На правах рукописи

ШЕВЦОВА ВЕРОНИКА ИВАНОВНА

КОМПЛЕКСНАЯ МЕТОДИКА РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ХОБЛ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА СОДЕРЖАНИЯ В СЫВОРОТКЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

14.01.25 – пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Воронеж – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель:
Зуйкова Анна Александровна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:
Шапорова Наталия Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины)

Конопля Евгения Никитична, доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 22 мая 2018 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.009.02 при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России и на сайте университета www.vrngmu.ru

Автореферат разослан «____» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета А.Я. Кравченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Актуальность темы. Европейское респираторное общество обозначило раннюю доклиническую диагностику и профилактику хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) как одну из важнейших задач (GOLD, 2017). Доказано, что наиболее эффективной стратегией для ранней диагностики и успешной терапии ХОБЛ является ее выявление врачами на начальных этапах с помощью спирометрии (Айсанов З.Р. и соавт., 2014). В большинстве случаев ХОБЛ диагностируется лишь на поздних стадиях болезни (Чучалин А.Г., 2014).

Ущерб, наносимый ХОБЛ, требует от исследователей разработки, внедрения и научного обоснования возможности применения скрининговых методов диагностики ХОБЛ для широкого круга населения. Это позволит преодолеть проблему гиподиагностики в первичном звене здравоохранения.

В настоящее время для ранней диагностики ХОБЛ используются как анамнестические опросники с возможностью комбинирования (Астафьева Н.Г. 2012, Овакимян К.В.,2013, Vrbica Z., 2016), так и ряд инструментальных и лабораторных обследований (Камалова Л.М. и соавт., 2014, Черногорюк Г.Э. и соавт., 2014, Я.В. Марченков, 2012, Лишманов Ю.Б. и соавт., 2012, Labor M., 2016).

Наличие и степень активности воспалительного процесса в дыхательных путях раньше всего отразится в появлении или изменении концентрации в крови веществ, участвующих в каскаде патогенетических реакций. Значимое же изменение функции внешнего дыхания будет соответствовать уже необратимым изменениям. Именно поэтому для оценки активности воспаления у людей из групп риска и пациентов с ХОБЛ очень важно определить неспецифические биомаркеры.

Таким биомаркером может явиться цинк. Определено, что недостаточность цинка имеет большое значение в развитии хронического воспаления (Осипова Л.С., 2013, Rhys Hamon, 2014). Цинксодержащими

являются ферменты систем «антиоксиданты-оксиданты» и «протеолиз-антипротеолиз».

Определение маркера, способного отразить изменения на доклинической стадии заболевания, позволит решить проблему ранней диагностики ХОБЛ и определить стратегию ведения пациента.

Степень разработанности темы исследования. Результаты изучения изменений концентрации цинка у больных ХОБЛ и лиц из групп риска представлены в единичных работах. Недостаточно изучено содержание нейтрофильной эластазы (НЭ) и активность супероксиддисмутазы (СОД) у лиц со сниженной функцией внешнего дыхания. Мало внимания уделяется изучению фракций цинка при различных заболеваниях, в том числе у пациентов с ХОБЛ. Открытым остается вопрос о взаимосвязи ферментов и уровня цинка.

Цель исследования. Разработать и доказать эффективность методики ранней диагностики и профилактики ХОБЛ, основанной на комплексном анализе содержания в сыворотке крови неспецифических маркеров (уровня свободного и связанного цинка, активности супероксиддисмутазы, нейтрофильной эластазы).

Задачи исследования:

1. Оценить уровень неспецифических маркеров в сыворотке крови (общий уровень цинка и его фракций, НЭ, активности СОД) и выявить различия в их содержании у пациентов с ХОБЛ и лиц с различным статусом курения.

2. Верифицировать роль неспецифических маркеров (общий уровень цинка и его фракций, НЭ, активности СОД) в патофизиологии ХОБЛ путем оценки закономерностей изменения их концентрации в сыворотке крови у лиц с нормальной и сниженной функцией внешнего дыхания.

3. С помощью методов многомерного статистического анализа разработать и оценить адекватность прогностических моделей, построенных

на основе анамнестических и лабораторных показателей, для ранней диагностики ХОБЛ

4. На основе предложенной прогностической модели разработать программный продукт для ранней диагностики и профилактики ХОБЛ у лиц, подвергающихся воздействию табачного дыма.

Научная новизна:

1. Определены статистически значимые различия в уровне исследуемых маркеров (общий уровень цинка и его фракций, НЭ, активности СОД) в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ и лиц с различным статусом курения

2. Выявлен высокий уровень корреляции между значением спирометрического показателя $ОФВ_1$ и уровнем цинка и его фракций, уровнем НЭ, активности СОД в сыворотке крови у лиц с нормальной и сниженной функцией внешнего дыхания.

3. Описанная в работе комбинированная (включающая анамнестические и лабораторные показатели) прогностическая модель, обладает наиболее высокими показателями чувствительности (94%) и специфичности (98%) и способна решить задачу по раннему выявлению ХОБЛ врачами амбулаторного звена.

4. Предлагаемый программный продукт позволяет оценить вероятность развития ХОБЛ и получить рекомендации для ее профилактики у лиц, подвергающихся влиянию табачного дыма,

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Определение неспецифических маркеров (общего уровня цинка и его фракций, НЭ, активности СОД) у пациентов с ХОБЛ и лиц с различным статусом курения обеспечивает выявление ранних проявлений заболевания на доклинической стадии.

2. Снижение уровня цинка и его фракций, увеличение концентрации НЭ, активности СОД в сыворотке крови у лиц со сниженной функцией внешнего дыхания по сравнению с лицами с нормальной ФВД

подтверждают роль этих маркеров в формировании патофизиологических изменений при ХОБЛ, а выявленные закономерности их изменений при снижении функции внешнего дыхания делают возможным использование этих маркеров при ранней диагностике ХОБЛ.

