

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЧАСТОТЫ ОБОСТРЕНИЙ У НЕКУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Корсик В.Ю., Давидян А. В., А. Г. Кадушкин

Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра биологической химии, г. Минск

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, цитокины, обострения.

Резюме. В работе представлены результаты анализа биохимических показателей крови некурящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. По итогу работы была составлена математическая модель оценки риска будущих обострений.

Resume. The results of analysis of biochemical parameters in non-smoking patients with COPD. The developed prediction model can help clinicians to predict the risk of future exacerbations in non-smoking patients with COPD.

Актуальность.

Хроническая обструктивная болезнь легких – заболевание, характеризующиеся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, связанное с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов и неуклонно прогрессирует. Распространенность ее во всем мире приближается к 10% среди лиц старше 40 лет. По прогнозам ВОЗ, к 2020 году ХОБЛ войдет в первую тройку причин заболеваемости и смертности в мире [1].

Эпидемиологические исследования в ряде стран оказались недостаточными для полноценного освещения проблемы развития ХОБЛ у некурящих пациентов.

Было установлено, что ведущими причинами ХОБЛ у некурящих людей являются длительный контакт с пылью и химикатами производства, перенесенная в раннем детстве тяжелая респираторная инфекция, частые ОРВИ во взрослом возрасте, вдыхание дыма биоорганического топлива, бронхиальная астма, туберкулез легких.

Как и для преобладающего большинства хронических заболеваний, обострения являются характерной особенностью течения ХОБЛ. Развитие таких неблагоприятных событий ускоряют темп снижения функции легких, наносят существенный социально-экономический ущерб и, что самое важное, увеличивают летальность. Корригирование комплекса проводимых лечебно-профилактических мероприятий, повышающиеся эффективность лечения ХОБЛ, возможно только в случае построения адекватной прогностической модели.

В свою очередь, наблюдение за группами риска возможно лишь в случае правильно отобранных критериев частоты обострений. До настоящего времени такие критерии отсутствуют.

Стенка дыхательных путей и паренхима легких при ХОБЛ оказывается инфильтрированной макрофагами, нейтрофилами и лимфоцитами. Этим клеткам принадлежит ключевое значение в формировании деструктивных изменений легочной ткани. Межклеточные взаимодействия между ними и их функциональное

состояние регулируют цитокины. Цитокины, как известно, относятся к группе гормоноподобных белков и пептидов. Они преимущественно синтезируются клетками иммунной системы и участвуют в формировании воспалительных реакций, в том числе, привлечении иммунокомпетентных клеток из кровотока в очаг воспаления в легких.

Цель: Установить закономерности количественного изменения цитокинов и С-реактивного белка в крови некурящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких для дальнейшего выявления риска развития обострений этого заболевания.

Материал и методы. Обследованы 42 некурящих пациента с ХОБЛ и 22 некурящих здоровых человека. Экзаменационная группа составила 18 некурящих пациентов с ХОБЛ. К некурящим были отнесены люди, которые выкурили менее 100 сигарет за жизнь.

Для включения в исследования использовались следующие критерии: стабильное течение ХОБЛ, степень тяжести (по GOLD), возраст ≥ 40 лет, способность правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания, письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения явились: бронхиальная астма, атопия, аллергический ринит, активный туберкулез легких, острые инфекционные заболевания, нарушения свертывающей системы крови, прием системных глюкокортикостероидов в течение 2 месяцев до проведения исследования.

Спирометрия проводилась на аппарате SpiroUSB по стандартной методике с использованием программного обеспечения Spida5 («Micro Medical Limited», Рочестер, Великобритания).

В течение года после проведения исследования подсчитывали частоту обострений ХОБЛ [2]. Редкими обострениями считали 0-1 обострение через год после обследования. Частыми обострениями считали их количество ≥ 2 .

Забор крови осуществлялся натощак. Для получения плазмы образцы венозной крови центрифугировали по истечении одного часа после её забора, при параметрах центрифуги: 3000 об/мин, 15 мин. До анализа образцы хранили при температуре -75°C . Концентрацию цитокинов и С-реактивного белка в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора «StatFax 3200» («Awareness Technology», США).

Результаты исследования обработаны непараметрическими методами вариационной статистики. Для оценки различий между двумя независимыми группами применяли U-критерий Манна-Уитни. О взаимосвязи между показателями судили на основании расчета коэффициента корреляции Спирмена (R). При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали как равное 5%. Оценку интегральной диагностической информативности биохимических тестов проводили с помощью ROC-анализа.

Для построения прогностической модели использовали метод бинарной логистической регрессии.

Результаты и их обсуждение.

Аналізу был подвергнут достаточно широкий диапазон провоспалительных медиаторов плазмы крови некурящих пациентов с ХОБЛ в связи с их потенциальной связью с развитием и течением заболевания. Лишь в отношении пяти цитокинов (IL8, TNF- α , IFN- γ , CXCL11, VEGF) и С-реактивного белка (СРБ) были получены достоверное изменение концентраций по сравнению с здоровыми некурящими людьми была отмечена (таблица 1).

