

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2025.6.56>

Новые биомаркеры локального иммунного ответа как дополнительные предикторы развития ХОБЛ

Т.Г. Гордиевич, О.В. Ищенко

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2025. – Том 24, №6. – С. 56-65.

New biomarkers of local immune response as additional predictors of COPD development

T.H. Hardziyevich, A.V. Ishchanka

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2025;24(6):56-65.

Резюме.

Цель – оценить потенциальные иммунологические биомаркеры иммунного ответа в ротовой жидкости на провокацию раствором сигаретного дыма как предикторы развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Материал и методы. Проведен проспективный анализ с участием 238 добровольцев. Участники были разделены на 3 группы. В контрольную группу был включен 101 пациент с ХОБЛ II-III степени бронхообструкции, группы сравнения составили 137 обследуемых, не имеющих обструктивной патологии. Для анализа у всех лиц забирали образцы ротовой жидкости исходно и после провокационного тестирования с раствором сигаретного дыма. Методом иммуноферментного анализа оценивали иммунологические показатели в супернатанте ротовой жидкости с последующей статистической обработкой данных.

Результаты и обсуждение. Впервые обнаружены чувствительные неинвазивные биомаркеры локального иммунного ответа в ротовой жидкости, которые могут являться дополнительными предикторами развития ХОБЛ, а именно: повышенный уровень лизоцима ($p < 0,0001$), лактоферрина ($p < 0,0001$), сниженный уровень миелопероксидазы ($p = 0,004$), снижение уровня интерлейкина-8 после провокационного орально-буккально-фарингеального полоскательного теста с раствором сигаретного дыма ($p = 0,01$). Построены прогностические математические модели, позволяющие выявлять взаимосвязь изучаемых показателей с развитием ХОБЛ у здоровых лиц.

Заключение. Впервые выявлены неинвазивные биомаркеры локального иммунного ответа в ротовой жидкости: у лиц с ХОБЛ – повышение уровня лизоцима, лактоферрина, снижение уровня миелопероксидазы, у здоровых лиц – снижение интерлейкина-8 после провокационного орально-буккально-фарингеального полоскательного теста с раствором сигаретного дыма, которые обладают высокой диагностической ценностью и в совокупности могут служить дополнительными предикторами развития ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ротовая жидкость, биомаркеры, раствор сигаретного дыма, предикторы, орально-буккально-фарингеальный полоскательный тест.

Abstract.

Objectives. To evaluate potential immunological biomarkers of the immune response in the saliva to cigarette smoke provocation as predictors of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) development.

Material and methods. A prospective analysis was conducted involving 238 volunteers. Participants were divided into 3 groups. The control group included 101 patients with COPD, grades II-III of broncho-obstruction, the comparison group consisted of 137 healthy subjects. Saliva samples were collected from all subjects at baseline and after provocative testing with a cigarette smoke extract. Immunological parameters in the saliva supernatant were assessed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), followed by statistical data processing.

Results. For the first time, sensitive non-invasive biomarkers of the local immune response in the saliva have been discovered, which can be additional predictors of the COPD development in healthy individuals, namely, an increased level of lysozyme ($p < 0,0001$), lactoferrin ($p < 0,0001$), a decreased level of myeloperoxidase ($p = 0,004$), a decrease in the level of IL-8 after a provocative oral-buccal-pharyngeal test with a cigarette smoke extract ($p = 0,01$). Mathematical models were constructed to identify the relationship with the development of COPD in healthy individuals.

Conclusions. Noninvasive biomarkers of the local immune response in the saliva have been identified for the first time: elevated levels of lactoferrin, lysozyme, reduced levels of myeloperoxidase in patients with COPD; a decreased interleukin-8 in healthy subjects after provocative oral-buccal-pharyngeal test with a cigarette smoke extract, which have high diagnostic value and, together, can serve as additional predictors of COPD development.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, saliva, biomarkers, cigarette smoke extract, predictors, oral-buccal-pharyngeal provocative test.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является гетерогенным заболеванием, что создает проблемы для раннего прогнозирования и своевременного персонализированного лечения. Несмотря на растущий объём исследований по поиску биомаркеров ХОБЛ, их открытие и последующее клиническое применение затруднительны. Большинство биомаркеров находятся на стадии исследований и ещё не получили широкого распространения в реальной клинической практике.

Многие известные маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок (СРБ), фибриноген и количество лейкоцитов в крови, имеют ограниченную прогностическую силу и могут быть использованы только для оценки риска обострения ХОБЛ. Дополнительное исследование других воспалительных маркеров, таких как интерлейкин-8 (ИЛ-8), ИЛ-6, ФНО- α (фактор некроза опухоли- α) может повысить точность оценки риска обострения у пациентов с ХОБЛ [1].

В международном согласительном документе Глобальная инициатива по ХОБЛ (GOLD) 2025 года [2] подчёркивается важность своевременной ранней диагностики и профилактики ХОБЛ, что, несомненно, требует необходимости разработки неинвазивных биомаркеров для оценки вероятности развития заболевания.

Материал и методы

На базе пульмонологического отделения УЗ «Областная клиническая больница» города Витебска и кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК ВГМУ в период с 2022 по 2025 год было проведено проспективное исследование. Научная работа прово-

дилась при поддержке гранта Республиканского фонда фундаментальных исследований (договор №М23М-064 от 02 мая 2023 г.) и согласно утвержденной теме кафедры (номер регистрации 20211042 от 6 мая 2021 года).