3. Разработанная в ходе многомерного статистического анализа комбинированная прогностическая модель обладает высокой прогностической ценностью и может использоваться для оценки вероятности развития ХОБЛ у конкретного пациента.

4. Предложенный программный продукт целесообразно применять врачам амбулаторного звена для ранней диагностики ХОБЛ, что позволит оценить вероятность возникновения заболевания, скорректировать образ жизни пациента.

Методология и методы исследования. Всем пациентам проводилось анкетирование, клиническое обследование, включавшее в себя оценку жалоб, анамнез жизни и заболевания, объективный статус, спирометрию.

Всем исследуемым проводился забор крови с целью определения специфических показателей: общего цинка и его свободной связанной фракции, альбумина, НЭ, активности СОД. Включение пациентов в исследование проводилось после подписания информированного добровольного согласия, одобренного в локальном этическом комитете ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Общий уровень цинка, его фракций, уровень НЭ, уровень активности СОД значимо отличается у курящих пациентов с диагнозом ХОБЛ, и у курящих, и у пассивных курильщиков.

2. Выявленные высокие корреляционные связи между уровнем цинка и НЭ, активности СОД, значениями спирометрического показателя $ОФВ_1$ % от должного подтверждают его роль в патофизиологии ХОБЛ.

3. Комбинированная (включающая анамнестические и лабораторные показатели) прогностическая модель, построенная на базе

регрессионного анализа, является наиболее сбалансированной по чувствительности и специфичности и позволяет определить наличие ХОБЛ с точностью более 90%.

4. Компьютерная программа, созданная на основе уравнения регрессии, включающего анамнестические и лабораторные показатели, позволяет эффективно и с минимальными временными затратами определить вероятность развития ХОБЛ.

Личный вклад автора. Автор лично провел набор пациентов, сбор анамнестических данных, анализ полученных данных физикального, лабораторного, инструментального обследований пациентов, разработку и заполнение индивидуальных карт регистрации, анализ и интерпретацию полученных данных, математическую и статистическую обработку и анализ полученных данных, формулировку выводов, практических рекомендаций.

Публикации. По результатам выполненных исследований опубликовано: 23 печатных работы в центральных журналах и изданиях, в сборниках трудов всероссийских и межрегиональных конференций, Национального Конгресса по болезням органов дыхания, из них 5 – в журналах, входящих в перечень Высшей Аттестационной Комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

Достоверность и обоснованность результатов исследования. Достоверность обеспечена представительностью выборки, обширностью первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, применением современных методов статистической обработки информации.

Внедрение основных положений в практику. Результаты настоящей работы применяются в практической деятельности БУЗ ВО «ВГКП № 1», БУЗ ВО «ВГКП № 7», БУЗ ВО «ВГКБ СМП №8», в учебном и лечебном процессе на кафедрах поликлинической терапии и общей врачебной практики, факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях: III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках XIII областного фестиваля "Молодые ученые - развитию Ивановской области" (Иваново, 2017), XX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2017), XVII-й международная конференция студентов и молодых ученых «Студенческая медицинская наука XXI века» (Витебск, 2017), межвузовская научно-практическая конференция молодых ученых «Молодежь и медицинская наука» (Тверь, 2017), VII международный молодежный медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 2017). Диссертация апробирована на расширенном заседании кафедр поликлинической терапии и общей врачебной практики, факультетской терапии и фтизиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (протокол № 12 от 26.02. 2018).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 278 источников (125 отечественных и 153 зарубежный) и приложения. Текст содержит: 18 таблиц и 39 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 150 человек, из них 42 пациента с хронической обструктивной болезнью легких, госпитализированных в течение 2015-2017 гг. в пульмонологическое отделение БУЗ ВО «ВГКБ СМП № 8» и 108 здоровых лиц, проходивших профилактический медицинский осмотр в ООО «МЦПП» в 2016-2017 гг. Все пациенты заполняли

информированное согласие на диагностические мероприятия. Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании клинических рекомендаций по ХОБЛ 2014 г. и в соответствии с положениями Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10).

Критерием исключения из исследования являлось наличие сопутствующих заболеваний как в фазе обострения, так и в стадию ремиссии (для верификации влияния курения на определяемые показатели).

Исследование проводилось в 3 этапа. Распределение лиц на первом этапе исследования представлено на Рисунке 1.

