

**УДК 616.24-036.12-052-037**

**Прогнозирование частых обострений у пациентов, страдающих  
хронической обструктивной болезнью легких**

Таганович А.Д., Кадушкин А.Г.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск,  
Республика Беларусь

**Prediction of frequent exacerbations in patients with chronic obstructive  
pulmonary disease**

Tahanovich A.D., Kadushkin A.H.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) наносит существенный экономический и социальный ущерб обществу [1]. Во всем мире насчитывается более 600 миллионов пациентов с ХОБЛ, причем, ежегодно умирает около 3 миллионов пациентов [2]. Курение сигарет признается главным фактором риска развития ХОБЛ [3]. Однако результаты обследований населения в разных странах, проведенных в последнее десятилетие, показали, что 25-45% пациентов, страдающих ХОБЛ, никогда не курили [3]. Проведенное нами исследование ранее показало, что 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.

Обострения ХОБЛ являются существенной проблемой здравоохранения. Они приводят к ухудшению функции легких [5], снижают качество жизни

пациента [6] и наносят существенный социально-экономический ущерб [7]. Известно, что с увеличением количества перенесенных обострений значительно возрастает и риск летального исхода. Так, после второго тяжелого обострения ХОБЛ летальность увеличивается в 1,9 раз по сравнению с первым, а после пятого возрастает уже в 3 раза [8]. Поэтому прогнозирование риска будущих обострений крайне желательно. Оно может позволить своевременно провести пациентам комплекс профилактических мероприятий и избежать ухудшения их состояния [9, 10]. Тем самым снижаются финансовые затраты на лечение. Недавнее исследование в Бельгии, где проживает 11 миллионов человек, показало, что профилактика обострений ХОБЛ назначением азитромицина привела к ежегодной экономии государственного бюджета на 355 млн. евро [9].

В ходе исследования ECLIPSE было показано, что тяжесть состояния не может служить прогностическим критерием риска будущих обострений при ХОБЛ. Одновременно было установлено, что таким критерием может быть частота обострений в предыдущем году [11]. 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 [12, 13]. Кроме того, исследования подобного рода включали только курильщиков, а в качестве критериев при прогнозировании предлагались частота и длительность курения [13].

Для ХОБЛ характерно накопление нейтрофилов и Т-лимфоцитов в легочной паренхиме и стенке дыхательных путей [14]. Этим клеткам принадлежит ключевое значение в формировании деструктивных изменений легочной ткани. Межклеточные взаимодействия между ними и их функциональное состояние регулируют цитокины и иммуноглобулины [15]. 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) [16]. Поэтому изучение цитокинов, иммуноглобулинов, СРБ, а также субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови пациентов, страдающих ХОБЛ, представляется перспективным в поиске предикторов обострений.

В данной статье приведены итоги поиска маркеров для прогнозирования частых обострений у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ. Ранее нами были получены сведения, свидетельствующие о некоторых молекулярно-клеточных различиях ХОБЛ у курящих и некурящих людей. В частности, у некурящих пациентов показано повышение процента  $CD95^+$ ,  $CD3^+CD95^+$ ,  $CD8^+CD95^+$  лимфоцитов, уровня фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), а также снижение доли регуляторных Т-лимфоцитов в периферической крови по сравнению с курящими пациентами с ХОБЛ [17-19]. Обнаружены также существенные отличия указанных показателей у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с соответствующими группами здоровых людей [17-19]. Это служило основанием для поиска критериев риска обострений отдельно у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ.

Целью настоящей работы явилось определение значимости измерения концентрации цитокинов, иммуноглобулинов и относительного количества субпопуляций лимфоцитов в периферической крови, а также некоторых показателей клинического обследования курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ для оценки риска будущих обострений.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Обследованы 42 некурящих пациента с ХОБЛ, 43 курильщика с ХОБЛ, 22 здоровых некурящих пациента и 22 здоровых курильщика. Характеристика участников исследования представлена в табл. 1. Экзаменационные группы составили 20 некурящих пациентов с ХОБЛ и 24 курящих пациента с ХОБЛ. К некурящим были отнесены те, кто выкурил менее 100 сигарет за жизнь [20].

ХОБЛ у обследованных некурящих пациентов была обусловлена вдыханием производственных вредностей, а также перенесенными тяжелыми инфекционными заболеваниями дыхательных путей в раннем детстве и/или частыми острыми респираторными заболеваниями в зрелом возрасте. Все курящие пациенты с ХОБЛ и здоровые курильщики имели индекс курения более 10 пачек/лет.