Характеристика обследуемых

Проведен одноцентровой проспективный анализ, в котором приняли участие 238 добровольцев, средний возраст которых составил $50,4 \pm 6,7$ лет. Каждый респондент собственноручно подписал согласие на участие в обследовании. Участники были разделены на 3 группы. В контрольную группу был включен 101 пациент с ХОБЛ, II-III степени бронхообструкции, среднетяжелого и тяжелого течения, фенотип с частыми обострениями (наличие одного или более обострений, приведшего к госпитализации в стационар в течение года). Диагноз ХОБЛ был выставлен на основе действующих клинических протоколов Министерства здравоохранения Республики Беларусь, стандартов, разработанных рабочей группой GOLD [2, 3, 4]. Группы сравнения составили 137 обследуемых, не имеющих обструктивной патологии, а также профессионального контакта с вредными химическими веществами, среди которых 62 человека (45,3%) имели аллергопатологию вне обострения (аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, лекарственную аллергию), 75 (54,7%) участников были практически здоровы. Всем пациентам в ходе исследования проведено измерение уровня сатурации крови (SpO_2 , %), участники заполняли диагностический опросник ХОБЛ (COPD diagnostic questionnaire, CDQ), лица из группы контроля прошли анкетирование по опроснику для количественной оценки выраженности симптомов ХОБЛ и влияния заболевания на повседневную активность пациента (Chronic Obstructive

Pulmonary Disease Assessment Test, CAT), вопросу контроля ХОБЛ (Clinical COPD Questionnaire, CCQ), шкале выраженности одышки (modified Medical Research Council Dyspnea Scale, mMRC).

Необходимыми параметрами для включения лиц в исследование были отсутствие приема антигистаминных лекарственных препаратов 2 поколения и системных глюкокортикостероидов за 7 дней до начала обследования. Лица с ХОБЛ получали терапию согласно действующим клиническим протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Клиническая и демографическая характеристика респондентов представлена в таблице 1.

Статистически значимые отличия между группой контроля и группами сравнения были обнаружены по показателям функции внешнего дыхания до бронходилатационной пробы (ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ) и после пробы (ОФВ1 постБД,

ОФВ1/ФЖЕЛ постБД), индексу курения, степени насыщения крови кислородом ($p > 0,05$). Между группами сравнения 1 и 2 различий исследуемых показателей выявлено не было.

У всех исследуемых забирали образцы ротовой жидкости, полученные исходно и после проведения провокационного орально-буккально-фарингеального полоскательного теста (ОБФПТ) с раствором сигаретного дыма (РСД) согласно разработанной нами методике [5, 6]. После сбора образцов получали супернатант ротовой жидкости в котором методом иммуноферментного анализа оценивали иммунологические показатели – ИЛ-13, ИЛ-8, миелопероксидазу (МПО), нейтрофильную эластазу (НЭ), лизоцим, лактоферрин, лейкотриен В4 (ЛТВ4).

Для обработки и представления данных использовали программное обеспечение «Statistica», «MedCalc», «AtteStat» для «Excel». Данные, имеющие нормальное распределение (критерий Ша-

Таблица 1 – Клиническая и демографическая характеристика респондентов (Mediana [LQ; UQ], $M \pm \sigma$)

Показатель	Группа контроля (ХОБЛ) (n=101)	Группы сравнения (n=137)	
		Здоровые, группа 1 (n=75)	Лица с алерго-патологией (вне обострения), группа 2 (n=62)
Возраст, лет	51,6±4,9	47,4±8,5	51,5±6,4
Пол, мужчины/женщины	59/42	33/30	39/35
Статус курения, активные курильщики** / некурящие***	56/45	38/36	35/28
ИК (пачка-лет) у активных курильщиков/ИК у некурящих	27,0 [15,0; 30,0]*/45,0 [30,0; 70,0]*	17,7±13,9/0	9,4±12,2/0
Индекс Кетле, кг/м ²	26,6 [25,0; 27,6]	23,4 [20,5; 26]	26,7±6,2
ОФВ1, %, исходно	40,0 [32,0; 80,0]*	95,9±14,6	101,8±18,2
ОФВ1/ФЖЕЛ, %, исходно	58,0 [39,0; 66,0]*	83,0 [80,0; 87,0]	83,7±7,3
ОФВ1 постБД, %	42,0 [33,0; 87,0]*	100 [98,0; 107,0]	104,2±14,7
ОФВ1/ФЖЕЛ постБД, %	54,0 [36,0; 65,0]*	85,0 [81,0; 92,0]	86,5±5,0
SpO ₂ , %	96 [95; 97]*	99 [98; 99]	98,5±1,1
CDQ, баллы	24,3±4,5*	7,7±3,6	8,9±2,2
mMRC, баллы	2 [2; 3]	-	-
CAT, баллы	17,0 [13,0; 23,0]	-	-
CCQ, баллы	1,9 [1,6; 2,9]	-	-

Примечания:

- * – достоверные различия контрольной группы (лица с ХОБЛ) с группами сравнения, $p < 0,05$;
- ** – активный курильщик – лицо, которое в настоящее время курит сигареты ежедневно или нерегулярно;
- *** – некурящий респондент – лицо, которое в настоящее время не курит. Включает «бывшего ежедневного курильщика» в настоящее время некурящего, но ранее курившего ежедневно и «никогда не курившего ежедневно» (в настоящее время некурящего и никогда не курившего ежедневно, напротив, курившего нерегулярно или вообще ни разу не курившего) словарь терминов Глобального опроса взрослого населения о потреблении табака (GATS);
4. ИК (пачка-лет) = пачка-день x стаж курения, пачка-день = кол-во сигарет, выкуриваемых в день / 20;
5. ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких выдоха, ОФВ1 постБД – объем форсированного выдоха за первую секунду постбронходилатационный.