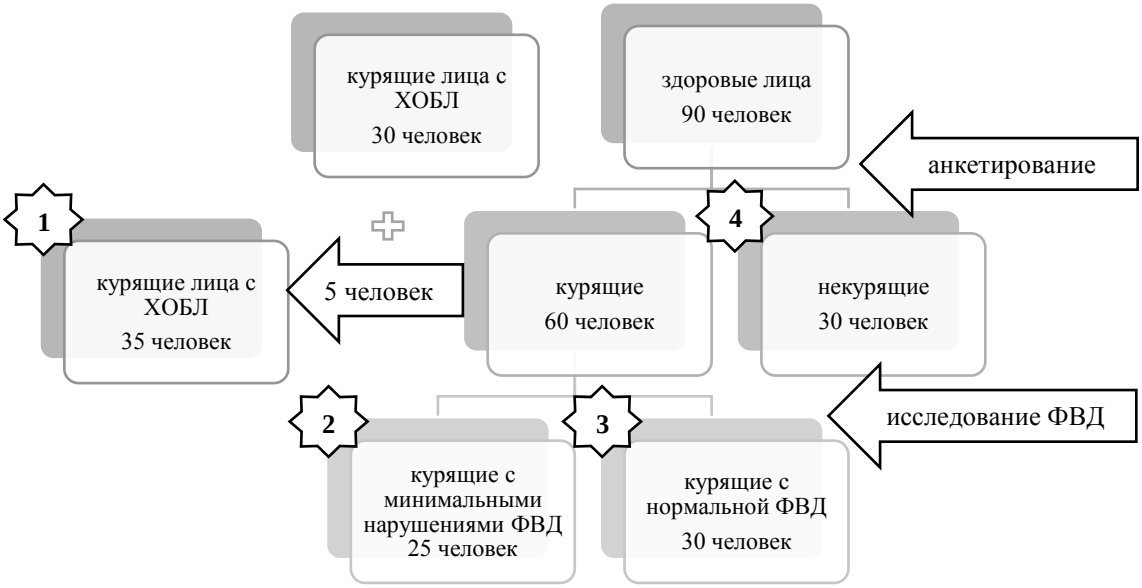


Рисунок 1 – Распределение лиц на группы на первом этапе исследования

Согласно Клиническим рекомендациям по использованию метода спирометрии пульмонологического общества РФ нормальными значениями показателя $ОФВ_1$ % от должного принято считать более 80%. Постановка диагноза ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD происходит при снижении этого показателя ниже 70%. Результаты спирометрии здоровых лиц соответствовали нормальным значениям, однако у 25 пациентов показатель $ОФВ_1$ % от должного находился в пределах от 70 до 80%, что явилось предпосылкой для формирования группы лиц с минимальными нарушениями ФВД.

При проведении профилактического медицинского осмотра у 5 курящих пациентов, предъявляющих жалобы на кашель, выявлено снижение показателя $ОФВ_1$ % от должного менее 70%. Ввиду этого, данные пациенты были отнесены к группе 1 (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ).

Первый этап предусматривал анкетирование: пациенты с ХОБЛ заполняли стандартизированные опросники, предложенные российским респираторным обществом на основе рекомендаций рабочей группы GOLD – шкала Medical Research Council Scale (MRC) Dyspnea Scale для оценки одышки, CAT (оценочный тест ХОБЛ) а также клинический опросник по ХОБЛ (CCQ), здоровые лица заполняли специально разработанную анкету, определение спирометрических показателей $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ % от должного и ФЖЕЛ % от должного с последующим расчетом индекса Генслера – отношения $ОФВ_1$ к ФЖЕЛ, а также однократное определение в сыворотке крови общего цинка, его свободной и связанной фракции (калориметрическим методом), уровня альбумина (калориметрическим методом), НЭ (ИФА) , активности СОД (хемилюминисцентым методом) у лиц с ХОБЛ и здоровых с разным статусом курения и определение корреляционных связей между исследуемыми показателями и ФВД.

Далее, на втором этапе, на основании полученных данных производился регрессионный анализ для создания прогностической модели. На третьем этапе исследования разрабатывалась скрининговая компьютерная программа (на основе модели, обладающей наибольшей прогностической ценностью). Для проверки эффективности разработанной компьютерной скрининговой программы обследовались 30 лиц: 12 больных ХОБЛ и 18 здоровых лиц.

Методы статистической обработки. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics 20.0, для сравнения групп использовались: непараметрический критерий Манна-Уитни, Н-тест по методу Краскела-Уоллеса. Различия между группами считались значимыми

при p <0,05. Для выявления вероятностной связи между двумя переменными использовался корреляционный анализ (использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена). При исследовании зависимости вероятности развития ХОБЛ от ряда параметров, описанных в данной работе, был применен множественный линейный регрессионный анализ. Для проверки прогностической значимости модели был использован ROC-анализ, с расчетом показателя AUC.

Разработка компьютерной программы. Для разработки скрининговой компьютерной программы была выбрана среда Visual Studio 2017 Community Edition, язык программы – C#.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования установлено, что общий уровень цинка и его фракций в сыворотке крови достоверно отличается у лиц 1 и 4 группы (H=92,322, p=0,001). Также выявлены значимые различия в уровне связанного (H=90,355, при p=0,01) и свободного (H=99,748, при p=0,01) цинка у лиц из 1 группы и 4 группы. Обращает на себя внимание отсутствие достоверных отличий в группах 1, 2 и 3 в общем уровне цинке и его фракций (Таблица 1).

Таблица 1 – Общий уровень цинка и его фракций у исследуемых из разных групп наблюдения (мкМ)

Показатель	Статистический показатель	1 группа (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ)	2 группа (курящие с минимальными нарушениями ФВД)	3 группа (курящие с сохранной ФВД)	4 группа (курящие пассивно)*
Общий уровень цинка	M±σ	11,60±2,62	15,54±1,52	17,50±2,54	22,49±2,17
	min – max	6,98 – 18,20	12,30 – 17,90	13,60 – 23,40	19,10 – 27,00
Связанная фракция цинка	M±σ	10,73±2,35	14,14±1,37	15,65±2,14	19,74±1,63
	min – max	6,50 – 16,63	11,17 – 16,20	12,28 – 20,60	17,25 – 23,27
Свободная фракция цинка	M±σ	0,87±0,28	1,40±0,15	1,86±0,46	2,75±0,56
	min – max	0,48 – 1,57	1,11 – 1,70	1,32 – 3,23	1,85 – 3,73

Примечание: здесь и далее * – различия в исследуемых группах значимы при p=0,001

Также была проанализирована доля связанного цинка в сыворотке крови (Рисунок 2). Выявлены значимые различия в доле связанной фракции цинка у лиц различных групп исследования (H=104,523, при p=0,01).

