

УДК 616.24-002.155:616.235-002-074-036

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТЧНОГО И БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА КРОВИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМИ ЛЕГОЧНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ

Лукашевич А. А.¹, Юдина О. А.^{1,2}, Давидовская Е. И.³, Пермякова А. О.¹,
Сакович М. В.¹, Руденков Д. С.¹, Дядичкина О. В.¹, Кадушкин А. Г.¹

¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

² Государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь;

³ Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Подходы к лечению пациентов с прогрессирующим фиброзирующим фенотипом интерстициальных легочных болезней (ПФ-ИЛБ) и без прогрессирующего фиброзирующего фенотипа (не-ПФ-ИЛБ) существенно разнятся, что свидетельствует о необходимости раннего, своевременного выделения группы пациентов с ПФ-ИЛБ. Целью настоящего исследования явилось определение значения показателей клеточного и биохимического состава периферической крови пациентов с ИЛБ для прогнозирования прогрессирования фиброза легких. В исследование были включены пациенты с ИЛБ, которые (основываясь на результатах двухлетнего наблюдения) были разделены на две подгруппы – с ПФ-ИЛБ (n=33) и не-ПФ-ИЛБ (n=59). У пациентов с ПФ-ИЛБ пациентов оказались значительно более высокими отношение абсолютных количеств нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ), отношение абсолютных количеств тромбоцитов к лимфоцитам (ОТЛ), индекс системного воспалительного ответа (ИСВО), системный индекс совокупного воспаления (СИСВ), производное отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов (пОНЛ), концентрация С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена, и существенно более низким отношение абсолютных количеств лимфоцитов к моноцитам (ОЛМ) по сравнению с не-ПФ-ИЛБ пациентами. Эффективность этих тестов для прогнозирования прогрессирования фиброза легких у пациентов с ИЛБ составила от 60,9 до 80,4 %. Разработана математическая модель прогнозирования прогрессирования фиброза легких у пациентов с ИЛБ, которая включает результаты определения ОНЛ и уровня СРБ. Она обладает чувствительностью 81,8 %, специфичностью – 86,4 %, эффективностью – 84,8 %, площадью под ROC-кривой – 0,899.

Ключевые слова: интерстициальные легочные болезни, прогрессирование фиброза легких, отношение абсолютных количеств нейтрофилов к лимфоцитам, С-реактивный белок.

Введение. Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) представляет собой хроническую прогрессирующую фиброзирующую интерстициальную легочную болезнь (ИЛБ) неизвестной этиологии, для которой характерна высокая летальность. Средняя продолжительность жизни пациентов с ИЛФ без лечения составляет всего 3-5 лет [1]. Вместе с тем, несмотря на адекватное лечение, фиброз легких может также прогрессировать в течение 61–80 месяцев с момента появления симптомов у 18–32 % пациентов с другими

формами ИЛБ, в частности, с гиперчувствительным пневмонитом, идиопатической интерстициальной пневмонией, идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонией, пневмокониозами, саркоидозом, ИЛБ, обусловленными заболеваниями соединительной ткани, лекарственно-индуцированными ИЛБ [2]. При этом пациенты, страдающие другими, чем ИЛФ, формами ИЛБ с прогрессирующим фиброзирующим фенотипом (ПФ-ИЛБ), умирают раньше, чем пациенты с ИЛБ без ИЛФ и без прогрессирующего

фиброзирующего фенотипа (не-ПФ-ИЛБ), а клиническое течение (без надлежащей терапии) и неблагоприятный прогноз в отношении смертности у пациентов с ПФ-ИЛБ и ИЛФ практически не различаются [3].