пиро-Уилка $>0,05$), отражали в виде среднего значения \pm стандартное отклонение, если распределение имело характер не нормального (критерий Шапиро-Уилка $<0,05$), показатели представляли как медиана (Me) с нижним 25-й (LQ) и верхним 75-й квартилем (UQ). Т-значение Стьюдента использовали для оценки различий, если распределение носило характер нормального, критерий Вилкоксона применяли при ненормальном распределении данных. Оценку двух выборок, которые не являлись зависимыми друг от друга проводили с помощью критериев Вальда-Вольфовица и Манна-Уитни, три независимые выборки оценивали с помощью дисперсии (ANOVA), критерия хи-квадрат, Краскела-Уоллиса.

Для выявления ассоциации отдельных признаков (предикторов) с развитием ХОБЛ использовали метод логистической регрессии. Проводили моновариантный анализ, используя метод пошагового включения предикторов. Вклад отдельных предикторов в развитие ХОБЛ определяли с помощью статистики Вальда (распределение χ^2), силу и направления связи между переменными определяли с помощью коэффициента Соммерса. Для всех показателей рассчитывали отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом ($\pm 95\%$ ДИ) и уровень статистической значимости (p). Для оценки значимости параметров использовали ROC-анализ с вычислением уровня значимости, который определялся площадью под кривой операционных характеристик AUC (или индекс конкордации), чувствительности (Se), специфичности (Sp), достоверности (p), для расчета оптимального порога отсечения. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Корреляционные взаимосвязи исходных показателей локального иммунного статуса пациентов с ХОБЛ

Установлены повышенные уровни ферментов (лизоцим и лактоферрин) в ротовой жидкости у пациентов с ХОБЛ по сравнению с лицами групп сравнения ($p < 0,001$). У пациентов с ХОБЛ обнаружена прямая средняя корреляция между лизоцимом и лактоферрином ($R = 0,69$).

Лизоцим и лактоферрин обратно умеренно коррелировали с показателями функции внешнего дыхания, полученными до и после бронходилатационного теста (ОФВ1

($R_{\text{лизоцим}} = -0,45$, $R_{\text{лактоферрин}} = -0,46$), ОФВ1 постБД ($R_{\text{лизоцим}} = -0,46$, $R_{\text{лактоферрин}} = -0,46$), ОФВ1/ФЖЕЛ ($R_{\text{лизоцим}} = -0,43$, $R_{\text{лактоферрин}} = -0,51$), ОФВ1/ФЖЕЛ постБД ($R_{\text{лизоцим}} = -0,45$, $R_{\text{лактоферрин}} = -0,52$), SpO₂ ($R_{\text{лизоцим}} = -0,44$, $R_{\text{лактоферрин}} = -0,44$).

Прямая умеренная корреляция обнаружена между уровнем лизоцима и степенью выраженности одышки (mMRS) ($R = 0,48$), уровнем лизоцима и лактоферрина с индексом курения ($R = 0,48$ и $R = 0,52$, соответственно).

Таким образом, обнаруженные связи ферментов врожденного иммунитета с показателями функции внешнего дыхания, уровнем насыщения артериальной крови кислородом и степенью выраженности одышки указывают на участие лактоферрина и лизоцима в модуляции воспаления при ХОБЛ.

Динамика показателей локального иммунного ответа после провокационного полоскательного теста с раствором сигаретного дыма

Результаты исследования показателей локального иммунного ответа (ИЛ-13, ИЛ-8, МПО, НЭ, лизоцима, лактоферрина, ЛТВ4) после провокационного полоскательного теста с РСД у пациентов с ХОБЛ были нами опубликованы ранее [7]. После провокации РСД внутри группы ХОБЛ среди некурящих лиц установлен повышенный уровень НЭ в ротовой жидкости в сравнении с курильщиками, такие же достоверные различия выявлены между группой некурящих пациентов с ХОБЛ и некурящих лиц из 1 ($p = 0,01$) и 2 ($p = 0,02$) групп сравнения. У лиц с ХОБЛ уровень ИЛ-8 после ОБФПТ с РСД был достоверно выше по сравнению с респондентами из 1 группы сравнения ($p < 0,01$). После провокации уровень МПО увеличился у лиц с ХОБЛ, не являющихся курильщиками ($p = 0,01$).

У респондентов групп сравнения после ОБФПТ с РСД наблюдали угнетение параметров локального иммунного ответа, выраженное в снижении гуморальных факторов нейтрофильного воспаления в ротовой жидкости, таких как ИЛ-8 ($p < 0,01$) и ЛТВ4 ($p < 0,01$). ИЛ-13, отражающий иммунное воспаление Т2 типа, разнонаправленно изменился в группах сравнения – снизился у здоровых лиц ($p < 0,01$) и увеличился в группе участников с аллергопатологией ($p < 0,05$).