Табл. 1. Характеристика участников исследования

Показатель	Некурящие пациенты с ХОБЛ	Курящие пациенты с ХОБЛ	Некурящие здоровые	Курящие здоровые
n	42	43	22	22
Возраст, годы	65,0 (62,0–68,0)	63,0 (61,0–67,0)	62,0 (59,0–65,0)	61,0 (59,0–64,0)
Пол, м/ж	30/12	37/6	5/17	15/7
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,9 (25,4–32,9)	26,9 (22,9–29,7)	26,7 (23,4–30,7)	28,4 (26,0–31,1)
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	42,5 (38,0–55,0)	41,0 (31,0–51,0)	99,5 (92,0–108,0)	96,5 (88,0–106,0)
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	63,5 (57,0–67,0)	59,0 (52,0–67,0)	87,5 (82,0–93,0)	85,5 (80,0–89,0)

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

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 месяцев до проведения исследования, неспособность правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания.

Диагностика ХОБЛ осуществлялась на основании общепринятых критериев [1]. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, имели преимущественно ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой степени (по GOLD) [1]. В группы здоровых людей вошли добровольцы с нормальным уровнем объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и нормальной величиной отношения объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ<sub>1</sub>/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 [21]. Оценку качества жизни пациентов с ХОБЛ проводили с использованием шкалы САТ (COPD Assessment Test, оценочный тест по ХОБЛ) [22].

Для получения плазмы образцы центрифугировали по истечении одного часа после забора крови (3000 об/мин, 15 мин). До анализа образцы хранили при температуре -75°C. В плазме крови определяли концентрацию интерлейкина 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , интерферона  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), CXCL11, растворимого Fas-лиганда (sFasL), иммуноглобулина А (IgA), IgE, IgG, IgM, СРБ (Вектор-Бест, Новосибирск, РФ; R&D Systems, Миннеаполис, США) методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «StatFax 3200» (Awareness Technology, Палм Сити, 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 СХР (Beckman Coulter, США).

В течение года после проведения исследования подсчитывали количество обострений ХОБЛ [11]. К пациентам с редкими обострениями относили тех, кто имел 0-1 обострений. Частыми обострениями считали их количество  $\geq 2$  [11].

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 [23, 24].

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**

Результаты проведенного исследования показывают, что у курящих пациентов, страдающих ХОБЛ, наблюдается существенное изменение относительного количества субпопуляций лимфоцитов периферической крови. На это указывает увеличение процента  $CD3^+CD8^+$ ,  $CD3^+CXCR3^+$ ,  $CCR5^+$ ,  $CD3^+CCR5^+$ ,  $CD95^+$ ,  $CD3^+CD95^+$ ,  $CD8^+CD95^+$ ,  $CD4^+CD25^+CD127^-$  лимфоцитов и снижение  $CD3^+CD4^+$  лимфоцитов и отношения  $CD4^+/CD8^+$  клеток [17, 18]. При сравнении результатов измерения уровня цитокинов и иммуноглобулинов имело место значимое увеличение IL-8, VEGF, IgA и IgE в плазме крови курящих пациентов ХОБЛ по сравнению с группой курящих здоровых людей. Уровень С-реактивного белка также превысил контрольные значения [19, 25].

Подобно курящим пациентам, у некурящих пациентов также были выявлены значимые изменения субпопуляционного состава лимфоцитов и уровня цитокинов и иммуноглобулинов по сравнению с некурящими здоровыми людьми [17-19, 25]. Вместе с тем, у этой группы пациентов уровень TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и CXCL11 был выше, чем у некурящих здоровых людей, тогда как у курящих пациентов с ХОБЛ и курящих здоровых людей изменения этих показателей зафиксировано не было [19].

На следующем этапе лабораторные параметры были проанализированы в зависимости от частоты обострений в течение года после обследования отдельно у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ (табл. 2). Такому же анализу были подвергнуты клинические показатели пациентов (табл. 3).

