

О.А. Рычкова¹, Д.А. Сизов²
**ОЦЕНКА ИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ (ХЕМОКИНОВОГО
 И ИНТЕРЛЕЙКИНОВОГО ЗВЕНЬЕВ) С ПОМОЩЬЮ ROC-АНАЛИЗА
 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Тюмень

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2 ДЗМ», г. Москва

В статье рассмотрено состояние иммунологической системы и построена модель ROC-анализа иммунной дисрегуляции с сохранением ринита у пациентов молодого возраста. Исследование проводилось в Федеральном государственном казенном учреждении «301 ВКГ Министерства обороны» г. Хабаровска в период 2019 – 2021 гг.

Цель исследования. Выявить дисбаланс иммунологической системы у пациентов молодого возраста с острой респираторной инфекцией (ОРИ), а также разработать математическую модель ROC-анализа для использования на этапах госпитализации.

Материал и методы. В исследование было включено 120 пациентов из которых у 90 проявление клиники ОРИ различной этиологии и 30 здоровых молодых людей. Верификация ОРИ проводилась методом ПЦР, также определили концентрации иммунологических факторов методами ИФА.

Результаты. При дискриминационном анализе статистической обработки 13 клинико-лабораторных показателей были определены факторы, определяющие развитие иммунной дисрегуляции с сохранением ринита ($p < 0,001$). Для отобранных показателей были рассчитаны диагностические значения и построена математическая модель иммунной дисрегуляции с сохранением ринита, имеющая высокий уровень достоверности – 95%.

Заключение. Модель ROC анализа иммунной дисрегуляции при риске $\geq 80,0\%$ будет формировать дисбаланс иммунологических факторов (уровни MCP-1 (CCL2) $\geq 360,0$ нг/мл & IL-8 $\geq 10,9$ пг/мл), влияющих на сохранение ринита и вероятность развития рецидива болезни так называемый положительный результат.

Ключевые слова: острая респираторная инфекция, ринит, ROC-анализ, иммунологический профиль.

O.A. Rychkova, D.A. Sizov
**EVALUATION OF IMMUNE DYSREGULATION IN THE ANALYSIS
 OF CHEMOKINE AND INTERLEUKIN LINKS IN PATIENTS
 WITH ARI USING A ROC CURVE**

The article studies the state of the immunological system and builds a ROC model for the analysis of immune dysregulation with persistent rhinitis in young patients. The study was conducted at the Federal State Budgetary Institution «301 VKG of the Ministry of Defense» in Khabarovsk for the period 2019-2021.

The purpose of the study to identify imbalances in the immune system in young patients with acute respiratory infection (ARI), and to develop a mathematical model of ROC analysis to use at the stages of hospitalization.

Material and methods. The study included 120 patients, 90 of whom had clinical manifestations of ARI of various etiologies and 30 were healthy young people. Verification of ARI was carried out by the PCR method, and the concentrations of immunological factors were also determined using ELISA methods.

Results and discussion. In the discriminatory analysis of statistical processing, only 13 clinical and laboratory parameters were identified as factors determining the development of immune dysregulation with persistence of rhinitis ($p < 0,001$). For the selected parameters, diagnostic values were calculated and a mathematical model of the immune dysregulation model with persistence of rhinitis was constructed, which has a high level of reliability – 95%.

Conclusion. The ROC model of immune dysregulation analysis with a risk $\geq 80.0\%$ will form an imbalance of immunological factors (MCP-1 (CCL2) levels ≥ 360.0 ng/ml & IL-8 ≥ 10.9 pg/ml) affecting the persistence of rhinitis and the likelihood of developing a relapse of the disease, the so-called positive result.

Key words: acute respiratory infection, rhinitis, ROC analysis, immunological profile.

Модели логистической регрессии стали неотъемлемой частью исследовательского арсенала современной науки. Модели применяются в различных областях науки и техники. Прогнозирование развития осложнений при использовании данного способа является наиболее простым и понятным, так как на полученном изображении видна корреляция между специфичностью и чувствительностью, которая при идеальных значениях стремится к 100%. Меняя параметры кривой, можно повышать чувствительность и специфичность для улучшения полученного результата.