Выявлены различия уровней ферментов – лизоцима, НЭ и МПО у курящих и некурящих пациентов групп сравнения. В 1-й группе сравнения среди здоровых курильщиков ($n = 38$) произо-

шло снижение уровня лизоцима ($p < 0,01$). В группе 2 у некурящих лиц с аллергопатологией ($n=28$) снизился уровень НЭ ($p=0,03$). В группе 1 у некурящих здоровых ($n=36$) и некурящих пациентов с ХОБЛ ($n=45$) установлено повышение уровня МПО – медиатора нейтрофильного ответа.

Анализ вклада локальных предикторов воспаления в развитие ХОБЛ

Проведен анализ параметров, предположительно влияющих на развитие ХОБЛ у респондентов групп сравнения. В таблице 2 приведены параметры логистической регрессии для предикторов, имеющих максимальную статистическую значимость влияния на развитие ХОБЛ.

В качестве предикторов, вносящих наибольший вклад в развитие ХОБЛ, были установлены параметры изменения функции внешнего дыхания, такие как ОФВ1, %, ОФВ1 постбронходилатационный, %, ОФВ1/ФЖЕЛ, %, ОФВ1/ФЖЕЛ постбронходилатационный, %, а также клинично-инструментальные показатели – индекс курения, уровень насыщения крови кислородом SpO_2 (рис. 1).

Среди иммунологических показателей, определяемых в ротовой жидкости, установлены предикторы – повышенный уровень лизоцима, лактоферрина и сниженный уровень миелопероксидазы, вносящие наибольший вклад в развитие ХОБЛ (рис. 2).

Были рассчитаны показатели уровня значимости (AUC), чувствительности (Se), специфичности (Sp), достоверности (p) и оптимальный порог отсечения для ОБФПТ с определением уровня лизоцима, лактоферрина и миелопероксидазы исходно в супернатанте ротовой жидкости. Порог отсечения в соответствии со статистическими расчетами (по данным ROC-анализа) при определении уровня лизоцима в супернатанте ротовой жидкости составил $>13,4$ нг/мл, чувствительность 75,6%; специфичность 86,7%, AUC 0,791, $p < 0,001$; для лактоферрина >16 нг/мл, чувствительность 53,7%; специфичность 100%, AUC 0,773, $p < 0,001$; для МПО $\leq 1,238$ нг/мл, чувствительность 61%; специфичность 84,4%, AUC 0,657, $p=0,017$.

По результатам ОБФПТ с РСД установлено, что наибольший вклад в развитие ХОБЛ вносит уровень ИЛ-8 в ротовой жидкости, для которого рассчитаны показатели уровня значимости (AUC), чувствительности (Se), специфичности (Sp), достоверности (p) и оптимальный порог отсечения (рис. 3). Порог отсечения при определении разницы значений ИЛ-8 в супернатанте ротовой жидкости до и после ОБФПТ с РСД со-

составил $>13,4$ нг/мл, чувствительность 75,6%; специфичность 86,7%, AUC 0,791, $p < 0,001$; для лактоферрина >16 нг/мл, чувствительность 53,7%; специфичность 100%, AUC 0,773, $p < 0,001$; для МПО $\leq 1,238$ нг/мл, чувствительность 61%; специфичность 84,4%, AUC 0,657, $p=0,017$.

Таблица 2 – Прогностическая значимость предикторов развития ХОБЛ

Предиктор	Коэффициент Соммерса	χ^2 Вальда	Стандартная ошибка	$\pm 95\%$ ДИ ОШ	ОШ	Уровень статистической значимости, p
ОФВ1/ФЖЕЛ постБД%	0,96	17,8	0,06	0,68; 0,87	0,80	$<0,0001$
ИК (пачка-лет)	0,94	20,6	0,045	1,12; 1,34	1,2	$<0,0001$
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	0,92	21,0	0,04	0,75; 0,89	0,82	$<0,0001$
ОФВ1 постБД%	0,88	18,12	0,02	0,86; 0,9	0,91	$<0,0001$
Уровень сатурации SpO_2 , %	0,86	23,3	0,32	0,1; 0,38	0,2	$<0,0001$
ОФВ1, %	0,81	22,7	0,01	0,9; 0,95	0,92	$<0,0001$
Уровень лактоферрина, нг/мл, исходно	0,5	9,3	0,05	1,1; 1,3	1,2	0,02
Уровень лизоцима, нг/мл, исходно	0,5	19,9	0,058	1,16; 1,46	1,3	$<0,0001$
Уровень МПО, нг/мл, исходно	0,2	8,4	0,3	0,2; 0,7	0,4	0,009
Разница значений уровня ИЛ-8, %, до/после ОБФПТ с РСД	0,4	6,6	0,006	1,0; 1,03	1,02	0,01

Примечание: ОШ – отношение шансов, ИК (пачка-лет)=пачка-день * стаж курения, пачка-день=кол-во сигарет, выкуриваемых в день / 20, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких выдоха, РСД – раствор сигаретного дыма, ОБФПТ – орально-буккально-фарингальный полоскательный тест, ИЛ-8 – интерлейкин-8, МПО – миелопероксидаза.