В настоящее время подходы к лечению пациентов с ПФ-ИЛБ и не-ПФ-ИЛБ существенно разнятся, что свидетельствует о необходимости раннего, своевременного выделения группы пациентов с ПФ-ИЛБ. Показана целесообразность назначения антифибротической терапии (нинтеданибом) у пациентов с ПФ-ИЛБ. Так, использование нинтеданиба у этой группы пациентов приводило к значительному замедлению снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в течение 1 года наблюдения по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо [4]. Кроме того, у пациентов с ПФ-ИЛБ должен быть рассмотрен вопрос о возможности проведения трансплантации легких. Однако до сих пор отсутствуют надежные, валидизированные биомаркеры, которые можно было бы использовать для прогнозирования прогрессирования фиброза легких у пациентов с другими, чем ИЛФ, формами ИЛБ [2].

Помимо сходства в клинических проявлениях и терапевтических опциях, различные формы ПФ-ИЛБ также характеризуются общими молекулярно-клеточными механизмами повреждения легочной ткани, которые приводят к ее фиброзированию. Ключевую роль в развитии ПФ-ИЛБ отводят клеткам-участникам развития воспалительного процесса и формирования участков фиброза.

Сообщается, что рутинные тесты общего и биохимического анализов крови могут использоваться для прогнозирования течения ИЛБ. Так, повышенное ($\geq 2,9$) отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов (ОНЛ) позволяет выявить группу пациентов с ИЛФ с повышенным риском смерти [5]. В другом исследовании у пациентов с ИЛФ обнаружена взаимосвязь ФЖЕЛ с ОНЛ, отношением абсолютного количества лимфоцитов к абсолютному количеству моноцитов (ОЛМ), индексом системного воспалительного ответа (ИСВО) и совокупным индексом системного воспаления (СИСВ) [6]. В работе С. J. W. Stock и соавторов было показано, что высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) ассоциирован со снижением продолжительности жизни пациентов с ИЛБ [7]. Однако диагностическая значимость, в том числе эффективность, чувствительность и специфичность показателей общего и биохимического анализов крови для оценки вероятности

прогрессирования фиброза легких у пациентов с другими, чем ИЛФ, формами ИЛБ ранее не изучалась.

Цель работы – определить значение показателей клеточного и биохимического состава периферической крови пациентов с ИЛБ для прогнозирования прогрессирования фиброза легких.

Материалы и методы. В исследование были включены две группы пациентов (основная и экзаменационная) с ИЛБ численностью 92 и 32 человека, находившихся на стационарном лечении в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» (г. Минск, Республика Беларусь) в период с апреля 2015 года по март 2022 года. Последующий (от момента госпитализации и включения пациента в исследование) доступный для анализа (отраженный в медицинских документах) период наблюдения за каждым пациентом составлял минимум 2 года (максимум до 9 лет).

Диагноз ИЛБ у обеих групп пациентов был установлен междисциплинарной командой, состоящей из врача-пульмонолога, врача-рентгенолога и врача-патологоанатома. Все пациенты имели клинические признаки фибротических изменений легких. Критериями включения являлись наличие характерного ИЛБ рентгенологического паттерна, установленного по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР); морфологически верифицированный диагноз заболевания, входящего в группу ИЛБ. Из исследования исключались пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани, проявлениями лекарственной токсичности и фиброзом, развившимся вследствие лучевой терапии.

Таблица 1 – Характеристика участников исследования

Характеристика	Основная группа пациентов (n=92)	Экзаменационная группа пациентов (n=32)
Пол, м/ж	60/32	21/11
Возраст (годы)	58,0 (46,0–63,8)	59,0 (46,5–65,0)
Курильщики (активные или экс-курильщики)	44	14
ФЖЕЛ, % от должного значения	88,0 (75,8–107,3)	91,0 (78,0–101,5)
Критерии прогрессирования заболевания в течение 24 месяцев, кол-во пациентов (%)	33 (35,9 %)	11 (34,4 %)

Демографические (возраст, пол, индекс массы тела), клинические (тяжесть респираторных симптомов, продолжительность заболевания, история курения и лечения пациентов), рентгенологические (степень фиброза по данным КТВР) данные и результаты оценки функции внешнего дыхания, включая сведения о ФЖЕЛ, были получены из записей историй болезни. Параметры общего анализа крови, подсчитанные на гематологическом анализаторе Cell-Dyn Ruby (Abbott Laboratories, США), биохимического анализа крови, измеренные на биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott Laboratories, США), и концентрация фибриногена, вычисленная на автоматическом коагулометре Helena AC-4 (Helena Biosciences, Великобритания), также были включены в последующий анализ.