Табл. 2. Концентрация цитокинов, иммуноглобулинов и относительное количество субпопуляций лимфоцитов в периферической крови пациентов с ХОБЛ с различной частотой обострений

Показатель	Курящие пациенты с ХОБЛ		Некурящие пациенты с ХОБЛ	
	Пациенты с редкими обострениями	Пациенты с частыми обострениями	Пациенты с редкими обострениями	Пациенты с частыми обострениями

	(n= 26)	(n= 16)	(n= 21)	(n= 20)
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> лимфоциты, %	30,2 (26,3–34,4)	33,5 (29,6–38,8)	33,5 (27,6–37,9)	33,3 (28,7–39,7)
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> лимфоциты, %	32,1 (24,6–38,7)	27,6 (22,3–39,4)	32,3 (20,9–34,3)	28,3 (24,3–32,2)
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> / CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> лимфоциты	1,0 (0,7–1,3)	1,3 (0,9–1,5)	1,0 (0,8–1,6)	1,3 (0,9–1,5)
CD95 <sup>+</sup> лимфоциты, %	57,9 (51,2–65,7)	54,5 (49,0–59,9)	63,7 (49,4–69,4)	61,6 (54,5–78,1)
CD3 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> лимфоциты, %	50,3 (39,4–65,5)	49,7 (37,2–57,9)	65,0 (62,7–72,2)	70,3 (65,8–72,6)
CD8 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> лимфоциты, %	24,4 (14,6–39,5)	16,3 (10,5–27,6)	41,6 (33,8–49,3)	52,3 (40,2–70,8)
CCR5 <sup>+</sup> лимфоциты, %	2,7 (1,9–5,5)	3,3 (2,8–5,7)	3,3 (2,0–3,8)	3,6 (2,0–5,1)
CD3 <sup>+</sup> CCR5 <sup>+</sup> лимфоциты, %	4,2 (2,6–6,2)	5,8 (4,6–6,7)	5,0 (4,5–6,6)	5,3 (3,6–8,0)
CXCR3 <sup>+</sup> лимфоциты, %	24,6 (20,0–32,7)	23,4 (20,9–28,3)	25,4 (23,1–31,1)	26,7 (21,1–29,8)
CD3 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>+</sup> лимфоциты, %	40,3 (36,8–45,6)	41,1 (37,1–48,0)	46,2 (35,6–52,5)	41,7 (37,5–47,2)
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>-</sup> лимфоциты, %	7,0 (4,4–9,5)	7,3 (5,7–9,0)	5,7 (4,1–6,5)	6,2 (4,6–7,1)
IL-8, пг/мл	5,9 (2,8–7,8)	6,2 (4,1–8,4)	5,0 (3,0–6,4)	5,7 (4,3–7,6)
IFN-γ, пг/мл	0,6 (0,0–1,6)	2,0 (1,2–4,3)*	2,0 (1,0–3,2)	1,8 (0,5–8,7)
CXCL11, пг/мл	46,0 (32,0–78,0)	69,5 (55,0–93,5)*	73,0 (47,0–112,0)	85,0 (46,0–142,0)
TNF-α, нг/мл	1,5 (0,0–2,6)	2,5 (1,6–3,6)	3,0 (1,0–4,4)	3,0 (1,8–5,5)
VEGF, пг/мл	39,0 (22,0–93,0)	90,0 (68,5–163,0)*	45,0 (20,0–62,0)	180,0 (83,5–320,0) #
IgA, мг/мл	2,0 (1,4–2,4)	2,4 (2,1–2,9)*	2,2 (1,7–3,2)	2,3 (1,7–3,7)
IgE, МЕ/мл	465,0 (310,0–980,0)	540,0 (285,0–810,0)	400,0 (285,0–715,0)	545,0 (347,5–700,0)
С-реактивный белок, мг/л	6,4 (3,0–11,2)	7,6 (4,4–20,7)	6,2 (3,9–10,8)	11,8 (6,2–20,0) #



Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с курящими пациентами с редкими обострениями; # -  $p < 0,05$  по сравнению с некурящими пациентами с редкими обострениями.

Табл. 3. Показатели клинического обследования пациентов с ХОБЛ и различной частотой обострений