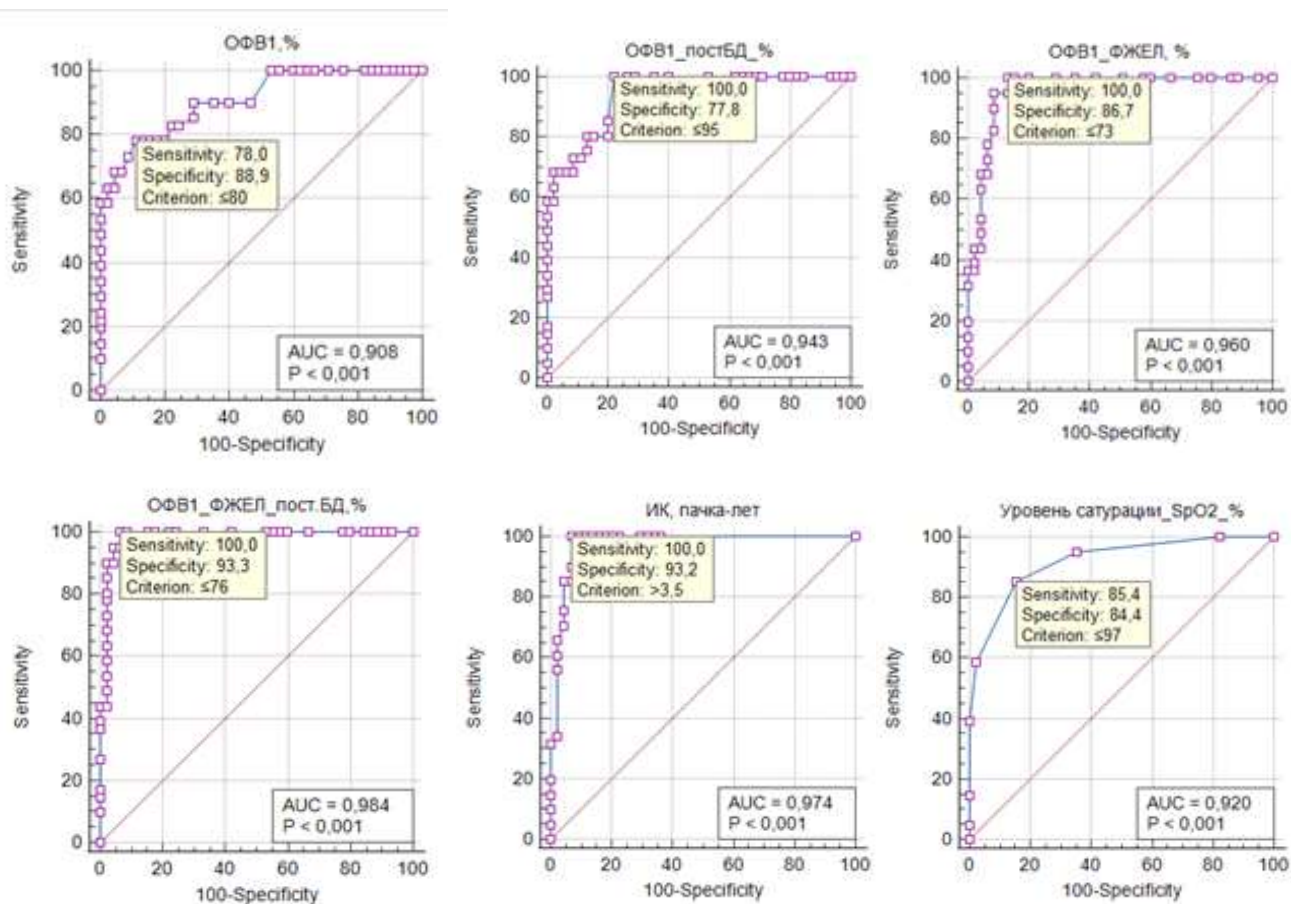


Рисунок 1 – ROC-кривые предикторов (показатели функции внешнего дыхания, индекс курения, степень насыщения крови кислородом), влияющих на развитие ХОБЛ

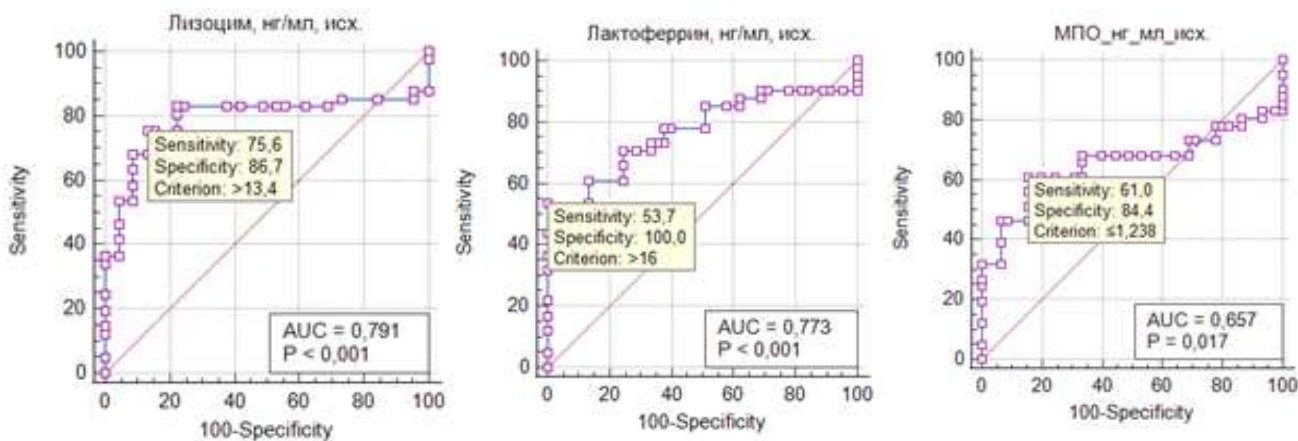


Рисунок 2 – ROC-кривые предикторов (уровень лизоцима, лактоферрина и миелопероксидазы в супернатанте ротовой жидкости, нг/мл), влияющих на развитие ХОБЛ

ставил >2%, чувствительность 50%; специфичность 86,7%, AUC 0,66, p=0,01.