Индексы клеточного состава крови рассчитывали по следующим общепринятым формулам: ОНЛ – отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов; пОНЛ (производное ОНЛ) – отношение абсолютного количества нейтрофилов к разнице между абсолютным количеством лейкоцитов и абсолютным количеством нейтрофилов; ОТЛ – отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов; ОЛМ – отношение абсолютного количества лимфоцитов к абсолютному количеству моноцитов; ИСВО (индекс системного воспалительного ответа) – производное абсолютных количеств нейтрофилов и моноцитов, деленное на абсолютное количество лимфоцитов; СИСВ (системный индекс совокупного воспаления) – производное абсолютных количеств нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов, деленное на абсолютное количество лимфоцитов.

Основываясь на результатах двухлетнего наблюдения, основная группа пациентов с ИЛБ была разделена на две подгруппы – с прогрессирующим (n=33) либо не прогрессирующим (n=59) фиброзом легких. К критериям прогрессирования фиброза легких в течение двух лет (несмотря на исчерпывающую стандартную терапию) относили:

- 1) снижение ФЖЕЛ на ≥ 10 % от должного значения;
- 2) снижение ФЖЕЛ от 5 до < 10 % от должного значения в совокупности с ухудшением респираторных симптомов или увеличением степени фиброза легких по данным КТВР;
- 3) ухудшение респираторных симптомов и увеличение степени фиброза легких по данным КТВР [4].

Настоящее ретроспективное исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено решением комитета по биомедицинской этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета статистического анализа данных MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). Для проверки гипотезы нормальности распределения данных использовали критерий Шапиро-Уилка. В связи с тем, что количественные значения показателей не подчинялись нормальному распределению, их анализ проводили методами непараметрической статистики. Сравнение показателей между двумя независимыми группами проводили путем расчета U-критерия Манна-Уитни. Для суждения о взаимосвязи между показателями вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. Диагностическую информативность лабораторных тестов оценивали на основе эффективности, чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности, площади под ROC-кривой. При выборе величины порогового значения учитывали оптимальное сочетание чувствительности и специфичности теста.

Построение прогностической модели проводили методом бинарной логистической регрессии. Качество приближения регрессионной модели оценивали при помощи функции правдоподобия. Анализ согласованности данных модели и реальных данных осуществляли по результатам теста Хосмера-Лемешова. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали как равное 5 %.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе исследования у пациентов с ПФ-ИЛБ и не-ПФ-ИЛБ были проанализированы показатели общего и биохимического анализов крови (таблица 2).

Из всех анализируемых показателей значительно более высокими были ОНЛ, ОТЛ, ИСВО, СИСВ, пОНЛ, концентрация СРБ и фибриногена в крови у ПФ-ИЛБ пациентов, чем у не-ПФ-ИЛБ пациентов. Значение ОЛМ также существенно различалось в зависимости от прогрессирования фиброза легких у пациентов с ИЛБ. Результаты корреляционного анализа показывают их корреляционную связь с прогрессированием фиброза легких: $R=0,590$ ($p<0,001$) для ОНЛ; $R=0,283$ ($p=0,006$) для ОТЛ; $R=-0,312$ ($p=0,003$) для ОЛМ; $R=0,475$ ($p<0,001$) для ИСВО; $R=0,413$ ($p<0,001$) для СИСВ; $R=0,572$ ($p<0,001$) для пОНЛ; $R=0,236$ ($p=0,048$) для концентрации фибриногена; $R=0,458$ ($p<0,001$) для уровня СРБ. Обнаруженная

взаимосвязь дала основание включить показатели биохимического и клеточного состава крови в ROC-анализ.