Показатель	Курящие пациенты с ХОБЛ		Некурящие пациенты с ХОБЛ	
	Пациенты с редкими обострениями	Пациенты с частыми обострениями	Пациенты с редкими обострениями	Пациенты с частыми обострениями
Возраст, годы	63,0 (61,0–66,0)	64,0 (61,5–68,0)	65,0 (64,0–69,0)	65,0 (61,5–68,0)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,7 (23,5–30,1)	26,0 (22,3–29,6)	30,7 (25,7–33,3)	26,3 (25,4–31,3)
САТ-тест, баллы	14,0 (9,0–18,0)	18,0 (14,0–22,0)*	14,0 (9,0–19,0)	24,5 (16,5–28,0)#
ОФВ <sub>1</sub> до БД, % от должн.	40,5 (32,0–50,0)	44,5 (31,5–51,5)	42,0 (39,0–55,0)	44,5 (37,5–55,0)
ОФВ <sub>1</sub> после БД, % от должн.	45,5 (34,0–56,0)	46,5 (36,0–56,0)	48,0 (43,0–60,0)	51,5 (42,0–59,0)
ФЖЕЛ до БД, % от должн.	60,5 (45,0–71,0)	60,5 (41,5–77,5)	57,0 (49,0–71,0)	62,5 (46,0–70,5)
ФЖЕЛ после БД, % от должн.	64,0 (48,0–78,0)	66,0 (49,5–88,0)	63,0 (55,0 – 77,0)	67,5 (50,5 – 77,5)
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ до БД, %	61,5 (52,0 – 68,0)	58,0 (53,0 – 66,0)	63,0 (57,0–66,0)	63,5 (57,5–66,5)
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ после БД, %	63,0 (53,0 – 66,0)	58,0 (52,5 – 65,5)	63,0 (59,0–65,0)	64,0 (61,0–67,5)
ЧОПГ	1,0 (0,0 – 2,0)	3,0 (2,0 – 3,0)*	2,0 (1,0 – 3,0)	2,5 (1,0 – 3,0)

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с курящими пациентами с редкими обострениями; # -  $p < 0,05$  по сравнению с некурящими пациентами с редкими обострениями. БД – бронходилатация; ЧОПГ – частота обострений в предыдущем году.

Дальнейшему анализу были подвергнуты параметры, значения которых отличались между курящими и некурящими пациентами с ХОБЛ и соответствующей группой здоровых людей. Вторым условием являлось наличие различий указанных показателей у пациентов с частыми и редкими

обострениями. У курящих пациентов это были концентрация VEGF и IgA, а также ЧОПГ и количество баллов по тесту САТ; у некурящих пациентов – уровень VEGF, СРБ и количество баллов по результатам САТ-теста.

Отобранные показатели имели прямую корреляционную связь с частотой обострений в течение года после обследования. Коэффициенты корреляции у курящих пациентов составили: для ЧОПГ – 0,631 ( $p < 0,0001$ ), для САТ – 0,553 ( $p = 0,0001$ ), для VEGF – 0,375 ( $p = 0,0143$ ), для IgA – 0,325 ( $p = 0,0355$ ). У некурящих пациентов они были: 0,450 ( $p = 0,0032$ ) для VEGF, 0,399 ( $p = 0,0097$ ) для СРБ, 0,491 ( $p = 0,0011$ ) для САТ.

Обнаруженная взаимосвязь дала основание включить эти показатели в ROC-анализ. Однако ни один из анализируемых параметров, как для курящих, так и для некурящих пациентов с ХОБЛ, согласно результатам проведенного ROC-анализа, не обладал в отдельности достаточно высокой диагностической чувствительностью и специфичностью одновременно. Поэтому на следующем этапе, для повышения эффективности прогнозирования отобранные лабораторные и клинические показатели анализировались методом бинарной регрессии. Пошаговое их включение в статистическую модель привело к составлению регрессионных уравнений Y1 (для курящих пациентов) и Y2 (для некурящих пациентов) (рис. 1, 2).

$$Y1 = \frac{\exp(-4,1136 + 0,0072 \times X1 + 0,231 \times X2 + 0,9674 \times X3 + 0,0448 \times X4)}{1 + \exp(-4,1136 + 0,0072 \times X1 + 0,231 \times X2 + 0,9674 \times X3 + 0,0448 \times X4)}$$

**Рис. 1. Уравнение логистической регрессии Y1**

Модель прогнозирует вероятность развития частых обострений (Y1) у курящих пациентов с ХОБЛ на основании: уровня VEGF (X1); концентрации IgA (X2); количества обострений в предыдущем году (X3); и количества баллов по САТ-тесту (X4). Здесь, X1, X2, X3 и X4 – предикторные переменные; числа перед X – коэффициенты регрессии;  $\exp (\approx 2,718)$  – основание натурального логарифма; -4,1136 – свободный член, точка, в которой линия регрессии пересекает ось Y. Оптимальное пороговое значение вероятности для чувствительности и специфичности данной модели составляет 0,348. Это значит, что если