Разработка и оценка качества логистической регрессионной модели 1

При выборе лучшей комбинации предикто-

ров с наивысшим прогностическим потенциалом, оптимальными значениями чувствительности и специфичности в модель 1 логистической регрессии были внесены переменные: показатель ОФВ1 постБД и уровень лизоцима в ротовой жидкости (табл. 3).

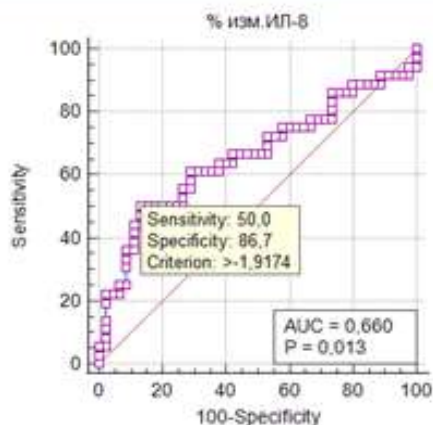


Рисунок 3 – ROC-кривая предиктора (разница значений уровня ИЛ-8 в супернатанте ротовой жидкости до и после орально-буккально-фарингеального полоскательного теста с раствором сигаретного дыма, %), влияющего на развитие ХОБЛ

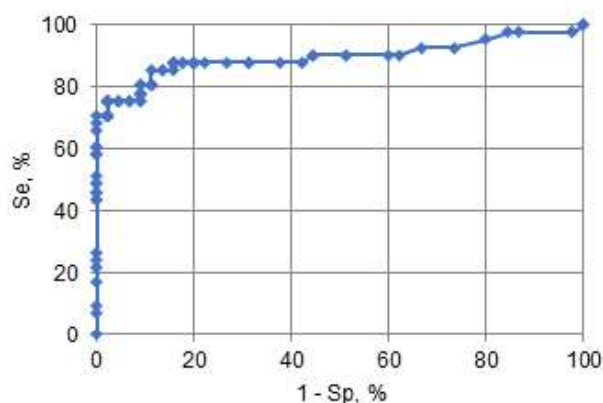


Рисунок 4 – ROC-анализ качества разработанной прогностической модели 1

Таблица 3 – Переменные в уравнении прогностической модели 1

Показатель	Коэффициент регрессии (b)	Стандартная ошибка	χ^2 Вальда	Уровень значимости (p)
Объем форсированного выдоха за первую секунду постбронходилатационный, %	-0,090756	0,024151	14,1213	0,0002
Уровень лизоцима, нг/мл	0,11518	0,050319	5,2397	0,0221
Константа	6,02355	2,32271	6,7254	0,0095

В ходе анализа нами было рассчитано регрессионное уравнение модели 1 для оценки вероятности развития ХОБЛ:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2)}}$$

где:

p – интегрированный результат регрессионного вычисления комбинации значений определяемых показателей;

коэффициенты регрессионного уравнения: $b_1 = -0,09$, $b_2 = 0,11$, b_0 – свободный член данного уравнения, $b_0 = 6,02$;

численные значения предикторов: X_1 – ОФВ1 постБД (в %), X_2 – уровень лизоцима в ротовой жидкости, нг/мл;

e – основание натурального логарифма.

Разработанная модель имела следующие характеристики: статистика хи-квадрат (67,2), уровень статистической значимости модели ($p < 0,0001$), псевдоR-квадрат Кокса и Снелла (0,54), Нагелькерке R^2 (0,72), процент верно классифицированных случаев (88,37%), AUC=0,94, \pm 95% ДИ ОШ (0,87;0,98).

Для построенной модели 1 определено оптимальное пороговое значение (cut-off value) чувствительности 85,4% и специфичности 88,9%, которое составило 0,38 (рис. 4). Таким образом, значение $p \geq 0,38$ прогнозирует высокую вероятность развития ХОБЛ у здоровых лиц, значение $p < 0,38$ свидетельствует о низкой вероятности развития ХОБЛ у здоровых лиц.

Разработка и оценка качества логистической регрессионной модели 2

Высоким прогностическим потенциалом, значениями чувствительности и специфичности обладала комбинация параметра ОФВ1 исходно и уровня лизоцима в ротовой жидкости (табл. 4).

В ходе анализа нами было рассчитано регрессионное уравнение 2 для оценки вероятности развития ХОБЛ:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2)}}$$

где:

p – интегрированный результат регрессионного вычисления комбинации значений определяемых показателей;

Таблица 4 – Переменные в уравнении прогностической модели 2

Показатель	Коэффициент регрессии (В)	Стандартная ошибка	χ^2 Вальда	Уровень значимости (р)
Объем форсированного выдоха за первую секунду, %	-0,070009	0,016800	17,3654	<0,0001
Уровень лизоцима, нг/мл	0,13856	0,050928	7,4024	0,0065
Константа	3,63285	1,59034	5,2182	0,0224

коэффициенты регрессионного уравнения: $b_1=-0,07$, $b_2=0,13$, b_0 – свободный член данного уравнения, $b_0=3,63$;

численные значения предикторов: X_1 – ОФВ1 (в %), X_2 – уровень лизоцима в ротовой жидкости, нг/мл;

e – основание натурального логарифма.