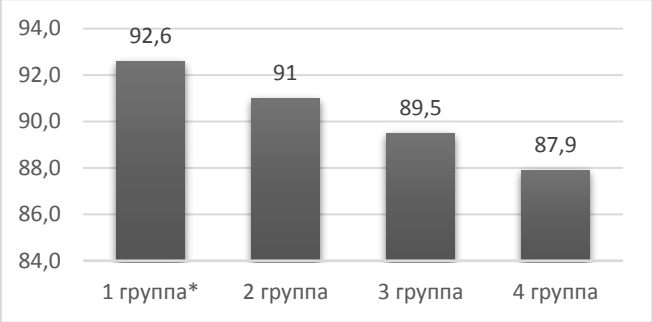


Рисунок 2 – Доля связанной фракции цинка у исследуемых лиц, %

Данная фракция микроэлемента является показателем потребности в микроэлементе для синтеза воспалительных ферментов при активации систем «протеолиз – антипротеолиз» и «оксиданты – антиоксиданты». Увеличение доли связанного цинка свидетельствует о возрастающей потребности в нем для синтеза цинксодержащих ферментов, которые активируются под влиянием табачного дыма. Ввиду того, что большую часть общей концентрации цинка составляет связанный цинк, закономерно его снижение в исследуемых группах. Однако, изменение в соотношении «связанный – свободный цинк» позволяет предположить наличие реакций, осуществляемых с участием данного микроэлемента и требующих его транспортировки. В связи с этим и происходит усиленное объединение цинка с белками и, соответственно, переход его из пула свободного в пул связанного.

Для подтверждения предположения определен уровень альбумина как основного транспортировщика метаболически активного цинка.

Выявлены значимые различия при анализе содержания альбумина в крови исследуемых лиц (H=90,812, при p=0,01). Так, уровень альбумина у здоровых курящих пациентов из 2 и 3 группы значимо выше, чем у людей 1 группы. Это обусловлено активацией транспорта метаболически активного цинка для удовлетворения потребности в микроэлементе при синтезе ферментов, обуславливающих патогенетические изменения в дыхательных путях.

Определено, что уровень НЭ и активности СОД у лиц из 1 группы значимо выше, чем у лиц других групп, что говорит об активности

ферментной системы у больных ХОБЛ. Значения показателя «НЭ» и активности «СОД» у лиц из второй и третьей групп не отличаются, однако они значимо выше, чем у 4 группы (Рисунок 3,4).

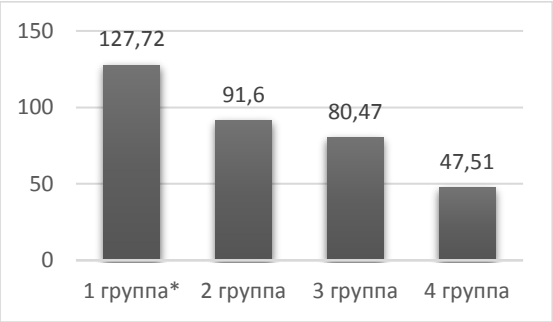


Рисунок 3 – Уровень нейтрофильной эластазы у исследуемых лиц, нг/мл

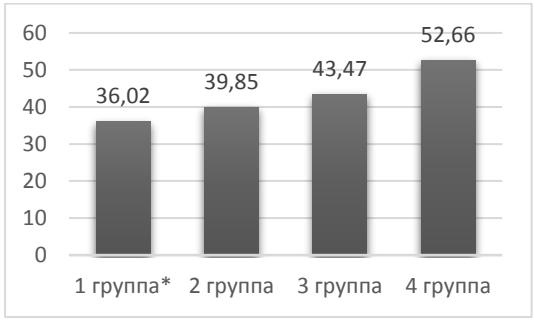
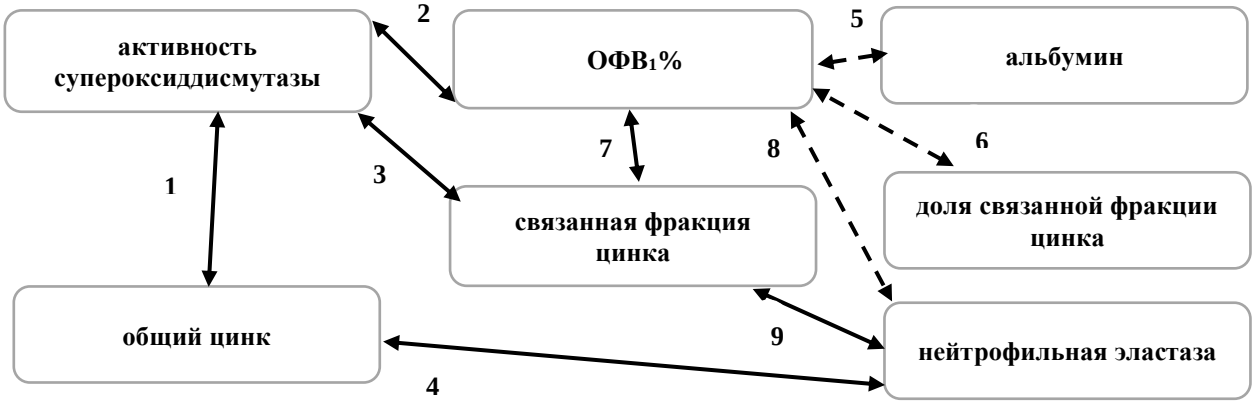


Рисунок 4 – Активность супероксиддисмутазы у исследуемых лиц, %

Определено, что маркеры, определяемые в данном исследовании, имели идентичные закономерности и изменялись в ряду: курящие пассивно → курящие с сохранной ФВД → курящие с нарушением ФВД → курящие с ХОБЛ.

При выполнении корреляционного анализа Спирмена определены значимые высокие корреляционные связи между исследуемыми показателями (Рисунок 5).



1:r=0.9; **2**:r=0.8; **3**:r=0.9; **4**:r=0,92; **5**:r=0.84; **6**:r=-0.89; **7**:r=0.86; **8**:r=-0.91; **9**:r=-0.92

Рисунок 5 – Кореляционные связи между изученными маркерами

Обратная корреляционная связь

Прямая корреляционная связь

Полученные результаты показывают, что патогенетические изменения возникают у курильщиков уже на доклинической стадии заболевания. Это

дает возможность врачам использовать для ранней диагностики ХОБЛ маркеры, описанные в данном исследовании. Таким маркером, прежде всего является цинк и процентное соотношение его свободной и связанной фракции. Схема участия цинка в патогенезе ХОБЛ представляется следующим образом (Рисунок 6).

