

А. Г. Кадушкин, А. Д. Таганович

РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И ИММУНОГЛОБУЛИНА А В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОБОСТРЕНИЙ У КУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В работе изучалась значимость определения концентрации цитокинов, иммуноглобулинов и относительно-го количества субпопуляций лимфоцитов в периферической крови, а также данных клинического обследования (возраста, индекса курящего человека, параметров функции внешнего дыхания, частоты обострений в предыдущем году, результата САТ-теста) у курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) для оценки риска будущих обострений. Обследованы 43 курящих пациента с ХОБЛ. Экзаменационную группу составили 24 курящих пациента. К пациентам с редкими обострениями относили тех, кто имел 0–1 обострений 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 четыре показателя (VEGF, иммуноглобулин А, результат САТ-теста, количество обострений в предыдущем году). Данная математическая модель позволяет прогнозировать с чувствительностью 87,5% и специфичностью 84,6% наличие у курящих пациентов частых обострений в следующем году. Созданная математическая модель для расчета вероятности частых обострений может использоваться при создании адекватных индивидуальных схем лечения для курящих пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, прогнозирование риска, VEGF, иммуноглобулин А, САТ-тест.

A. H. Kadushkin, A. D. Tahanovich

ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND IMMUNOGLOBULIN A IN PREDICTION OF EXACERBATIONS IN SMOKING PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

We evaluated the significance of measuring the levels of cytokines, immunoglobulins, the percentages of lymphocyte subpopulations in peripheral blood as well as clinical data (age, smoking index, parameters of spirometry, number of exacerbations in the previous year, CAT score) of smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in order to assess the risk of future exacerbations. The derivation and validation cohorts consisted of 43 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. The final model to predict the frequency of exacerbations in smokers with COPD within 1 year included four variables: VEGF, immunoglobulin A, number of exacerbations in the previous year, CAT score) with sensitivity of 87.5% and specificity of 84.6%. Our newly developed prediction model can help clinicians to predict the risk of future exacerbations in smoking patients with COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbations, risk prediction, VEGF, immunoglobulin A, CAT.

При хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) воспалительный процесс поражает проксимальные и периферические отделы дыхательных путей, легочную паренхиму и стенку легочных сосудов, что постепенно ограничивает скорость воздушного потока [1]. Во всем мире насчитывается более 600 миллионов пациентов с ХОБЛ, причем, ежегодно умирает около 3 миллионов пациентов [2]. Главным фактором риска развития ХОБЛ признается курение сигарет [3]. В Республике Беларусь доля курящих среди пациентов с ХОБЛ составляет 46,7% [4].

Частые обострения ХОБЛ являются важными событиями в течении заболевания, поскольку приводят к усугублению функции легких [5, 6], снижают качество жизни пациента [7] и требуют существенных

экономических расходов на лечение [8]. Более того, тяжелые обострения, требующие госпитализации, являются основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ [9]. Поэтому прогнозирование риска будущих обострений ХОБЛ крайне желательно. Оно может позволить своевременно оптимизировать комплекс лечебных и профилактических мероприятий и избежать ухудшения состояния пациентов [10, 11]. Тем самым снижаются финансовые затраты на лечение.

В ходе исследования ECLIPSE было показано, что частота обострений возрастает с увеличением тяжести ХОБЛ [12]. 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 прогностическим критерием риска будущих обострений при ХОБЛ. Полагали, что таким критерием может быть частота обострений в предыдущем году [12]. 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 [13, 14].

Для ХОБЛ характерно накопление нейтрофилов и Т-лимфоцитов в легочной паренхиме и стенке дыхательных путей [15]. Этим клеткам принадлежит ключевое значение в формировании деструктивных изменений легочной ткани. Межклеточные взаимодействия между ними и их функциональное состояние регулируют цитокины и иммуноглобулины [16]. 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, участ-

ником и маркером которого является С-реактивный белок (СРБ) [17]. Поэтому количественное изучение цитокинов, иммуноглобулинов, СРБ, а также субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови курящих пациентов, страдающих ХОБЛ, представляется перспективным в поиске предикторов обострений.