На фоне развития доказательной медицины ROC-анализа стало дополнительным критерием оценки качества медицинской помощи.

Кривые рабочей характеристики приемника или ROC-кривые являются стандартными статистическими инструментами для анализа маркеров заболеваний. Площадь под кривой ROC (AUC) является популярной мерой диагностической точности, которая представляет собой оценку вероятности правильного ранжирования пары субъектов: одного, извлеченного из класса больных лиц, и другого, извлеченного из класса здоровых лиц [1].

При оценке новых диагностических тестов или перепрофилировании существующих для различных клинических сценариев врачи оценивают эффективность теста, которая в анализах диагностической точности называ-

ется индексными тестами. Индексные тесты могут охватывать различные элементы, такие как показатели сывороточных маркеров, полученные при анализе образцов крови, радиологическая визуализация, конкретные клинические результаты или правила принятия клинических решений [2].

Несмотря на то, что кривая ROC и полученная площадь под кривой (AUC) дают краткое представление о диагностической пользе индексного теста, врачи могут столкнуться с трудностями при интерпретации этих значений [3].

Оценивая развитие осложнений у пациентов с острыми респираторными инфекциями (ОРИ), нами была предложена одна из моделей для оценки иммунологического звена и развития риска тяжелого течения с помощью построения ROC кривой. Такая модель может быть использована для прогнозирования развивающихся осложнений у пациентов с ОРИ, что облегчит работу врачей стационарных отделений.

Цель исследования – выявить дисбаланс иммунологической системы у пациентов молодого возраста с ОРИ, а также разработать математическую модель ROC-анализа для использования ее на этапах госпитализации.

Материал и методы

В исследование было включено 120 человек призывников, из них 90 с клиническими проявлениями ОРИ различной этиологии и 30 – здоровых молодых людей. У пациентов было взято информированное добровольное согласие, утверждённое локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (протокол № 7 от 10 апреля 2021 г.). Забор крови и исследование методом ПЦР диагностики проводилось у призывников срочной службы на базе ФГКУ «301 Военный клинический госпиталь» Министерства обороны г. Хабаровска в период 2019-2021 гг.

Определение этиологии ОРИ проводилось методом ПЦР с помощью набора реагентов для выявления возбудителей ОРВИ «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (Россия, ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, регистрационное удостоверение №ФРС 2011/11258).

Иммунологические показатели в сыворотке крови оценивали методом ИФА на анализаторе EVOLIS Твин Плюс (Фирма «BioRad», Франция) с использованием наборов реагентов фирмы CUSABIO (США и Китай). В контрольной группе определяли референтные значения иммунологических показателей [4].

Статистическая обработка данных про-

водилась по программам «SAS» (Statistical Analysis System) и «GraphPadPrism 6.01». Обработку выполняли в программном пакете StatSoft Statistica 12.0 Статистический анализ проводился с помощью пакетов Excel и Statistica 10.0. Для оценки показателей использовали методы описательной статистики, тест Вилкосона, критерий Манна–Уитни и тест Фридмана.

Результаты и обсуждение

У 57,47% пациентов (у 50 из 90) заболевание протекало в виде моно-инфекции. У остальных пациентов 42,53% (у 37 из 87) определялась комбинация двух респираторных вирусов, самая частая комбинация – сочетание риновирусной и парагриппозной инфекций – 35,14%.

При дискриминационном анализе статистической обработки только 13 клинико-лабораторных показателей (табл. 1) были определены как факторы, определяющие развитие иммунной дисрегуляции с сохранением ринита ($p < 0,001$). Для отобранных показателей были рассчитаны диагностические значения и построена математическая модель иммунной дисрегуляции с сохранением ринита, имеющая высокий уровень достоверности – 95%.