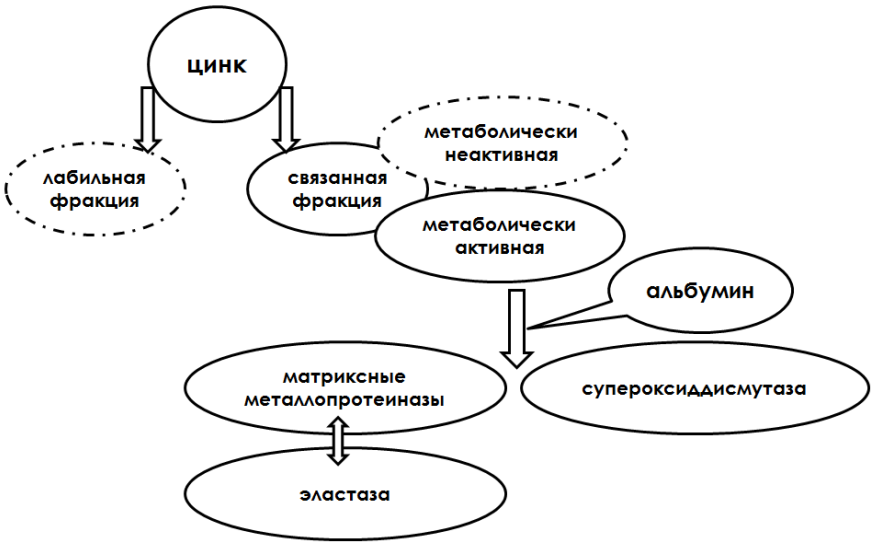


Рисунок 6 – Схема участия цинка в патогенезе ХОБЛ

Целью **второго этапа** работы была разработка компьютерной программы, оценивающей вероятность наличия ХОБЛ. Для этого было необходимо оценить зависимость риска развития ХОБЛ от ряда маркеров, описанных в данной работе. Возникновение заболевания у пациента является событием, которое может либо произойти, либо – не произойти, то есть, классифицируется как дихотомическая зависимая переменная. Исходя из этого, для построения математической модели был использован метод бинарной логистической регрессии, который позволяется определять вероятность наступления события в зависимости от значений независимой переменной. В качестве независимых переменных были определены 9 показателей, приведенных в Таблице 2.

Таблица 2 – Показатели, определенные в качестве независимых переменных при проведении бинарной логистической регрессии

имя переменной	расшифровка	тип переменной
G	пол	категориальная
A	возраст	интервальная
S	отношение к курению	категориальная
ИК	индекс курения	интервальная
C	наличие кашля	категориальная
D	наличие одышки	категориальная
$Zn_{общ}$	общий цинк	интервальная

На подготовительном этапе разработки компьютерной скрининговой программы определялась наиболее прогностически адекватная модель. С этой целью с помощью ROC – анализа были оценены 3 модели. В первую были включены только анамнестические показатели, во вторую – только лабораторные, и, наконец, в третью – комбинация показателей.

Прогностическая модель 1 включала в себя только анамнестические показатели: пол, возраст, отношение к курению, индекс курения, наличие кашля и одышки. Уравнение регрессии имеет вид:

$$z=33{,}510–0{,}296*G–0{,}251*A+14{,}136*S+0{,}033*ИК–18{,}183*C–19{,}463*D$$

Прогностическая модель 2 включала в себя только лабораторные показатели: значение уровня общего цинка. Уравнение регрессии имеет вид:

$$z= – 13{,}877 + 1{,}005 \times Zn\ общ$$

Прогностическая модель 3 – комбинированная, включала в себя и анамнестические и лабораторные показатели. Уравнение регрессии имеет вид:

$$z=17{,}155–0{,}288*G–0{,}226*A+16{,}379*S+0{,}08*ИК–17{,}584*C–8{,}230*D+0{,}693*Zn_{общ}$$

Полученные в ходе регрессионного анализа уравнения были оценены с помощью ROC-анализа (Таблица 3).

Таблица 3 – Оценка прогностической способности моделей

Прогностическая модель	Se	Sp	ПЦ ПР	ПЦ ОР	ОП ПР	ОП ОР
ПМ 1	86,5%	96%	91,4%	94,1%	0,91	1,23
ПМ 2	87,5%	90%	80%	95,2%	0,98	1,04
ПМ 3	**94%**	**98%**	**97,1%**	**97,6%**	**0,96**	**1,06**

Показатели комбинированной модели не только максимальны по сравнению с предыдущими моделями, но, что особо ценно, они максимально сбалансированы между собой. При использовании данной модели в качестве скрининговой нивелируются недостатки высокочувствительных моделей, такие как гипердиагностика заболевания у реально здоровых людей, которая влечет за собой расходование средств на диагностику и лечение «несуществующего» заболевания. В тоже время исключаются недостатки высокоспецифичных моделей - гиподиагностика людей, реально больных ХОБЛ, что в свою очередь ведет к более позднему началу лечения и ухудшению прогноза.

При построении ROC – кривой определена площадь под ROC – кривой (Рисунок 7). Ее значение составляет 0,9, что еще раз подтверждает отличную прогностическую способность для предлагаемой прогностической модели.