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

Материалы и методы

Обследованы 43 курящих пациента с ХОБЛ и 22 здоровых курильщика. Экзаменационную группу составили 24 курильщика с ХОБЛ. Характеристика участников исследования представлена в табл. 1. Все курящие пациенты с ХОБЛ и здоровые курильщики имели индекс курения более 10 пачек/лет.

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Показатель	Контрольная группа пациентов с ХОБЛ	Экзаменационная группа пациентов с ХОБЛ	Здоровые курящие люди
n	43	24	22
Возраст, годы	63,0 (61,0–67,0)	64,5 (61,0–68,0)	61,0(59,0–64,0)
Пол, м/ж	37/6	18/6	15/7
Индекс массы тела, кг/м ²	26,9 (22,9–29,7)	28,2 (24,9–31,8)	28,4 (26,0–31,1)
ОФV ₁ до ингаляции бронхолитика, % от должн.	41,0 (31,0–51,0)	51,0 (38,0–60,5)	96,5 (88,0–106,0)
ОФV ₁ после ингаляции бронхолитика, % от должн.	45,0 (34,0–56,0)	55,5 (42,0–65,5)	–
ОФV ₁ /ФЖЕЛ до ингаляции бронхолитика, %	59,0 (52,0–67,0)	59,0 (53,0–63,5)	85,5 (80,0–89,0)
ОФV ₁ /ФЖЕЛ после ингаляции бронхолитика, %	61,0 (52,0–66,0)	61,0 (55,0–65,0)	–

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

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 группу здоровых людей вошли курящие добровольцы с нормальным уровнем объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФV₁) и нормальной величиной отношения объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких (ОФV₁/ФЖЕЛ), не имевшие в анамне-

зе 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 [18]. Оценку качества жизни пациентов с ХОБЛ проводили с использованием шкалы CAT (COPD Assessment Test, оценочный тест по ХОБЛ) [19].

Для получения плазмы образцы центрифугировали 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), интер-

ферона 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 иммуноферментом анализаторе «StatFax 3200» (Awareness Technology, Палм Сити, США) с использованием наборов реагентов производства предприятия Вектор-Бест (Новосибирск, РФ) 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 СХР (Beckman Coulter, США).

В течение года после проведения исследования подсчитывали количество обострений ХОБЛ. К пациентам с редкими обострениями относили тех, кто имел 0–1 обострений ($n = 26$). Частыми обострениями считали их количество ≥ 2 ($n = 16$) [12].

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 [20, 21].

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 курящих пациентов, страдающих ХОБЛ, наблюдается существенное изменение относительного количества субпопуляций лимфоцитов периферической крови (табл. 2). На это указывает увеличение процента CD3⁺CD8⁺, 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, VEGF, IgA и IgE в плазме крови курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с группой курящих здоровых людей. Уровень С-реактивного белка также превысил контрольные значения.

Таблица 2. Уровень лабораторных параметров в периферической крови курящих пациентов с ХОБЛ