Эффективность каждого отдельного параметра для прогнозирования прогрессирования фиброза легких у пациентов с ИЛБ, рассчитанная

на основе их чувствительности и специфичности, составила от 60,9 до 80,4 % (таблица 3).

Каждый из этих параметров характеризовался достаточно высокой прогностической значимостью, о чем свидетельствует площадь под ROC-кривой, которая находилась в диапазоне от 0,640 до 0,855.

Таблица 2 – Значения параметров общего и биохимического анализов крови у пациентов с интерстициальными легочными болезнями

Показатель	Не-ПФ-ИЛБ (n=59)	ПФ-ИЛБ (n=33)	Значимость отличий, р
ОНЛ	1,63 (1,22–2,06)	2,60 (2,14–3,74)	<0,001
ОТЛ	98,14 (84,83–121,19)	136,82 (95,13–187,63)	0,007
ОЛМ	4,33 (3,17–6,11)	3,22 (2,71–4,00)	0,003
ИСВО	0,89 (0,59–1,25)	1,41 (1,13–2,51)	<0,001
СИСВ	215,58 (128,19–320,91)	436,33 (205,41–587,93)	<0,001
пОНЛ	1,27 (0,92–1,56)	1,86 (1,55–2,51)	<0,001
Общий белок, г/л	74,0 (71,9–77,8)	76,0 (69,8–78,3)	0,549
Фибриноген, г/л	2,85 (2,25–3,49)	3,33 (2,90–4,58)	<0,01
СРБ, мг/л	3,0 (1,3–5,0)	7,2 (4,3–13,1)	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	78,8 (68,0–86,1)	78,3 (64,0–89,1)	0,711
Холестерол общий, ммоль/л	5,3 (4,7–6,1)	5,4 (4,6–5,8)	0,882
Мочевая кислота, мкмоль/л	375 (279–440)	360 (283–420)	0,896
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л	207,5 (160,0–323,0)	231,0 (185,0–284,5)	0,804
Гаммаглутамин-транспептидаза, ЕД/л	26,0 (18,3–32,0)	24,5 (20,0–63,5)	0,406

Примечание: ПФ-ИЛБ – пациенты с прогрессирующим фиброзирующим фенотипом интерстициальных легочных болезней; не-ПФ-ИЛБ – пациенты с интерстициальными легочными болезнями без прогрессирующего фиброзирующего фенотипа; СРБ – С-реактивный белок; ОНЛ – отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов; пОНЛ – производное отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов; ОТЛ – отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов; ОЛМ – отношение абсолютного количества лимфоцитов к абсолютному количеству моноцитов; ИСВО – индекс системного воспалительного ответа; СИСВ – системный индекс совокупного воспаления.

Таблица 3 – Характеристики ROC-кривых для показателей клеточного и биохимического состава крови при прогнозировании прогрессирования фиброза легких у пациентов с интерстициальными легочными болезнями

Показатель	ПЗ	Чувств. (95% ДИ)	Специф. (95% ДИ)	Эфф.	AUC (95% ДИ)	р (vs AUC = 0,5)	ИЮ
ОНЛ	>2,07	81,8 (64,5–93,0)	76,3 (63,4–86,4)	78,3	0,855 (0,766–0,920)	<0,001	0,581
ОТЛ	>134,23	51,5 (33,5–69,2)	81,4 (69,1–90,3)	70,7	0,670 (0,56–0,765)	0,007	0,329
ОЛМ	≤4	81,8 (64,5–93,0)	57,6 (44,1–70,4)	66,3	0,687 (0,582–0,780)	0,001	0,395