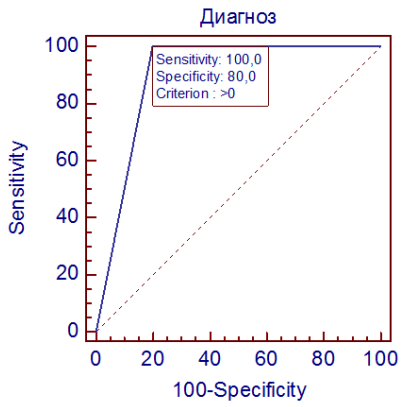


Рисунок 7 – ROC – кривая для прогностической модели с использованием анамнестических критериев и результатов измерения уровня общего цинка в сыворотке крови

Использование данных переменных для построения прогноза позволило практически полностью избежать расхождения между предсказанным и фактическим наличием заболевания ХОБЛ у наблюдаемых людей.

На третьем этапе исследования была создана компьютерная программа, в основу которой легло полученное в ходе исследования регрессионное уравнение с хорошей прогностической способностью.

Программа представляет собой опросник, на основе ответов на вопросы которого производит расчет вероятности развития ХОБЛ у пользователя. Основу опросника составляют вопросы анкеты, предлагаемой для заполнения здоровым лицам на первом этапе исследования. Запрашивается информация о наличии факторов риска, а именно: пол, возраст, отношение к курению. У активно курящих запрашивается информация для расчета индекса курения. Также программа необходимо ввести результаты определения общего цинка в крови.

Далее категориальным переменным присваиваются баллы, а именно:

Имя переменной	Расшифровка	Присваемые баллы
G	пол	0-мужской пол 1-женский пол
S	отношение к курению	0-не курит 1-курит
C	наличие кашля	0-кашля нет 1-кашель есть
D	наличие одышки	0-одышки нет 1-одышка есть

Конечным результатом является подсчет вероятности заболевания, которая рассчитывается в процентном соотношении. Процентное значение риска развития ХОБЛ пользователь видит в окне определенного цвета – зеленого, желтого или красного в зависимости от группы, в которую проклассифицирован пациент. Также в зависимости от полученного

результата пользователь получает рекомендации, которые позволят ему исправить или сохранить полученный результат (Рисунок 8).

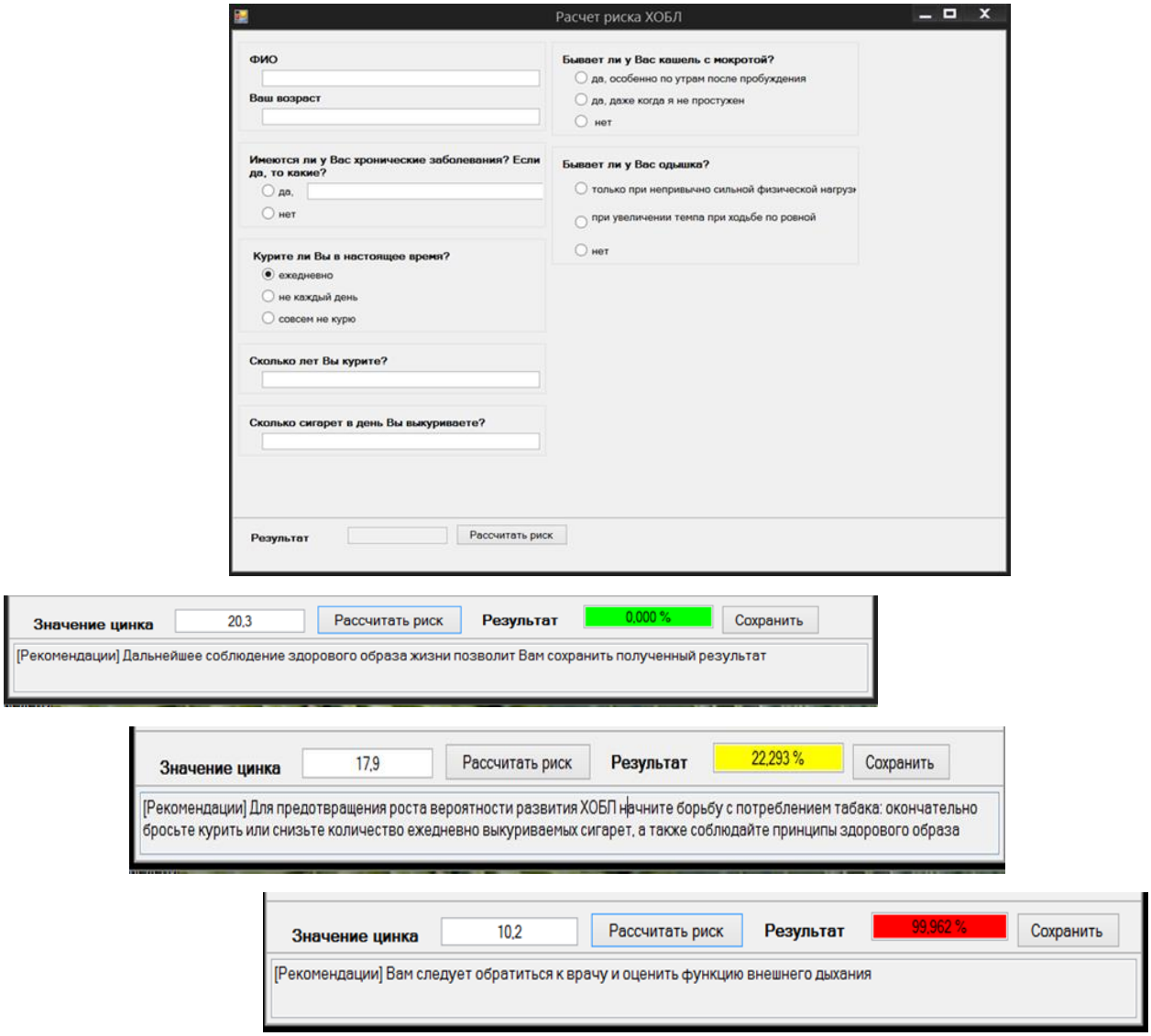


Рисунок 8 – Интерфейс скрининговой компьютерной программы

Эффективность программного продукта оценивалась с использованием результатов опроса и определения уровня общего цинка в сыворотке крови 30 человек, из которых 12 были пациентами с верифицированным диагнозом ХОБЛ, а 18 – здоровые лица.