Исследуемый показатель	Курящие пациенты с ХОБЛ ($n = 43$)	Здоровые курящие люди ($n = 22$)	Уровень значимости, p
CD3 ⁺ лимфоциты (относительно лимфоцитов), %	65,0 (57,0–71,3)	63,1 (59,1–67,9)	0,9886
CD3 ⁺ CD4 ⁺ лимфоциты (относительно лимфоцитов), %	32,5 (26,4–36,6)	36,8 (33,1–39,6)	0,0123
CD3 ⁺ CD8 ⁺ лимфоциты (относительно лимфоцитов), %	29,6 (23,9–38,7)	25,6 (21,6–31,1)	0,0485
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ лимфоциты	1,1 (0,7–1,4)	1,4 (1,0–2,0)	0,0073
CD20 ⁺ лимфоциты (относительно лимфоцитов), %	12,1 (9,6–16,3)	11,2 (6,6–16,7)	0,5577
CXCR3 ⁺ лимфоциты (относительно лимфоцитов), %	24,4 (20,7–31,8)	24,0 (20,5–28,8)	0,5293
CD3 ⁺ CXCR3 ⁺ лимфоциты (относительно Т-лимфоцитов), %	40,7 (36,8–48,0)	37,3 (30,2–39,5)	0,0012
CCR5 ⁺ лимфоциты (относительно лимфоцитов), %	2,9 (2,0–5,6)	2,3 (1,3–3,8)	0,0112
CD3 ⁺ CCR5 ⁺ лимфоциты (относительно Т-лимфоцитов), %	4,9 (3,1–6,5)	3,1 (1,8–4,3)	0,0026
CD95 ⁺ лимфоциты (относительно лимфоцитов), %	56,9 (50,6–63,7)	36,4 (12,8–55,6)	0,0014
CD3 ⁺ CD95 ⁺ лимфоциты (относительно Т-лимфоцитов), %	49,7 (39,0–62,3)	34,9 (15,8–38,9)	0,0002
CD8 ⁺ CD95 ⁺ лимфоциты (относительно CD8 ⁺ Т-лимфоцитов), %	20,2 (12,6–37,4)	12,3 (7,1–15,2)	0,0093
CD4 ⁺ CD25 ⁺ (относительно Т-хелперов), %	7,1 (4,8–9,1)	6,1 (4,7–7,6)	0,1507
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻ (относительно Т-хелперов), %	7,1 (5,0–9,5)	5,4 (4,3–6,9)	0,0257
IL-1 β , пг/мл	1,0 (0,0–4,0)	1,2 (0,7–2,3)	0,5557
IL-6, пг/мл	5,4 (3,0–8,8)	5,6 (3,0–11,4)	0,5557
IL-8, пг/мл	6,0 (3,5–7,8)	3,9 (2,8–5,0)	0,0178
IL-10, пг/мл	0,0 (0,0–2,5)	0,0 (0,0–4,8)	0,4375
TNF- α , нг/мл	1,8 (0,4–3,6)	2,3 (1,2–3,2)	0,7498

Продолжение табл. 1

Исследуемый показатель	Курящие пациенты с ХОБЛ (n = 43)	Здоровые курящие люди (n = 22)	Уровень значимости, p
IFN-γ, пг/мл	1,2 (0,0–2,2)	1,2 (0,3–2,2)	0,6775
CXCL11, пг/мл	57,0 (40,0–85,0)	63,0 (46,0–128,0)	0,2199
sFasL, пг/мл	82,0 (57,0–123,0)	92,0 (51,0–136,0)	0,6573
VEGF, пг/мл	70,0 (32,0–106,0)	29,5 (19,0–45,0)	0,0047
C-реактивный белок, мг/л	7,3 (3,5–13,1)	3,0 (1,5–4,2)	0,0001
IgA, мг/мл	2,2 (1,6–2,8)	1,8 (1,5–2,0)	0,0490
IgE, МЕ/мл	510,0 (285,0–880,0)	285,0 (164,0–390,0)	0,0051
IgG, мг/мл	13,3 (8,6–18,0)	12,4 (9,5–16,0)	0,8788
IgM, мг/мл	1,1 (0,8–1,6)	1,0 (0,9–1,6)	0,9889

Далее параметры, значения которых существенно отличались у курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с группой курящих 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 значительно более высокой была концентрация VEGF [90,0 (68,5–163,0) пг/мл] и иммуноглобулина А [2,4 (2,1–2,9) мг/мл] у пациентов с частыми обострениями, чем у пациентов с редкими обострениями [39,0 (22,0–93,0) пг/мл и 2,0 (1,4–2,4) мг/мл, соответственно]. ЧОПГ и результат САТ-теста также существенно различались в зависимости от частоты обострений. У пациентов с частыми обострениями значение САТ составило 18,0 (14,0–22,0) баллов, а у пациентов с редкими обострениями – 14,0 (9,0–

18,0) баллов. Количество прошедших обострений было 1,0 (0,0–2,0) и 3,0 (2,0–3,0) случаев у пациентов с частыми и редкими обострениями, соответственно.

Далее эти показатели подвергли корреляционному анализу. Результаты позволили прийти к заключению, что все они умеренно коррелировали с частотой обострений в течение года после обследования. Коэффициенты корреляции 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). 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 69,0% до 78,6% (табл. 3). Каждый из этих параметров характеризовался достаточно высокой прогностической значимостью, о чем свидетельствует площадь под ROC-кривой, которая находилась в пределах от 0,708 до 0,812 [21].

