

В. Ю. Корсик

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ, ПРЕДИКТОРЫ ЧАСТОТЫ ОБОСТРЕНИЙ У НЕКУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ

Научный руководитель: канд. мед. наук, ассистент А. Г. Кадушкин

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

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

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

***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.*

***Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, cytokines, smoking, quality of life, exacerbations.*

Актуальность.

Хроническая обструктивная болезнь легких – заболевание, характеризующиеся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, связанное связано

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].

Стоит отметить, что во многих странах эпидемиологических исследований, посвященных изучению доли некурящих людей среди пациентов, страдающих ХОБЛ, не проводилось.

Установленными причинами ХОБЛ у некурящих людей являются длительный контакт с производственной пылью и химикатами, перенесенная в раннем детстве тяжелая респираторная инфекция, частые острые респираторные заболевания во взрослом возрасте, вдыхание дыма биоорганического топлива, бронхиальная астма, туберкулез легких.

Характерной особенностью течения ХОБЛ является развитие обострений. Эти неблагоприятные события ускоряют темп снижения функции легких, наносят существенный социально-экономический ущерб и увеличивают летальность. Поэтому прогнозирование риска будущих обострений крайне желательно, так как оно позволит своевременно корректировать комплекс проводимых лечебно-профилактических мероприятий, тем самым существенно повысить эффективность лечения ХОБЛ.

При этом, насущной проблемой является разработка критериев частых обострений, чтобы они позволили своевременно выявлять и наблюдать за группами риска. До настоящего времени такие критерии отсутствуют.

При ХОБЛ характерно накопление макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов в легочной паренхиме и стенке дыхательных путей. 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 с тем, чтобы разработать критерии риска развития частых 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, среднетяжелая и тяжелая 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 по стандартной методике на аппарате SpiroUSB с использованием программного обеспечения Spida5 («Micro Medical Limited», Рочестер, Великобритания).

В течение года после проведения исследования подсчитывали частоту обострений ХОБЛ [2]. К пациентам с редкими обострениями относили тех, кто имел 0-1 обострений через год после обследования. Частыми обострениями считали их количество ≥ 2 .

Венозную кровь у обследуемых пациентов забирали рано утром натощак. 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 . Концентрацию цитокинов и С-реактивного белка в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «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. В ходе исследования нами был проанализирован достаточно широкий спектр провоспалительных медиаторов плазмы крови некурящих пациентов с ХОБЛ в связи с их потенциальной связью с развитием и течением заболевания. Достоверное изменение концентраций по сравнению с здоровыми некурящими людьми была отмечена только в отношении пяти цитокинов (IL8, TNF- α , IFN- γ , CXCL11, VEGF) и С-реактивного белка (СРБ) (таблица 1).

Таблица 1. Потенциальные лабораторные факторы 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

Поэтому наши дальнейшие действия заключались в проведении корреляционного анализа с целью выявить связь концентрации VEGF и СРБ с частотой обострений. Результаты позволили прийти к заключению, что все они умеренно 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. Ни один из них не обладал в отдельности достаточно высокой диагностической чувствительностью (ДЧ) и специфичностью (ДС) одновременно (таблица 3).

Таблица 3. 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).

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

Рисунок 1 - Модель прогнозирования 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).

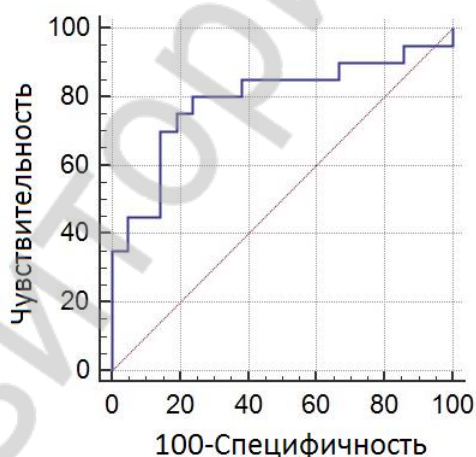


Рисунок 2 - График ROC-кривой для оценки эффективности модели Y

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. В плазме крови некурящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) по сравнению с некурящими людьми без ХОБЛ увеличена концентрация интерлейкина 8, фактора роста эндотелия сосудов, фактора некроза опухоли α , интерферона γ , CXCL11, С-реактивного белка.

2. В плазме крови некурящих пациентов, страдающих ХОБЛ, с частыми (2 и более раз в год) обострениями существенно выше концентрация фактора роста эндотелия сосудов и С-реактивного белка по сравнению с пациентами с редкими (0–1 раз в год) обострениями. Значения этих параметров обладают умеренной прямой корреляционной связью 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 ($p < 0,0001$).

V. Y. Korsik

BLOOD BIOCHEMICAL PARAMETERS AS PREDICTORS OF FREQUENCY OF EXACERBATIONS IN NONSMOKING PATIENTS WITH COPD

Tutor: assistant A.H. Kadushkin

*Department of Biological chemistry,
Belarusian State Medical University, Minsk*

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.