Количество положительных примеров, верно проклассифицированных программой (истинно положительные случаи) составило 92%; верно классифицированных отрицательных примеров (истинно отрицательные случаи) – 100%; положительных примеров, классифицированных как отрицательные (ложноотрицательные примеры) – 8%; а отрицательных

примеров, классифицированных как положительные (ложноположительные случаи) – 0%.

В данном случае можно говорить, что использование данной программы в клинической практике позволит верно диагностировать отсутствие заболевания практически со стопроцентной точностью, но в то же время 8% лиц, использовавших программу для расчета вероятности риска развития ХОБЛ, будут «упущены». Однако полученные рекомендации помогут пациенту обратить внимание то, что состояние его здоровья не расценивается как «абсолютно здоров», и побудят к изменению отношения к курению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика ХОБЛ является актуальной проблемой здравоохранения (GOLD, 2017). В настоящее время для ее решения исследователями предлагаются различные инструментальные и лабораторные методы. Для того, чтобы выявить заболевание на доклинической стадии необходимо определение маркера. В исследовании в качестве такого вещества было предложено определение цинка и его фракций. Микроэлемент цинк участвует в патогенезе ХОБЛ в разных аспектах. Он входит в состав ферментов, обеспечивающих экспрессию генов, защиту от оксидативного стресса, баланс в системе «протеолиз-антипротеолиз». Определение уровня неспецифических маркеров у пациентов с ХОБЛ, курящих лиц с нормальными и сниженными показателями функции внешнего дыхания, а также у пассивных курильщиков выявило следующие закономерности. Концентрация всех исследуемых веществ в сыворотке крови достоверно отличалась между группами. Также были выявлены закономерности их изменений в зависимости от снижения ФВД. Далее путем построения уравнений регрессии и ROC-анализа определено, что наилучшей прогностической способностью обладала комбинированная прогностическая модель (характеризовалась максимальными показателями чувствительности (94%) и специфичности

(98%), а также максимальной сбалансированностью между собой этих показателей). Таким образом, именно комбинированная прогностическая модель легла в основу компьютерной программы для ранней диагностики ХОБЛ. Разработанная компьютерная программа позволяет эффективно оценить вероятность развития ХОБЛ (количество истинно положительных случаев 92%, количество истинно отрицательных случаев 100%). Компьютерный метод диагностики позволит с минимальными временными затратами проклассифицировать пациента в зависимости от полученного результата расчета вероятности ХОБЛ. Определение предложенного в исследовании маркера позволит оценить патофизиологические изменения в «доклиническую» стадию заболевания, что сделает возможным проведение грамотной программы профилактики и влияние на динамику заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Концентрация изученных неспецифических маркеров различна у больных ХОБЛ и некурящих лиц: общий уровень цинка у курящих выше в 2 раза, уровень связанного цинка – в 1,8 раз, уровень свободного цинка – в 3,1 раз, концентрация НЭ выше в 2,7 раз, альбумина - в 1,5 раза, активность СОД – в 1,5 раза и закономерно изменяется в ряду: курящие пассивно – курящие с сохранной ФВД – курящие с нарушением ФВД – курящие с ХОБЛ.
2. Выявлен высокий уровень корреляционных связей ($r>85\%$, при $p<0,05$) между значением спирометрического показателя $ОФВ_1$ и уровнем цинка и его фракций, уровнем НЭ, активности СОД в сыворотке крови у лиц с нормальной и сниженной функцией внешнего дыхания.
3. Комбинированная прогностическая модель с использованием анамнестических и лабораторных параметров обладает наиболее высокой прогностической ценностью (чувствительность – 94%, специфичность – 98%, прогностическая ценность положительного результата 97,1%, прогностическая ценность отрицательного результата 97,6%, площадь под ROC-кривой 0,9) и может служить основой для скрининговой компьютерной программы.

4. Разработанная компьютерная программа позволяет эффективно оценить вероятность развития ХОБЛ (количество истинно положительных случаев 92%, количество истинно отрицательных случаев 100%) и предлагает рекомендации по корректировке образа жизни пользователя.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На амбулаторном этапе рекомендовано выполнять оценку наличия патофизиологических изменений, характерных для ХОБЛ у курящих лиц с сохранной функцией внешнего дыхания.

2. Определение уровня цинка и его фракций может быть использовано при скрининговых исследованиях в амбулаторной практике.

3. Прогностическая модель с использованием анамнестических и лабораторных параметров позволяет наиболее адекватно оценить наличие и динамику патофизиологических изменений у курящих лиц.