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

Показатель	Пороговое значение	ДЧ (95% ДИ)	ДС (95% ДИ)	AUC (95% ДИ)	p (vs AUC = 0,5)
VEGF, пг/мл	> 58	87,5 (61,7–98,4)	61,5 (40,6–79,8)	0,708 (0,547–0,838)	0,0143
IgA, мг/мл	> 2	81,2 (54,4–96,0)	61,5 (40,6–79,8)	0,719 (0,559–0,846)	0,0078
ЧОПГ	> 2	62,5 (35,4–84,8)	88,5 (69,8–97,6)	0,812 (0,662–0,916)	< 0,0001
САТ, баллы	> 16	62,5 (35,4–84,8)	73,1 (52,2–88,4)	0,737 (0,578–0,860)	0,0028

Примечание: 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.

Для повышения эффективности прогнозирования четыре 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 курящих пациентов частых обострений с чувствительностью 87,5%, специфичностью 84,6% и диагностической эффективностью 85,7% (рис. 1, табл. 4). Прогностическая ценность положительного результата для данной модели составила 77,8%, прогностическая ценность отрицательного результата – 91,7%.

$$Y = \frac{\exp(-4,1136 + 0,0072 \times X1 + 0,231 \times X2 + 0,9674 \times X3 + 0,0448 \times X4)}{1 + \exp(-4,1136 + 0,0072 \times X1 + 0,231 \times X2 + 0,9674 \times X3 + 0,448 \times X4)}$$

Рис. 1. Уравнение логистической регрессии Y

Таблица 4. Параметры уравнения логистической регрессии

Факторный признак	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	ОШ	95% ДИ ОШ
VEGF, пг/мл	0,0072	0,0070	1,007	0,994–1,021
IgA, мг/мл	0,2310	0,3763	1,260	0,603–2,634
ЧОПГ	0,9674	0,4303	2,631	1,132–6,116
CAT, баллы	0,0448	0,0847	1,046	0,886–1,235

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

Модель прогнозирует вероятность развития частых обострений (Y) у курящих пациентов с ХОБЛ на основании: уровня VEGF (X1); концентрации IgA (X2); количества обострений в предыдущем году (X3); и количества баллов по CAT-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 $Y \leq 0,348$, то риск развития частых обострений ХОБЛ в течение следующих 12 месяцев низкий, а если $Y > 0,348$, то риск развития 2 и более обострений в течение следующих 12 месяцев высокий.

Предикторные переменные были оценены на коллинеарность (независимость). Как известно, параметры в уравнении логистической регрессии должны быть независимы друг от друга, то есть 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 [20]. В разработанной нами модели не было выявлено случаев сильной корреляционной связи между предикторными переменными (табл. 5).

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

	VEGF, пг/мл	IgA, мг/мл	ЧОПГ	CAT, баллы
VEGF, пг/мл	–	0,069	0,295	0,442*
IgA, мг/мл	0,069	–	0,197	0,073
ЧОПГ	0,295	0,197	–	0,514*
CAT, баллы	0,442*	0,073	0,514*	–

Примечание: * – $p < 0,05$.

В оцениваемой регрессионной модели – $2\log$ Likelihood (удвоенный логарифм функции правдоподобия со знаком минус) из уравнения, содержащего только константу (начальный – $2LL$), составляет 55,8. После добавления факторных признаков $2LL$ снижа-

ется до 38,0. Снижение, или «качество приближения» составляет 17,8; $p = 0,0014$.

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 $p > 0,05$, то есть принимается нулевая гипотеза о согласии модели и реальных данных.

Таблица 6. Оценка модели Y по критерию Хосмера-Лемешова

Классификация	Goodness-of-fit test
Chi-квадрат	9,269
Число степеней свободы	9
Уровень значимости	0,4128

Для оценки эффективности созданной модели был проведен ROC-анализ (табл. 7) с построением кривой (рис. 2). Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,863, что соответствует «очень хорошему» качеству созданной модели согласно экспертной шкале AUC [21].

Таблица 7. Характеристики ROC-кривой для логистической регрессионной модели Y

Площадь под ROC-кривой	0,863
Стандартная ошибка	0,0624
95% доверительный интервал	0,722–0,949
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.

Полученную модель проверяли на состоятельность на экзаменационной группе, состоящей из 24 курящих пациентов с различной частотой обострений. Результаты проверки работоспособности (валидации) модели в экзаменационной выборке были следующими: специфичность 83,3% и чувствительность 83,3% (табл. 8).