Окончание табл. 3

ИСВО	>1,13	75,8 (57,7–88,9)	71,2 (57,9–82,2)	72,8	0,786 (0,688–0,865)	<0,001	0,469
СИСВ	>345,01	63,6 (45,1–79,6)	81,4 (69,1–90,3)	75,0	0,749 (0,648–0,833)	<0,001	0,450
пОНЛ	>1,7	63,6 (45,1–79,6)	89,8 (79,2–96,2)	80,4	0,844 (0,754–0,911)	<0,001	0,535
Фибриноген, г/л	>2,98	66,7 (48,2–82,0)	57,6 (44,1–70,4)	60,9	0,640 (0,518–0,751)	0,034	0,304
СРБ, мг/л	>6,11	66,7 (48,2–82,0)	84,7 (73,0–92,8)	78,3	0,776 (0,677–0,856)	<0,001	0,514

Примечание: ПЗ – пороговое значение; чувств. – чувствительность; специф. – специфичность; эфф. – эффективность; ДИ – доверительный интервал; AUC – площадь под ROC-кривой; p (vs AUC=0,5) – уровень значимости, при котором оцениваемая площадь под ROC-кривой статистически значимо отличается от неинформативного значения 0,5; ИЮ – индекс Юдена.

Для повышения эффективности прогнозирования отобранные лабораторные показатели анализировались методом бинарной регрессии.

Пошаговое включение параметров биохимического и клеточного состава крови в статистическую модель привело к составлению регрессионного уравнения, позволяющего прогнозировать прогрессирование фиброза легких у пациентов с ИЛБ с чувствительностью 81,8 %, специфичностью 86,4 % и эффективностью 84,8 % (формула 1, таблица 4).

$$Y = \frac{\exp(-5,177+1,699 \times X_1+0,134 \times X_2)}{1+\exp(-5,177+1,699 \times X_1+0,134 \times X_2)} \quad (1),$$

где Y – прогрессирование фиброза легких у пациентов с ИЛБ; X1 – ОНЛ; X2 – СРБ; exp (≈ 2,718) – основание натурального логарифма; – 5,177 – константа регрессионного уравнения; 1,699, 0,134 – коэффициенты регрессии.

Таблица 4 – Параметры уравнения логистической регрессии

Факторный признак	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	ОШ	95% ДИ ОШ
ОНЛ	1,699	0,455	5,47	2,24 – 13,33
СРБ	0,134	0,054	1,14	1,03 – 1,27

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) для данной модели

составила 77,1 %, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 89,5 %.

Индекс Юдена был равен 0,683.

Оптимальное пороговое значение вероятности для чувствительности и специфичности данной модели составило 0,331. Это значит, что если Y>0,331, то существует высокая вероятность прогрессирования фиброза легких, а если Y≤0,331, то имеется высокая вероятность того, что фиброз легких не будет прогрессировать.

На следующем этапе исследования была проанализирована коллинеарность между предикторными переменными ОНЛ и СРБ. Известно, что между параметрами в уравнении логистической регрессии должна отсутствовать сильная корреляционная связь, то есть они не должны зависеть друг от друга. В разработанной нами модели наблюдалась умеренная корреляционная связь между ОНЛ и СРБ (R= 0,303, p=0,003). Это значит, что обе переменные обоснованно включены в уравнение логистической регрессии Y.

В оцениваемой регрессионной модели начальный отрицательный удвоенный логарифм функции правдоподобия (–2log Likelihood, –2LL) составил 120,1. Включение в уравнение предикторных переменных (уровня СРБ и значения ОНЛ) привело к снижению –2LL до 72,6. Таким образом, снижение, или «качество приближения» составило 47,5; p<0,001.

Далее, используя методы, предложенные Коксом и Снеллом либо Найджелкерком, рассчитывали коэффициент детерминации (R²). Этот показатель демонстрирует то, насколько изменение резульативной переменной Y объясняется изменением совокупности независимых переменных уравнения. Для построенной нами модели R² Найджелкерка составил 0,553, R² Кокса и Снелла – 0,403.

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 «пациенты с ПФ-ИЛБ» – «пациенты с не-ПФ-ИЛБ» (таблица 5).