4. Использование разработанной программы способствует эффективному ведению пациента с риском развития ХОБЛ за счет определения вероятности развития заболевания и получения им рекомендаций по дальнейшей корректировке образа жизни.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Зуйкова А.А. Изменения уровня цинка и его фракций при ХОБЛ / А.А. Зуйкова, В.И. Шевцова // В сборнике трудов XXVII Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – 2017. – С. 178.
2. Шевцова В.И. Анкетирование как доступный метод оценки влияния пассивного табакокурения на организм / В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова, Ю.А. Котова [и др.] // Приоритетные научные направления: от теории к практике. – 2016. –№ 33. – С. 39-44.
3. **Шевцова В.И. Верификация роли микроэлемента цинка в патофизиологии хронической обструктивной болезни легких / В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – 90 (№3). –С.33-37.**
4. Шевцова В.И. Влияние табакокурения на уровень цинка в сыворотке крови / В.И. Шевцова, Ю.А. Котова, Н.В. Страхова, О.Н. Краснорyцкая [и др.] // В сборнике: Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека Материалы III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках XIII областного фестиваля "Молодые ученые - развитию Ивановской области". – 2017. – С. 85-86.
5. Шевцова В.И. Влияние табакокурения на уровень цинка в сыворотке крови / В.И. Шевцова, Ю.А. Котова, О.Н. Краснорyцкая [и др.] // Фундаментальная наука и клиническая медицина: Тезисы XX Международной медико - биологической конференции молодых исследователей. – Санкт-Петербург:Изд-во СПбГУ. – 2017. – С. 617-618
6. Шевцова В.И. Возможность использования определения уровня цинка и его фракций для оценки патофизиологических изменений при хронической обструктивной болезни легких. / В.И. Шевцова // В сборнике: Тезисы VII Международного молодежного медицинского конгресса «Санкт–Петербургские научные чтения –2017». – 2017. – С. 34
7. Шевцова В.И. Изменение общего уровня цинка у курящих лиц с респираторными симптомами / В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова, Ю.А. Котова // В сборнике: Достижения вузовской науки сборник материалов XXIX Международной научно–практической конференции. – 2017. – С. 26–29.
8. Шевцова В.И. Общий уровень катионов цинка в сыворотке крови лиц из групп риска хронической обструктивной болезни легких / В.И. Шевцова // В сборнике: Инновационные научные исследования: теория, методология, практика сборник статей победителей VI международной научно-практической конференции. – 2017. – С. 236-238.
9. Шевцова В.И. Изменение уровня цинка у лиц с различным статусом курения / В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова, Ю.А. Котова // В сборнике: Интеграция современных научных исследований в развитие общества сборник материалов II Международной научно–практической конференции. Западно–Сибирский научный центр. – 2017. – С. 85–86.
10. Шевцова В.И. Изменения уровня связанного и свободного цинка в сыворотке крови в зависимости от статуса курения. / В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова, Ю.А. Котова // В сборнике: В мире науки и инноваций сборник статей международной научно–практической конференции: в 5 частях. – 2017. – С. 197–201.
11. Шевцова В.И. Использование специфических опросников для оценки степени тяжести состояния больных с хронической обструктивной болезнью легких / В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова, Ю.А. Котова [и др.] // В сборнике: Интеграция современных научных исследований в развитие общества сборник материалов II Международной научно-практической конференции. Западно-Сибирский научный центр. – 2017. – С. 87-89.
12. **Шевцова В.И. Концентрация свободного и связанного цинка в крови лиц с различным статусом курения / В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – Т. 7. – № 4. – С. 283–286.**

13. Шевцова В.И. Общий уровень катионов цинка в сыворотке крови лиц из групп риска хронической обструктивной болезни легких / В.И. Шевцова // В сборнике: Инновационные научные исследования: теория, методология, практика сборник статей победителей VI международной научно–практической конференции. – 2017. – С. 236–238.
14. Шевцова В.И. Оценка влияния хронической обструктивной болезни легких на жизнь пациентов с помощью опросников / В.И. Шевцова, Ю.А. Котова, Н.В. Страхова // Материалы XII научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Году молодёжи». – 2017. – С. 99-100
15. Шевцова В.И. Раннее выявление хронической обструктивной болезни легких – вектор на биомаркеры / В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – № 4 (30). – С. 47–52.
16. Шевцова В.И. Роль вопросников при госпитализации больных с хронической обструктивной болезнью легких. / В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова, Л.С. Сулейманова // В сборнике: Материалы и методы инновационных исследований и разработок сборник статей международной научно–практической конференции: в 2 частях. – 2017. – С. 231–236.
17. Шевцова В.И. Снижение концентрации цинка в сыворотке крови у курящих / В.И. Шевцова, Ю.А. Котова [и др.] // Материалы VIII Конференция молодых ученых РМАНПО с международным участием «Горизонты медицинской науки». – 2017. – Т.II. – С. 281-283
18. Шевцова В.И. Уровень катионов цинка в различные возрастные периоды / В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова, Д.В. Василенко // В сборнике: Приоритетные научные направления: от теории к практике сборник материалов XXXV Международной научно-практической конференции. – 2017. – С. 12-15.
19. Шевцова В.И. Уровень общего цинка в сыворотке крови лиц из групп риска как компонент ранней диагностики хронической обструктивной болезни легких / В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова, Ю.А. Котова [и др.] **// Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 106.**
20. Шевцова В.И. Уровень цинка в сыворотке крови лиц с положительным статусом курения / В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова// В сборнике: Достижения вузовской науки сборник материалов XXVII Международной научно–практической конференции. – 2017. – С. 64–67.
21. Шевцова В.И. Уровень цинка и его фракций как компонент ранней диагностики хронической обструктивной болезни легких у курящих лиц / В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова // Сибирский научный медицинский журнал. 2017. № 6. С. 51–54.
22. Шевцова В.И. Уровень цинка и его фракций как компонент ранней диагностики хронической обструктивной болезни легких / / В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова // В книге: Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста Материалы III Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов. – 2017. – С. 127-129.
23. Шевцова В.И. Уровень цинка как показатель, отражающий состояние антиоксидантной системы у курящих лиц / В.И. Шевцова //Материалы XVII международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых и II Форума молодежных научных обществ. – 2017. – С. 415-417.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

НЭ – нейтрофильная эластаза

ОП ОР – отношение правдоподобия отрицательного результата

ОП ПР – отношение правдоподобия положительного результата

$ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ПЦ ОР – прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦ ПР – прогностическая ценность положительного результата

CAT – COPD assessment test

СОД – супероксиддисмутаза

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

AUC – Area Under Curve

CCQ – Clinical COPD Questionnaire

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

MRC – Medical Research Council Scale

ROC – анализ – Receiver Operator Characteristic

Se – чувствительность

Sp – специфичность

Zn – цинк