В табл. 1 представлены клинико-иммунологические критерии, которые влияют на развитие иммунной дисрегуляции. При этом влияние статистической значимости на сохранение в клинической картине ринита с развитием иммунной дисрегуляции отмечено в интервале уровня риска от 89,2 до 97,1%. Под воздействием влияния факторов риска сохранение ринита с формированием иммунной недостаточности увеличиваются от 89,2 до 97,1%. Факторами формирования иммунной дисрегуляции при повышении уровня риска от 91,3 до 95,3% являются: распределение тромбоцитов по V, $PDW \geq 10,6$, средний объём тромбоцитов, $MPV \geq 7,8$ мкм³ и уровень моноцитарного хемотаксического фактора-1 MCP-1 (CCL2) $< 360,0$ нг/мл. Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска сохранения ринита с формированием иммунной дисрегуляции более чем в 1,4 раза.

С помощью дерева решений (рис. 1) было выделено 4 рискованных класса формирования иммунной дисрегуляции при сохранении ринита с уровнем абсолютного риска от 33,3-96,3% с помощью следующих трёх влияющих факторов: уровни моноцитарного хемотаксического фактора-1 MCP-1 (CCL2), лимфоцитов и интерлейкина 8 (табл. 2).

Таблица 1

Ведущие клинико-лабораторные показатели, формирующие иммунную дисрегуляцию при сохранении ринита

Фактор	Ринит: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень Р	Хи квадрат
	Фактор: Нет	Фактор: Есть				
Клинические критерии						
Лихорадка (>39°C), дни < 1,0	2 (50,0%)	74 (89,2%)	39,2 (-10,3; 88,6)%	1,78 (0,67; 4,76)	0,0214*	5,2974
Температура на 4-й день заболевания <38,5°C	5 (62,5%)	71 (89,9%)	27,4 (-6,8; 61,6)%	1,44 (0,84; 2,47)	0,0264*	4,9282
Температура на 5-й день заболевания <37,5°C	10 (71,4%)	66 (90,4%)	19,0 (-5,6; 43,6)%	1,27 (0,90; 1,78)	0,0503	3,8324
Кашель на 2-й день заболевания <1,0	47 (82,5%)	29 (96,7%)	14,2 (2,4; 26,0)%	1,17 (1,02; 1,34)	0,0580	3,5936
Лабораторные критерии						
Распределение тромбоцитов по V, PDW ≥ 10,6	15 (65,2%)	61 (95,3%)	30,1 (10,0; 50,2)%	1,46 (1,08; 1,98)	0,0002*	13,8743
Средний объём тромбоцитов, MPV ≥ 7,8 мкм ³	3 (42,9%)	73 (91,2%)	48,4 (11,2; 85,6)%	2,13 (0,90; 5,02)	0,0002*	13,6478
МСР-1 (CCL2) < 360,0 нг/мл	14 (66,7%)	60 (93,8%)	27,1 (6,1; 48,1)%	1,41 (1,03; 1,92)	0,0013*	10,2943
Лимфоциты, LYM ≥ 19,3	15 (71,4%)	61 (92,4%)	21,0 (0,6; 41,3)%	1,29 (0,98; 1,71)	0,0117*	6,3582
Лейкоциты, WBC ≥ 5,7	27 (77,1%)	49 (94,2%)	17,1 (1,8; 32,4)%	1,22 (1,01; 1,48)	0,0187*	5,5305
IL-8 < 8,1 пг/мл	40 (80,0%)	34 (97,1%)	17,1 (4,8; 29,5)%	1,21 (1,05; 1,41)	0,0205*	5,3703
Нейтрофилы, GRA < 79,7	13 (72,2%)	63 (91,3%)	19,1 (-2,7; 40,8)%	1,26 (0,94; 1,70)	0,0301*	4,7064
Гемоглобин, HGB ≥ 13,8 грамм/децилитр	9 (69,2%)	67 (90,5%)	21,3 (-4,7; 47,3)%	1,31 (0,90; 1,89)	0,0330*	4,5462
Гематокрит, HCT ≥ 40,3%	14 (73,7%)	62 (91,2%)	17,5 (-3,4; 38,4)%	1,24 (0,94; 1,64)	0,0425*	4,1140

p < 0,05 по сравнению с контрольной группой.