Для сконструированной модели уровень значимости для этого критерия составил $p > 0,05$, то есть принимается нулевая гипотеза о согласии модели и реальных данных.

Таблица 5 – Оценка модели Y по критерию Хосмера–Лемешова

Классификация	Тест на соответствие
Хи-квадрат	8,1
Число степеней свободы	8
Уровень значимости	0,42

Для оценки эффективности созданной модели прогнозирования прогрессирования фиброза легких у пациентов с ИЛБ был проведен ROC-анализ (таблица 6) с построением кривой (рисунок 1).

Площадь под ROC-кривой для модели Y составила 0,899, что соответствует «очень хорошему» качеству созданной модели согласно экспертной шкале.

Таблица 6 – Характеристики ROC-кривой для логистической регрессионной модели Y

Площадь под ROC-кривой	0,899
Стандартная ошибка	0,0318
95% ДИ	0,819–0,952
p (vs AUC=0,5)	<0,001

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

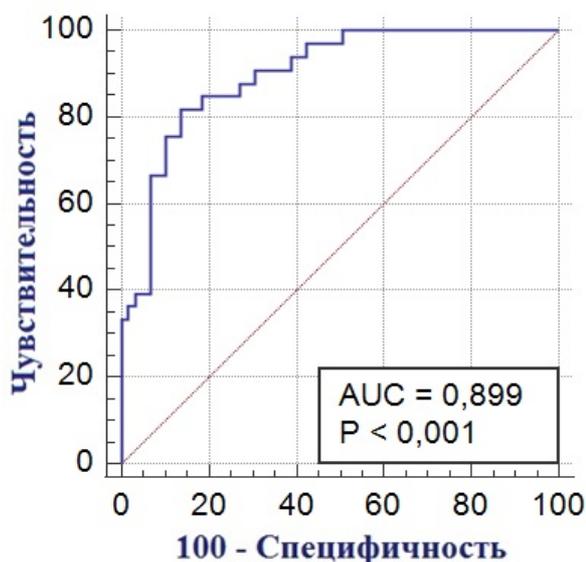


Рисунок 1 – График ROC-кривой для оценки эффективности модели логистической регрессии Y

Далее мы провели апробацию математической модели на экзаменационной группе пациентов с ИЛБ (n=32). У 12 пациентов с ИЛБ значения показателя, предсказывающего прогрессирование фиброза легких (Y), были выше пограничного значения ($>0,331$), то есть вероятность прогрессирования фиброза легких у них высокая. У 20 пациентов значения показателя Y были $\leq 0,331$, то есть вероятность прогрессирования фиброза легких у них низкая (таблица 7).

Таблица 7 – Классификационная таблица проверки логистической регрессионной модели Y на экзаменационной выборке пациентов с интерстициальными легочными болезнями

Количество пациентов с интерстициальными легочными болезнями		
Фактически	Прогноз на основе формулы 1	
	Прогрессирование фиброза легких	Нет прогрессирования фиброза легких
Прогрессирование фиброза легких (n=11)	9	2
Нет прогрессирования фиброза легких (n=21)	3	18

Сопоставление результатов расчета регрессионного уравнения Y с прогрессированием фиброза легких по данным двухлетнего наблюдения показало, что 9 пациентов из 11 (81,8 %) правильно отнесены к группе с прогрессированием фиброза легких, 18 из 21 (85,7 %) пациентов правильно отнесены к группе с благоприятным течением ИЛБ (таблица 7). Таким образом, чувствительность метода составила 81,8 %, специфичность – 85,7 %, ПЦПР – 75,0 %, ПЦОР – 90,0 %.

Общий процент правильно классифицированных случаев течения фиброза легких (эффективность) на основе результатов применения данного уравнения составил 84,4 %.

В совокупности результаты апробации математической модели Y на экзаменационной выборке пациентов с ИЛБ показали, что построенная модель работает надежно.