Таблица 1. Потенциальные провоспалительные медиаторы, предикторы риска частых обострений, включенные в исследование

Исследуемый показатель	Некурящие пациенты с ХОБЛ (n = 42)	Здоровые некурящие люди (n=22)	Уровень значимости, p
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

Среди некурящих пациентов с ХОБЛ из всех анализируемых показателей значительно более высокой была концентрация VEGF и СРБ у пациентов с частыми обострениями, чем у пациентов с редкими обострениями.

Дальнейшие действия заключались в проведении корреляционного анализа с целью выявления связи концентрации VEGF и СРБ с частотой обострений. После проведенного анализа было получено заключение, что как СРБ, так и VEGF коррелировали с частотой обострений в течение года после обследования: а) концентрации VEGF – 0,450 (p<0,01) б) уровня СРБ – 0,399 (p<0,01).

Обнаруженная взаимосвязь дала основание включить эти показатели в ROC-анализ. Однако ни один из них не обладал в отдельности достаточно высокой диагностической чувствительностью (ДЧ) и специфичностью (ДС) одновременно (таблица 2).

Таблица 2. Характеристики ROC-кривых для лабораторных при оценке риска частых обострений у некурящих пациентов с ХОБЛ

Показатель	Пороговое значение	ДЧ	ДС	ДЭ	AUC	p
VEGF, нг/мл	>86	75,0	85,7	80,5	0,782	<0,01
СРБ, мг/л	>7,3	65,0	71,4	68,3	0,700	0,02

Поэтому, на следующем этапе, с применением метода бинарной логистической регрессии нами была разработана достоверная статистическая модель в виде регрессионного уравнения (Y), позволяющая прогнозировать вероятность наличия у некурящих пациентов частых обострений (рисунок 1).

$$Y = \frac{\exp(-1,808 + 0,009 \times \text{VEGF} + 0,061 \times \text{СРБ})}{1 + \exp(-1,808 + 0,009 \times \text{VEGF} + 0,061 \times \text{СРБ})}$$

Рис. 1 – Прогностическая модель вероятности развития частых обострений (Y) у некурящих пациентов с ХОБЛ

Оптимальное пороговое значение вероятности для чувствительности и специфичности данной модели составляет 0,3435. Если $Y \leq 0,3435$, то риск развития частых обострений ХОБЛ в течение следующих 12 месяцев низкий, а если $Y > 0,3435$, то риск развития 2 и более обострений в течение следующих 12 месяцев высокий.

Специфичность (ДС) созданной модели составила 76,2%, чувствительность (ДЧ) – 80,0%, диагностическая эффективность (ДЭ) – 78,1%, прогностическая ценность положительного результата – 76,2%, прогностическая ценность отрицательного результата – 80,0%.

Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,793, что соответствует «очень хорошему» качеству созданной модели согласно экспертной шкале AUC (рисунок 2).

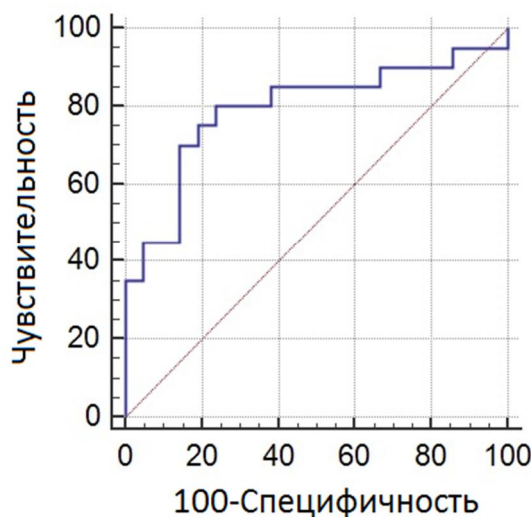


Рис. 2 – График ROC-кривой для оценки эффективности модели Y

При проверке модели на работоспособность использовали экзаменационную группу, состоящую из 18 некурящих пациентов с ХОБЛ. Установлено, что 69,2% правильно отнесены к группе с редкими обострениями; 80,0% правильно отнесены к группе с частыми обострениями. Чувствительность метода составила 80%, специфичность – 69,2%. Общий процент правильно классифицированных случаев обострений ХОБЛ на основании результатов применения уравнения Y составил 74,6%.

Выводы:

1. Наблюдается достоверное увеличение концентрации интерлейкина 8, фактора роста эндотелия сосудов, фактора некроза опухоли α , интерферона γ , CXCL11, С-реактивного белка в плазме крови некурящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) по сравнению с некурящими людьми без ХОБЛ.

2. В плазме крови некурящих пациентов, страдающих ХОБЛ, с частыми обострениями существенно выше концентрация фактора роста эндотелия сосудов и С-реактивного белка по сравнению с пациентами с редкими обострениями. Отмечается умеренная прямая корреляционная связь этих параметров с частотой обострений в следующем после обследования году.

3. Математическая модель оценки риска обострений у некурящих пациентов с ХОБЛ учитывает результаты одновременного определения в плазме крови VEGF и С-реактивного белка. Созданная модель обладает чувствительностью 80,0%, специфичностью 76,2%, диагностической эффективностью 78,1%, площадь под ROC-кривой для нее составляет 0,793 ($p < 0,0001$).

Литература

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011.
2. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363, № 12. – P. 1128–1138.