$Y1 \leq 0,348$ , то риск развития частых обострений ХОБЛ в течение следующих 12 месяцев низкий, а если  $Y1 > 0,348$ , то риск развития 2 и более обострений в течение следующих 12 месяцев высокий.

$$Y2 = \frac{\exp(-3,416 + 0,009 \times X1 + 0,0591 \times X2 + 0,0885 \times X3)}{1 + \exp(-3,416 + 0,009 \times X1 + 0,0591 \times X2 + 0,0885 \times X3)}$$

**Рис. 2. Уравнение логистической регрессии Y2**

Модель прогнозирует вероятность развития частых обострений (Y2) у некурящих пациентов с ХОБЛ на основании: уровня VEGF (X1); концентрации С-реактивного белка (X2); и количества баллов по САТ-тесту (X3). Оптимальное пороговое значение вероятности для чувствительности и специфичности данной модели составляет 0,3991. Если  $Y2 \leq 0,3991$ , то риск развития частых обострений ХОБЛ в течение следующих 12 месяцев низкий, а если  $Y2 > 0,3991$ , то риск развития 2 и более обострений в течение следующих 12 месяцев высокий.

Регрессионное уравнение Y1 позволяет прогнозировать вероятность развития у курящих пациентов частых обострений с чувствительностью 87,5%, специфичностью 84,6% и диагностической эффективностью 85,7%. Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) для данной модели составила 77,8%, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 91,7%.

При использовании регрессионного уравнения Y2 у некурящих пациентов специфичность метода составила 81,0%, чувствительность – 85,0%. Общий процент правильно классифицированных случаев обострений на основе результатов применения данного уравнения равен 82,9%. То есть, из общего числа пациентов 82,9% были правильно отнесены в соответствующие группы по степени риска обострений. ПЦПР для данной модели составила 81,0%, ПЦОР – 85,0%.

Для проверки согласованности моделей 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. 4). В данном случае для представленных моделей достигнутый уровень значимости для этого критерия  $p > 0,05$ , то есть принимается нулевая гипотеза о согласии модели и реальных данных.

Табл. 4. Оценка моделей Y1 и Y2 по критерию Хосмера-Лемешова

	Модель Y1	Модель Y2
Хи-квадрат	9,269	10,7
Число степеней свободы	9	8
Уровень значимости	0,4128	0,2213

Для оценки эффективности созданных моделей был проведен ROC-анализ (табл. 5) с построением кривой (рис. 3). Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,863 (для курящих пациентов) и 0,869 (для некурящих пациентов), что соответствует «очень хорошему» качеству созданных моделей, согласно экспертной шкале AUC [24].

Табл. 5. Характеристики ROC-кривых для логистических регрессионных моделей Y1 и Y2

Характеристика ROC-кривой	Модель Y1	Модель Y2
Площадь под ROC-кривой	0,863	0,869
Стандартная ошибка	0,0624	0,0559
95% доверительный интервал	0,722 – 0,949	0,727 – 0,954
$p$ (vs AUC = 0,5)*	<0,0001	<0,0001