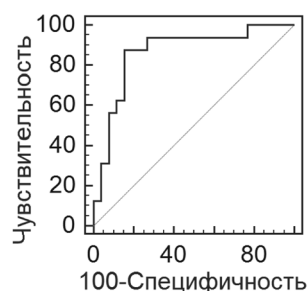


Рис. 2. График ROC-кривой для оценки эффективности модели логистической регрессии

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 = 12)	10	2	83,3	специфичность
	Частые обострения (n = 12)	2	10	83,3	чувствительность
Суммарный процентный показатель				83,3	эффективность

Общий процент правильно классифицированных (по степени риска обострений) случаев ХОБЛ на основании результатов применения уравнения Y составил 83,3%. Можно заключить, что построенная логистическая модель устойчиво работает на экзаменационной выборке.

Выводы

1. Для курящих пациентов, страдающих ХОБЛ, по сравнению со здоровыми курящими людьми в крови характерно повышение процентного содержания CD3⁺CD8⁺, 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, VEGF, IgA, IgE и С-реактивного белка в плазме крови.

2. У курящих 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 иммуноглобулина А в плазме крови, а также количество баллов по САТ-тесту и частота обострений в прошедшем году. Для значимых этих параметров установлена 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 иммуноглобулина А, а также количества баллов по САТ-тесту и частоты обострений в предыдущем году. Созданная модель обладает чувствительностью 87,5%, специфичностью 84,6%, диагностической эффективностью 85,7% и рекомендует к использованию в амбулаторных условиях.

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. Sin, D. D. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease / D. D. Sin, J. Vestbo // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2009. – Vol. 6. – P. 543–545.
3. Salvi, S. S. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers / S. S. Salvi, P. J. Barnes // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374, № 9691. – P. 733–743.
4. Кадушкин, А. Г. Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких у городских жителей / А. Г. Кадушкин, А. Д. Таганович, И. М. Лаптева // *Здравоохранение.* – 2013. – № 7. – С. 21–25.
5. *Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease* / G. C. Donaldson [et al.] // *Thorax.* – 2002. – № 57. – P. 847–852.

ease / G. C. Donaldson [et al.] // *Thorax.* – 2002. – № 57. – P. 847–852.

6. *Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease* / T. A. Seemungal [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – № 161. – P. 1608–1613.

7. *Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview based study* / R. Kessler [et al.] // *Chest.* – 2006. – № 130. – P. 133–142.

8. *Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD* / M. Miravittles [et al.] // *Chest.* – 2002. – № 121. – P. 1449–1455.

9. *Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure* / J. Zielinski [et al.] // *Monaldi Arch. Chest Dis.* – 1997. – № 52. – P. 43–47.

10. *Simoens, S. Preventing COPD exacerbations with macrolides: a review and budget impact analysis* / S. Simoens, G. Laekeman, M. Decramer // *Respir. Med.* – 2013. – Vol. 107, № 5. – P. 637–648.

11. *Anzueto, A. Impact of exacerbations on COPD* / A. Anzueto // *Eur. Respir. Rev.* – 2010. – Vol. 19, № 116. – P. 113–118.

12. *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease* / J. R. Hurst [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363, № 12. – P. 1128–1138.

13. *Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease* / M. Thomsen [et al.] // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309, № 22. – P. 2353–2361.

14. *Development and validation of a model to predict the risk of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease* / L. C. Bertens [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2013. – Vol. 8. – P. 493–499.

15. *Brusselle, G. G. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease* / G. G. Brusselle, G. F. Joos, K. R. Bracke // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378. – P. 1015–1026.

16. *Barnes, P. J. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease* / P. J. Barnes // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 41, № 6. – P. 631–638.

17. *Gan, W. Q. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis* / W. Q. Gan, S. F. Man, D. D. Sin // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59. – P. 574–580.

18. *Standardisation of the measurement of lung volumes* / J. Wanger [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, № 3. – P. 511–522.

19. *Development and first validation of the COPD Assessment Test* / P. W. Jones [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34, № 3. – P. 648–654.

20. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 168 с.

21. Трухачёва, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Трухачёва, Н. В. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 384 с.

Поступила 29.06.2015 г.