитов), %	5,1 (4,0–7,2)	2,7 (1,7–3,5)	<0,0001
CD95 ⁺ -лимфоциты (относительно лимфоцитов), %	62,9 (50,2–73,8)	50,6 (34,2–72,5)	0,0263
CD3 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты (относительно Т-лимфоцитов), %	68,6 (64,0–72,5)	46,3 (17,7–54,4)	0,0002
CD8 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты (относительно CD8 ⁺ Т-лимфоцитов), %	45,2 (34,2–58,3)	17,9 (10,9–36,3)	0,0002
CD4 ⁺ CD25 ⁺ (относительно Т-хелперов), %	6,0 (4,4–7,3)	5,2 (4,0–7,1)	0,4118
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻ (относительно Т-хелперов), %	6,0 (4,2–6,9)	4,5 (3,9–6,0)	0,0263
IL-1 β , нг/л	1,4 (0,4–9,1)	0,8 (0,0–2,2)	0,2110
IL-6, нг/л	6,0 (3,0–8,4)	3,6 (2,2–6,0)	0,2084
IL-8, нг/л	5,4 (3,6–7,0)	2,5 (2,2–4,0)	<0,0001
IL-10, нг/л	0,0 (0,0–5,4)	0,0 (0,0–0,0)	0,0898
TNF- α , мкг/л	3,0 (1,5–4,8)	1,1 (0,0–2,0)	0,0002
IFN- γ , нг/л	2,0 (0,0–3,6)	1,1 (0,0–1,6)	0,0397
CXCL11, нг/л	77,0 (47,0–142,0)	55,0 (43,0–69,0)	0,0208
sFasL, нг/л	109,0 (73,0–144,0)	92,0 (61,0–138,0)	0,3545
VEGF, нг/л	72,0 (27,0–181,0)	20,5 (5,0–51,0)	0,0002
С-реактивный белок, мг/л	6,9 (4,0–14,0)	2,5 (1,7–4,6)	<0,0001
IgA, г/л	2,2 (1,7–3,6)	1,6 (1,3–2,2)	0,0107
IgE, МЕ/мл	497,5 (285,0–715,0)	257,5 (160,0–500,0)	0,0082
IgG, г/л	15,3 (8,9–18,0)	14,6 (10,5–18,0)	0,7398
IgM, г/л	1,4 (1,1–1,8)	1,4 (1,0–2,0)	0,8542

а у пациентов с редкими обострениями – 14,0 (9,0–19,0) балла, p=0,0114. Далее показатели VEGF, СРБ и САТ подвергли корреляционному анализу. Результаты позволили прийти к заключению, что все они умеренно

коррелировали с частотой обострений в течение года после обследования: $r=0,450$ ($p=0,0032$) для VEGF, $r=0,399$ ($p=0,0097$) для СРБ, $r=0,491$ ($p=0,0011$) для САТ.

Обнаруженная взаимосвязь дала основание включить эти показатели в ROC-анализ. Диагностическая эффективность каждого из них в отдельности для прогнозирования частоты обострений, вычисленная на основе их диагностической чувствительности и специфичности, находилась в пределах от 68,3 до 80,5% (табл. 3). Каждый из этих параметров характеризовался достаточно высокой прогностической значимостью, о чем свидетельствует площадь под ROC-кривой, которая находилась в пределах от 0,700 до 0,782 [23].

Для повышения эффективности прогнозирования три отобранных лабораторных и клинических показателя анализировались методом бинарной регрессии. Пошаговое их включение в статистическую модель привело к составлению регрессионного уравнения, позволяющего прогнозировать вероятность развития у пациентов частых обострений с чувствительностью 85,0%, специфичностью 81,0% и диагностической эффективностью 82,9% (рис. 1, табл. 4). Прогностическая ценность положительного результата для данной модели составила 81,0%, прогностическая ценность отрицательного результата – 85,0%.

Таблица 3
Характеристики ROC-кривых для лабораторных и клинических показателей при оценке риска частых обострений у пациентов с ХОБЛ

Показатель	Пороговое значение	ДЧ (95%-й ДИ)	ДС (95%-й ДИ)	AUC (95%-й ДИ)	p (vs AUC=0,5)
VEGF, пг/мл	>86	75,0 (50,9–91,3)	85,7 (63,7–97,0)	0,782 (0,626–0,896)	0,0003
СРБ, мг/л	>7,3	65,0 (40,8–84,6)	71,4 (47,8–88,7)	0,700 (0,537–0,833)	0,0172
САТ, баллов	>21	65,0 (40,8–84,6)	85,7 (63,7–97,0)	0,732 (0,571–0,858)	0,0058

Примечания:

ДЧ – диагностическая чувствительность;

ДС – диагностическая специфичность;

ДИ – доверительный интервал;

AUC – площадь под ROC-кривой;

p (vs AUC=0,5) – уровень значимости, при котором оцениваемая AUC статистически значимо отличается от неинформативного значения 0,5.