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

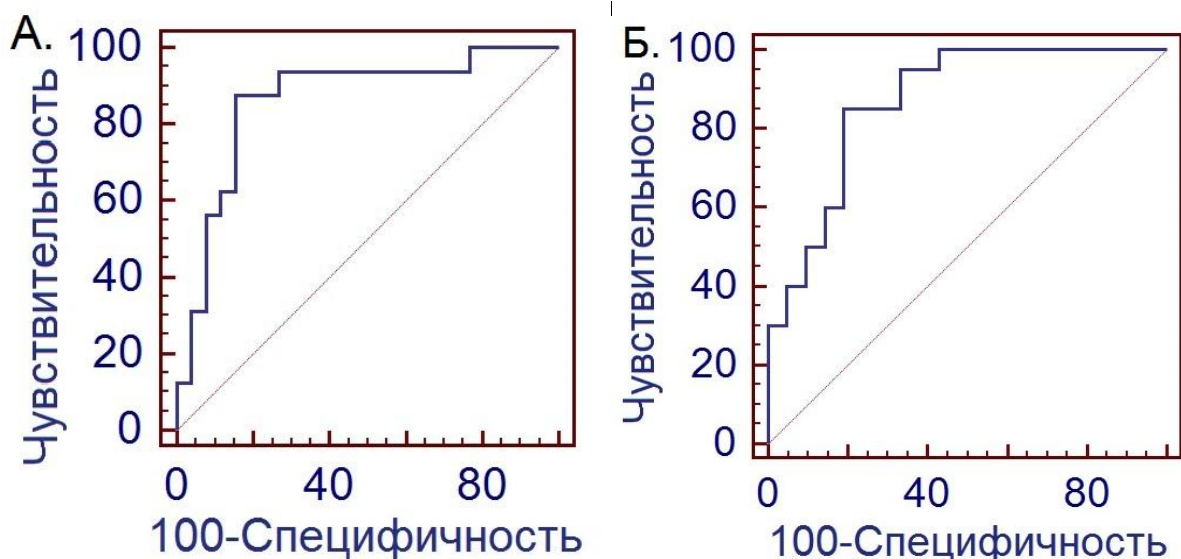


Рис. 3. Графики ROC-кривых для оценки эффективности моделей логистической регрессии. А. Для курящих пациентов с ХОБЛ. Б. Для некурящих пациентов с ХОБЛ.

Полученные модели проверяли на состоятельность на экзаменационных группах, состоящих из пациентов с различной частотой обострений. Результаты проверки работоспособности (валидации) моделей представлены в табл. 6.

Табл. 6. Классификационная таблица проверки логистических регрессионных моделей Y1 и Y2 на экзаменационных группах пациентов с ХОБЛ

Показатели	Модель Y1	Модель Y2
Количество пациентов	24	20
Число истинноположительных результатов	10	5
Число истинноотрицательных результатов	10	11
Число ложноположительных результатов	2	3
Число ложноотрицательных результатов	2	1
Чувствительность, %	83,3	83,3
Специфичность, %	83,3	78,6

Общий процент правильно классифицированных случаев обострений на основе результатов применения уравнения Y1 был равен 83,3%, уравнения Y2 –

80,0%. То есть, из общего числа пациентов 83,3% и 80,0%, для модели Y1 и модели Y2, соответственно, были правильно отнесены в соответствующие группы по частоте обострений. Такие результаты свидетельствуют о том, что предложенные модели прогнозирования имеют хорошую «работоспособность» на экзаменационных группах курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ.

### **Выводы:**

1. 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 результатам проведения САТ-теста. Для значений этих параметров установлена умеренная прямая корреляционная связь с частотой последующих (через 1 год после обследования) обострений.

2. Математическая модель оценки риска обострений у некурящих пациентов с ХОБЛ учитывает результаты одновременного 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%.

3. Уровень VEGF и иммуноглобулина А, результат САТ-теста и частота предшествующих обострений выше у курящих пациентов с частыми обострениями, чем у курящих пациентов с редкими обострениями. Имеется прямая корреляционная связь значений этих показателей с частотой последующих (через 1 год после обследования) обострений.

4. Анализируя совокупность лабораторных и клинических показателей, тесно связанных с частотой обострений у курящих пациентов с ХОБЛ, создана математическая модель оценки риска обострений, которая включает VEGF, иммуноглобулин А, количество баллов по САТ-тесту и частоту предшествующих обострений. Показатели диагностической значимости

предложенной лабораторной модели: чувствительность=87,5%; специфичность=84,6%; эффективность=85,7%.

## Литература

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011.
2. Sin D.D., Vestbo J. // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2009. – 6. – P. 543–545.
3. Salvi S.S., Barnes P.J. // Lancet. – 2009. – Vol. 374, № 9691. – P. 733–743.
4. Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Лаптева И.М. // Здравоохранение. – 2013. – № 7. – С. 21–25.
5. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. // Thorax. – 2002. – № 57. – P. 847–852.
6. Kessler R., Stahl E., Vogelmeier C., et al. // Chest. – 2006. – № 130. – P. 133–142.
7. Miravittles M., Murio C., Guerrero T., et al. // Chest. – 2002. – № 121. – P. 1449–1455.
8. Suissa S., Dell'aniello S., Ernst P. // Thorax. – 2012. – Vol. 67. – P. 957–963.
9. Simoens S., Laekeman G., Decramer M. // Respir. Med. – 2013. – Vol. 107, № 5. – P. 637–648.
10. Anzueto A. // Eur. Respir. Rev. – 2010. – Vol. 19, № 116. – P. 113–118.
11. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A., et al. // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363, № 12. – P. 1128–1138.
12. Thomsen M., Ingebrigtsen T.S., Marott J.L., et al. // JAMA. – 2013. – Vol. 309, № 22. – P. 2353–2361.
13. Bertens L.C., Reitsma J.B., Moons K.G., et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2013. – № 8. – P. 493–499.