Разработанная модель 2 имела следующие характеристики: статистика хи-квадрат (62,7), уровень статистической значимости модели ($p<0,0001$), псевдоR-квадрат Кокса и Снелла (0,52), Нагелькерке R^2 (0,69), процент верно классифицированных случаев (87,21%), $AUC=0,92$, $\pm 95\%$ ДИ ОШ (0,84;0,97).

Для построенной модели 2 определено оптимальное пороговое значение (cut-off value) чувствительности 80,5% и специфичности 93,3%, которое составило 0,49 (рис. 5). Таким образом, значение $p \geq 0,49$ прогнозирует высокую вероятность развития ХОБЛ у здоровых лиц, значение $p < 0,49$ свидетельствует о низкой вероятности развития ХОБЛ у здоровых лиц. При отсутствии возможности проведения спирометрии с бронходилятационной пробой, для применения в качестве предиктивной модели развития ХОБЛ у здоровых лиц рекомендуется использование разработанной прогностической модели 2.

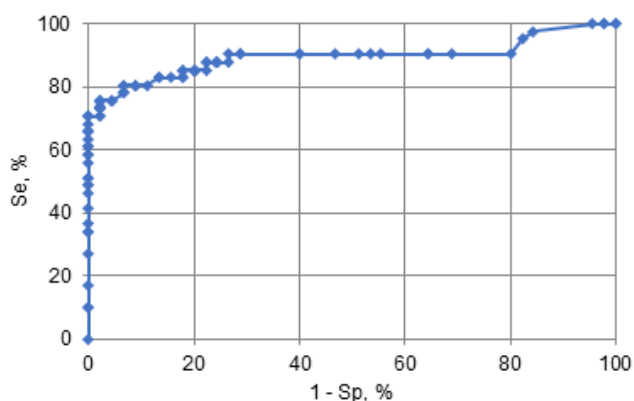


Рисунок 5 – ROC-анализ качества разработанной прогностической модели 2

Таким образом, проведенное нами исследование биомаркеров локального иммунного ответа при ХОБЛ позволило углубить понимание механизмов заболевания, что в дальнейшем может быть использовано для практической поддержки прецизионной медицины. Оптимизация отбора биомаркеров и подходов к их интеграции открывает потенциал для скрининга ХОБЛ в группах риска, совершенствования систем прогностической оценки и развития персонализированной помощи при лечении ХОБЛ.

Заключение

1. В результате проведенного анализа нами впервые выявлен иммунный дисбаланс биомаркеров в ротовой жидкости у лиц с ХОБЛ, который характеризуется повышенным уровнем ферментов врожденного мукозального иммунитета (лизоцима и лактоферрина), обратной корреляцией с показателями функции внешнего дыхания и уровнем сатурации крови, что указывает на участие этих ферментов в модуляции воспаления при ХОБЛ.

2. При анализе результатов, полученных после провокационного теста с раствором сигаретного дыма, выявлены динамические изменения ферментов и цитокинов локального иммунного ответа в ротовой жидкости. В подгруппе сравнения среди здоровых курильщиков произошло снижение уровня лизоцима ($p<0,01$). У респондентов групп сравнения наблюдали угнетение иммунного ответа, выраженное в снижении гуморальных факторов нейтрофильного воспаления, таких как интерлейкин-8 ($p<0,01$) и лейкотриен В4 ($p<0,01$), у некурящих лиц с аллергопатологией произошло снижение уровня нейтрофильной эластазы ($p=0,03$), у некурящих здоровых из группы сравнения ($p=0,02$) и некурящих пациентов с ХОБЛ ($p<0,01$) установлено увеличение медиатора нейтрофильного ответа – уровня миелопероксидазы. ИЛ-13, отражающий иммунное воспаление Т2 типа, разнонаправленно изменился в группе

сравнения – снизился у здоровых лиц ($p < 0,01$) и увеличился в подгруппе участников с аллергопатологией ($p < 0,05$).

3. Установлены наиболее значимые клинико-anamnestические и спирометрические предикторы, ассоциированные с вероятностью развития ХОБЛ, такие как ОФВ1/ФЖЕЛ, постБД% ($p < 0,0001$), ИК ($p < 0,0001$), ОФВ1/ФЖЕЛ, % ($p < 0,0001$), ОФВ1, % ($p < 0,0001$), ОФВ1, постБД% ($p < 0,0001$), уровень насыщения крови кислородом ($p < 0,0001$).

4. Впервые обнаружены чувствительные неинвазивные биомаркеры локального иммунного ответа, которые могут являться дополнительными предикторами развития ХОБЛ у лиц без обструктивной патологии дыхательных путей: повышенный уровень лизоцима ($p < 0,0001$), лактоферрина ($p < 0,0001$) и сниженный уровень миелопероксидазы ($p = 0,004$) в ротовой жидкости.

5. Среди иммунологических показателей локального иммунного ответа в ротовой жидкости, полученных после провокационного полоскательного теста с раствором сигаретного дыма, нами впервые установлен неинвазивный дополнительный биомаркер, который вносит вклад в развитие ХОБЛ у лиц без обструктивной патологии – ИЛ-8 ($p = 0,01$).