$$Y = \frac{\exp(-3,416 + 0,009 \times X_1 + 0,0591 \times X_2 + 0,0885 \times X_3)}{1 + \exp(-3,416 + 0,009 \times X_1 + 0,0591 \times X_2 + 0,0885 \times X_3)}$$

Рис. 1. Уравнение логистической регрессии

Таблица 4
Параметры уравнения логистической регрессии

Факторный признак	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	ОШ	95%-й ДИ ОШ
VEGF, нг/л	0,0090	0,0042	1,009	1,001–1,017
СРБ, мг/л	0,0591	0,0467	1,061	0,968–1,163
САТ, баллов	0,0885	0,0486	1,093	0,993–1,202

Примечания:

ОШ – отношение шансов;

ДИ – доверительный интервал.

Модель прогнозирует вероятность развития частых обострений (Y) для некурящих пациентов с ХОБЛ на основании уровня VEGF (X1); концентрации С-реактивного белка (X2) и количества баллов по САТ-тесту (X3). Здесь X1, X2, X3 – предикторные переменные; числа перед X – коэффициенты регрессии; $\exp(\approx 2,718)$ – основание натурального логарифма; $-3,416$ – свободный член, точка, в которой линия регрессии пересекает ось Y. Оптимальное пороговое значение вероятности для чувствительности и специфичности данной модели составляет 0,3991. Это значит, что если $Y \leq 0,3991$, то риск развития частых обострений ХОБЛ в течение следующих 12 мес. низкий, а если $Y > 0,3991$, то риск развития 2 и более обострений в течение следующих 12 мес. высокий.

Предикторные переменные были оценены на коллинеарность (независимость). Как известно, параметры в уравнении логистической регрессии должны быть независимы друг от друга, т.е. между ними должна отсутствовать сильная корреляционная связь. Коллинеарные переменные вносят в модель одинаковую информацию, в связи с чем в модель обычно включается только та из них, что обладает наиболее сильной связью с переменной отклика [22]. В разработанной нами модели не было выявлено случаев сильной корреляционной связи между предикторными переменными (табл. 5).

В оцениваемой регрессионной модели $-2\log$ Likelihood (удвоенный логарифм функции правдоподобия со знаком минус) из уравнения, содержащего только константу (начальный $-2LL$), составляет 56,8. После добавления факторных признаков $2LL$ снижается до 39,1. Снижение, или «качество приближения», составляет 17,7; $p=0,0005$.

Для проверки согласованности модели с исходными данными применяли критерий согласия Хосмера – Лемешова. Тест показывает уровень значимости, при котором не отвергается гипотеза о допустимо незначительных расхождениях между фактической и модельной классификацией «редкие обострения ХОБЛ» – «частые обострения ХОБЛ» (табл. 6). В данном случае для представленной модели достигнутый уровень значимости для этого критерия $p > 0,05$, т.е. принимается нулевая гипотеза о согласии модели и реальных данных.

Для оценки эффективности созданной модели был проведен ROC-анализ (табл. 7) с построением кривой (рис. 2). Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,869, что соответствует «очень хорошему» качеству созданной модели согласно экспертной шкале AUC [23].

Полученную модель проверяли на состоятельность на экзаменационной группе, состоящей из 20 некурящих пациентов с различной

Таблица 5
Коэффициенты корреляции (r) между предикторными переменными, вошедшими в математическую модель прогнозирования риска обострений

	VEGF, нг/л	СРБ, мг/л	САТ, баллов
VEGF, нг/л	–	0,334*	0,189
СРБ, мг/л	0,334*	–	0,127
САТ, баллов	0,189	0,127	–

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 6
Оценка модели Y по критерию Хосмера – Лемешова

Классификация	Goodness-of-fit-test
Хи-квадрат	10,7
Число степеней свободы	8
Уровень значимости	0,2213

частотой обострений. Результаты проверки работоспособности (валидации) модели в экзаменационной выборке были следующими: специфичность – 78,6%, чувствительность – 83,3% (табл. 8).

Общий процент правильно классифицированных (по степени риска обострений) случаев ХОБЛ на основании результатов применения уравнения Y составил 80,0%. Можно заключить, что построенная логистическая модель устойчиво работает на экзаменационной выборке.

Таблица 7
Характеристики ROC-кривой для логистической регрессионной модели Y

Площадь под ROC-кривой	0,869
Стандартная ошибка	0,0559
95%-й доверительный интервал	0,727–0,954
p (vs AUC=0,5)	<0,0001

Примечание: p (vs AUC=0,5) – уровень значимости, при котором оцениваемая AUC статистически значимо отличается от неинформативного значения 0,5.