14. Brusselle G.G., Joos G.F., Bracke K.R. // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378. – P. 1015–1026.
15. Barnes P.J. // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 41, № 6. – P. 631–638.
16. Gan W.Q., Man S.F., Sin D.D. // *Thorax*. – 2004. – Vol. 59. – P. 574–580.
17. Кадушкин А.Г., Шман Т.В., Новиков В.П., и др. // *Пульмонология*. – 2013. – № 3. – С. 26–30.
18. Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Шман Т.В., и др. // *Туберкулез и болезни легких*. – 2013. – № 10. – С. 35–41.
19. Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Картун Л.В., и др. // *Пульмонология*. – 2013. – № 6. – С. 27–32.
20. Janjigian Y.Y., McDonnell K., Kris M.G., et al. // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116, № 3. – P. 670–675.
21. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., et al. // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, № 3. – P. 511–522.
22. Jones P.W., Harding G., Berry P., et al. // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34, № 3. – P. 648–654.
23. Петри А., Сэбин К. *Наглядная медицинская статистика / пер. с англ. под ред. В.П. Леонова*. – Москва, 2009. – 168 с.
24. Трухачёва Н.В. *Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica*. – Москва, 2012. – 384 с.
25. Кадушкин А.Г., Картун Л.В., Ходосовская Е.В., и др. // *Туберкулез и болезни легких*. – 2014. – № 10. – С. 55–60.

### **Сведения об авторах:**

Таганович Анатолий Дмитриевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологической химии УО «Белорусский государственный медицинский университет»; сл. тел. (375-17) 272-67-64; e-mail: taganovich@bsmu.by.



Кадушкин Алексей Геннадьевич – аспирант кафедры биологической химии УО «Белорусский государственный медицинский университет», 220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (375-17) 272-67-88; e-mail: kadushkyn@gmail.com.

## Резюме

**Цель исследования.** Определить значимость измерения концентрации цитокинов, иммуноглобулинов и относительного количества субпопуляций лимфоцитов в периферической крови, а также некоторых показателей клинического обследования курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ для оценки риска будущих обострений.

**Материалы и методы.** Обследованы 42 некурящих и 43 курящих пациента с ХОБЛ. Экзаменационные группы составили 20 некурящих пациентов с ХОБЛ и 24 курящих пациента с ХОБЛ. К пациентам с редкими обострениями относили тех, кто имел 0-1 обострений через год после обследования. Частыми обострениями считали их количество  $\geq 2$ . Построение прогностической модели осуществляли с помощью метода бинарной логистической регрессии.

**Результаты.** Для курящих пациентов с ХОБЛ разработана достоверная статистическая модель в виде регрессионного уравнения, включающая четыре показателя (VEGF, иммуноглобулин А, результат САТ-теста, количество обострений в предыдущем году). Данная модель позволяет прогнозировать с чувствительностью 87,5% и специфичностью 84,6% наличие у курящих пациентов частых обострений в следующем году. Математическая модель оценки риска обострений у некурящих пациентов с ХОБЛ учитывает результаты одновременного определения в плазме крови VEGF и С-реактивного белка, а также количества баллов по САТ-тесту. Созданная модель обладает чувствительностью 85,0% и специфичностью 81,0%.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, прогнозирование риска, VEGF, САТ-тест, курящие люди.

### **Summary**

**Objective.** To determine the significance of measuring the levels of cytokines, immunoglobulins, the percentages of lymphocyte subpopulations in peripheral blood as well as clinical parameters of non-smoking and smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in order to assess the risk of future exacerbations.

**Materials and methods.** We examined 42 non-smokers with COPD and 43 smokers with COPD. Validation cohorts consisted of 20 non-smoking and 24 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.

**Results.** The final model to predict the frequency of exacerbations within 1 year for smokers with COPD included four variables: VEGF, immunoglobulin A, CAT score and number of exacerbations in the previous year, with sensitivity of 87.5% and specificity of 84.6%. The model to predict the risk of future exacerbations for non-smokers with COPD included VEGF, C-reactive protein and CAT score, with sensitivity of 85.0% and specificity of 81.0%.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, risk prediction, VEGF, CAT, smokers.