6. Построены математические модели (ОФВ1 постбронходилатационный в комбинации с повышенным уровнем лизоцима в ротовой жидкости – модель 1, ОФВ1 в комбинации с повышенным уровнем лизоцима в ротовой жидкости – модель 2), позволяющие прогнозировать вероятность развития ХОБЛ у лиц без обструктивной патологии (для модели 1: чувствительность 85,4%,

специфичность 88,9%; для модели 2: чувствительность 80,5% и специфичность 93,3%).

Литература

1. CRP, fibrinogen, white blood cells, and blood cell indices as prognostic biomarkers of future COPD exacerbation frequency: the TIE cohort study / J. Ellingsen, C. Janson, K. Bröms [et al.] // Journal of clinical medicine. 2024 Jun. Vol. 13, № 1. P. 3855. DOI: 10.3390/jcm13133855
2. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2025 Report. URL: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/> (date of access: 12.12.2025).
3. Об утверждении некоторых клинических протоколов и признании утратившим силу отдельного структурного элемента приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19 мая 2005 г. № 274 : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 5 июля 2012 г. № 768 : в ред. от 9 апр. 2025 г. № 34 // ЭТАЛОН : информ.-поисковая система (дата обращения: 12.12.2025).
4. Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хронической обструктивной болезнью легких» : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 13 марта 2025 г. № 31 // ЭТАЛОН : информ.-поисковая система (дата обращения: 12.12.2025).
5. Ищенко, О. В. Влияние водного экстракта табака сигарет на уровень лизоцима и лактоферрина в ротовой жидкости / О. В. Ищенко, Т. Г. Юпатова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017. № 4. С. 37–43. DOI: 10.14427/jipai.2017.4.37
6. Динамика уровней ИЛ-8, ИЛ-13 в ротовой жидкости после провокации сигаретным дымом / Т. Г. Гордиевич, О. В. Ищенко, И. Н. Щурок [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 79-й науч. сес. ВГМУ, 24-25 янв. 2024 г., Витебск / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Витебский гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Чуканов (гл. ред.) [и др.]. Витебск : ВГМУ, 2024. 1 CD-ROM.
7. Гордиевич, Т. Г. Изучение иммунологических показателей ротовой жидкости до и после провокации раствором сигаретного дыма для прогнозирования риска развития ХОБЛ / Т. Г. Гордиевич, О. В. Ищенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2024. № 4. С. 70–83. DOI: 10.14427/jipai.2024.4.70

Поступила 30.10.2025 г.

Принята в печать 10.12.2025 г.

References

1. Ellingsen J, Janson C, Bröms K, Hårdstedt M, Högman M, Lisspers K, et al. CRP, fibrinogen, white blood cells, and blood cell indices as prognostic biomarkers of future COPD exacerbation frequency: the TIE cohort study. Journal of Clinical Medicine. 2024 Jun;13(13):3855. doi: 10.3390/jcm13133855
2. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2025 Report. URL: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/> [Accessed 12th December 2025].
3. On the approval of certain clinical protocols and recognition as invalid of a separate structural element of the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 19 May 2005. 274: prikaz M-va zdravoookhraneniya Resp Belarus' ot 5 iyulya 2012 g. № 768: v red ot 9 apr 2025 g. № 34. V: ETALON: inform-poiskovaya sistema. (In Russ.).
4. On approval of the clinical protocol «Diagnosis and treatment of patients (adult population) with chronic obstructive pulmonary disease»: postanovlenie M-va zdravoookhraneniya Resp Belarus' ot 13 marta 2025 g. № 31. V: ETALON: inform-poiskovaya sistema. (In Russ.).
5. Ishchenko OV, Yupatova TG. Effect of water extract of tobacco cigarettes on the level of lysozyme and lactoferrin in oral fluid. Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya. 2017;(4):37-43. (In Russ.). doi: 10.14427/jipai.2017.4.37
6. Gordievich TG, Ishchenko OV, Shchurok IN, Semenova IV, Fedorchuk ON, Zakharova OV. Dynamics of levels of IL-8, IL-13 in the oral fluid after provocation by cigarette smoke. V: M-vo zdravoookhraneniya Respubliki

Belarus', Vitebskii gos med un-t; Chukanov AN, gl red. Dostizheniya fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 79-i nauch ses VGMU, 24-25 yanv 2024 g. Vitebsk. Vitebsk, RB: VGMU; 2024. 1 CD-ROM. (In Russ.).

7. Gordievich TG, Ishchenko OV. Study of immunological indicators of oral fluid before and after provoking a solution of cigarette smoke to predict the risk of developing HBCD. Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya. 2024;(4):70-83. (In Russ.). doi: 10.14427/jipai.2024.4.70

Submitted 30.10.2025

Accepted 10.12.2025

Сведения об авторах:

Гордиевич Татьяна Геннадьевна – старший преподаватель кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», <https://orcid.org/0009-0007-1772-0839>; e-mail: tatyana.gordievich@gmail.com;

О.В. Ищенко – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», <https://orcid.org/0000-0001-8755-7482>.

Information about authors:

Tatyana H. Hardziyevich – senior lecturer of the Chair of Clinical Immunology and Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0009-0007-1772-0839>, e-mail: tatyana.gordievich@gmail.com;

A.V. Ishchanka – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Clinical Immunology and Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-8755-7482>.