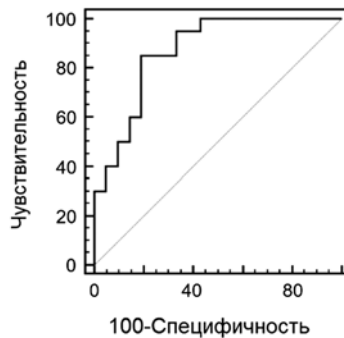


Рис. 2. График ROC-кривой для оценки эффективности модели логистической регрессии

Таблица 8
Классификационная таблица проверки логистической регрессионной модели Y на экзаменационной выборке

Наблюдаемый показатель		Предсказано на основе уравнения		Процент правильно классифицированных случаев	
		редкие обострения	частые обострения		
Действительное количество обострений	редкие обострения (n=14)	11	3	78,6	специфичность
	частые обострения (n=6)	1	5	83,3	чувствительность
Суммарный процентный показатель				80,0	эффективность

■ ВЫВОДЫ

1. Для некурящих пациентов, страдающих ХОБЛ, по сравнению со здоровыми некурящими людьми характерно повышение в крови процентного содержания CD3⁺CD8⁺, CXCR3⁺, CD3⁺CXCR3⁺, CCR5⁺, CD3⁺CCR5⁺, CD95⁺, CD3⁺CD95⁺, CD8⁺CD95⁺, CD4⁺CD25⁺CD127⁻-лимфоцитов, снижение доли CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов и отношения CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺-клеток. У них имеет место значимое увеличение уровня IL-8, TNF-α, IFN-γ, CXCL11, VEGF, IgA, IgE и С-реактивного белка в плазме крови.
2. У некурящих пациентов, страдающих ХОБЛ, с частыми (более 2 раз в год) обострениями по сравнению с пациентами с редкими (0–1 раз в год) обострениями выше уровень VEGF и С-реактивного белка в плазме крови, а также количество баллов по САТ-тесту. Для значимых этих параметров установлена умеренная прямая корреляционная связь с частотой обострений.
3. Математическая модель оценки риска обострений хронической обструктивной болезни легких одновременно учитывает результаты определения в плазме крови VEGF и С-реактивного белка, а также количества баллов по САТ-тесту. Созданная модель обладает чувствительностью 85,0%, специфичностью 81,0%, диагностической эффективностью 82,9% и рекомендуется к использованию в амбулаторных условиях.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. (2011) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*.
2. Sin D.D., Vestbo J. (2009) Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, vol. 6, pp. 543–545.
3. Salvi S.S., Barnes P.J. (2009) Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*, vol. 374, no 9691, pp. 733–743.
4. Kadushkin A., Taganovich A., Lapteva I. (2013) Epidemiologiya hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih u gorodskih zhitelej [Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease among urban residents]. *Of Health*, no 7, pp. 21–25.
5. Donaldson G.C. (2002) Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, no 57, pp. 847–852.
6. Seemungal T.A. (2000) Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, no 161, pp. 1608–1613.
7. Kessler R. (2006) Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview based study. *Chest*, no 130, pp. 133–142.
8. Celli B.R., Barnes P.J. (2007) Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, no 29, pp. 1238–1244.
9. Miravittles M. (2002) Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest*, no 121, pp. 1449–1455.
10. Zielinski J. (1997) Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis*, no 52, pp. 43–47.
11. Simoons S., Laekeman G., Decramer M. (2013) Preventing COPD exacerbations with macrolides: a review and budget impact analysis. *Respir Med*, vol. 107, no 5, pp. 637–648.
12. Anzueto A. (2010) Impact of exacerbations on COPD. *Eur Respir Rev*, vol. 19, no 116, pp. 113–118.

13. Hurst J.R. (2010) Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, vol. 363, no 12, pp. 1128–1138.
14. Thomsen M. (2013) Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*, vol. 309, no 22, pp. 2353–2361.
15. Bertens L.C. (2013) Development and validation of a model to predict the risk of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, vol. 8, pp. 493–499.
16. Brusselle G.G., Joos G.F., Bracke K.R. (2011) New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, vol. 378, pp. 1015–1026.
17. Barnes P.J. (2009) The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*, vol. 41, no 6, pp. 631–638.
18. Gan W.Q., Man S.F., Sin D.D. (2004) Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*, vol. 59, pp. 574–580.
19. Janjigian Y.Y. (2010) Pack years of cigarette smoking as a prognostic factor in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *Cancer*, vol. 116, no 3, pp. 670–675.
20. Wanger J. (2005) Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*, vol. 26, no 3, pp. 511–522.
21. Jones P.W. (2009) Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*, vol. 34, no 3, pp. 648–654.
22. Petri A., Se'bin K. (2009) *Naglyadnaya medicinskaya statistika* [Visual medical statistics]. Moscow: GEOTAR Media. (in Russian).
23. Truhachyova N. (2012) *Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyah s primeneniem paketa Statistica* [Mathematical statistics in biomedical researches using the package Statistica]. Moscow: GEOTAR Media. (in Russian).

Поступила в редакцию 25.06.2015

Контакты: kadushkyn@gmail.com

(Кадушкин Алексей Геннадьевич – аспирант кафедры биологической химии Белорусского государственного медицинского университета)

Received 25.06.2015

Contacts: kadushkyn@gmail.com