Заключение. В результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Тесты на определение в крови ОНЛ, пОНЛ, ОТЛ, ОЛМ, ИСВО, СИСВ, концентрации СРБ, фибриногена, превышающие пороговые значения, являются диагностически значимыми при прогнозировании прогрессирования фиброза легких у пациентов с ИЛБ.

Эффективность этих тестов составляет от 60,9 до 80,4 %.

2. Разработана математическая модель прогнозирования прогрессирования фиброза легких у пациентов с ИЛБ, которая включает результаты определения в крови ОНЛ и концентрации СРБ. Она обладает чувствительностью 81,8 %, специфичностью – 86,4 %, эффективностью – 84,8 %, ПЦПР – 77,1 %, ПЦОР – 89,5 %, площадью под ROC-кривой – 0,899.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках НИР по договору с БРФФИ № М23КИТГ-002 (№ ГР 20230882).

Список цитированных источников

1. Early Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Narrative Review / H. Alsomali [et al.] // *Pulm. Ther.* – 2023. – Vol. 9, N 2. – P. 177–193.
2. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement / S. K. Rajan [et al.] // *Eur. Respir J.* – 2023. – Vol. 61, N 3 (2103187). – P. 1–19.
3. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases / K. K. Brown [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 55, N 6 (2000085). – P. 1–10.
4. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases / K. R. Flaherty [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 381, N 18. – P. 1718–1727.
5. Multi-center evaluation of baseline neutrophil-to-lymphocyte (NLR) ratio as an independent predictor of mortality and clinical risk stratifier in idiopathic pulmonary fibrosis / T. A. Mikolasch [et al.] // *EClinicalMedicine.* – 2022. – Vol. 55 (101758). – P. 1–14.
6. Blood Cell Count Derived Inflammation Indexes in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis / A. Zinellu [et al.] // *Lung.* – 2020. – Vol. 198, N 5. – P. 821–827.
7. Serum C-reactive protein is associated with earlier mortality across different interstitial lung diseases / C. J. W. Stock [et al.] // *Respirology.* – 2024. – Vol. 29, N 3. – P. 228–234.

Use of cellular and biochemical blood tests to predict the progression of pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases

Lukashevich A. A.¹, Yudina O. A.^{1,2}, Davidovskaya E. I.³, Permyakova A. O.¹, Sakovich M. V.¹, Rudenkov D. S.¹, Dyadichkina O. V.¹, Kadushkin A. G.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

² Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus;

³ Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Republic of Belarus

Approaches to the treatment of patients with a progressive fibrosing phenotype of interstitial lung diseases (PF-ILD) and without a progressive fibrosing phenotype (non-PF-ILD) differ significantly. This demonstrates the need for the early, timely identification of a group of patients with PF-ILD. The aim of this study was to determine the value of the cellular and biochemical blood tests in patients with ILD for predicting the progression of pulmonary fibrosis. Patients with ILD included in the study (based on the results of a two-year follow-up) were divided into two subgroups - with PF-ILD (n=33) and non-PF-ILD (n=59). PF-ILD patients had higher neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), systemic inflammation response index (SIRI), aggregate index of systemic inflammation (AISI), derived neutrophil to lymphocyte ratio (dNLR), concentration of C-reactive protein (CRP) and fibrinogen, and a significantly lower lymphocyte to monocyte ratio (LMR) compared with non-PF-ILD patients. The diagnostic accuracy of these tests for predicting progression of pulmonary fibrosis in patients with ILD ranged from 60.9 to 80.4 %. A mathematical model has been developed for predicting the progression of pulmonary fibrosis in patients with ILD, which includes the values of NLR and CRP level. It has a sensitivity of 81.8 %, a specificity of 86.4 %, an efficiency of 84.8 %, and an area under the ROC curve of 0.899

Keywords: interstitial lung diseases, progression of pulmonary fibrosis, neutrophil to lymphocyte ratio, C-reactive protein.