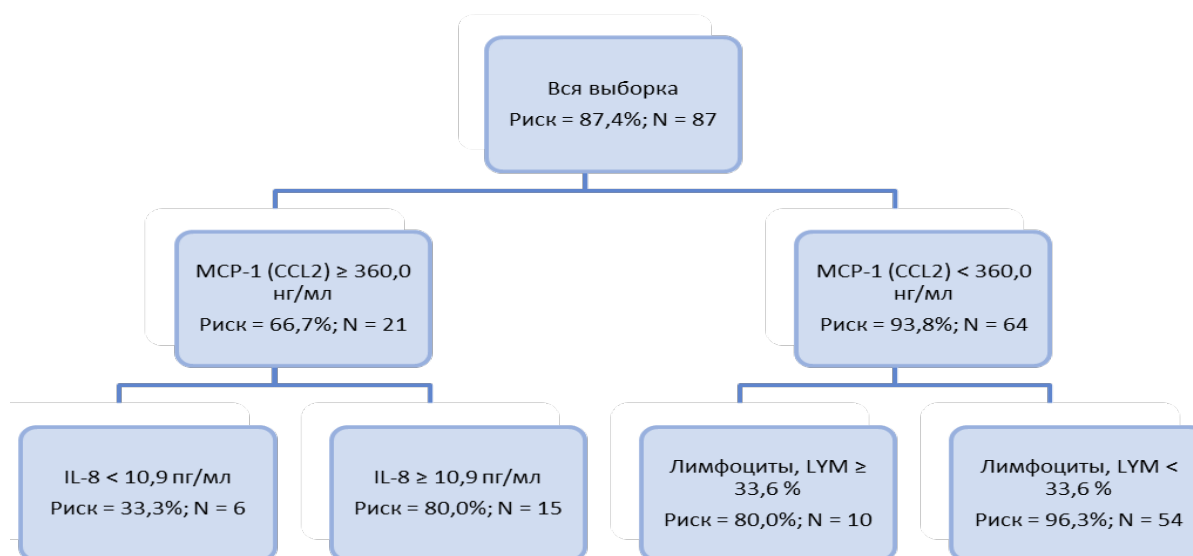


Рис. 1. «Дерево решений» классификации формирования иммунной дисрегуляции при сохранении ринита.
Уровень риска всей выборки при комбинации 3-х факторов (уровень интерлейкина-8, уровень моноцитарного хемотаксического фактора-1 МСР-1 (CCL2), уровень лимфоцитов)

Наиболее высокий относительный риск (риск = 96,3%, n = 54) формирования иммунной дисрегуляции с сохранением ринита наблюдается у пациентов со следующей комбинацией факторов: уровень лимфоцитов, LYM < 33,6% и уровень моноцитарного хемотаксического фактора-1 МСР-1 (CCL2) < 360,0 нг/мл. Наименьшие значения показателя отно-

сительного риска (риск = 33,3%, n = 6) формирования иммунной дисрегуляции с сохранением ринита наблюдается для следующей комбинации факторов: уровень моноцитарного хемотаксического фактора-1 МСР-1 (CCL2) ≥ 360,0 нг/мл. и уровень интерлейкина 8, IL-8 < 10,9 пг/мл. У 25 пациентов уровень риска находился на среднем уровне.

Отсортированные рискованные классы пациентов с формированием иммунной дисрегуляции при сохранении ринита по убыванию риска

Показатели рискованного класса	Объем класса (n)	Доля класса в целом по выборке, %	Риск, %
MCP-1 (CCL2) < 360,0 нг/мл & Лимфоциты, LYM < 33,6 %	54	63,5%	96,3%
MCP-1 (CCL2) ≥ 360,0 нг/мл & IL-8 ≥ 10,9 пг/мл	15	17,6%	80,0%
MCP-1 (CCL2) < 360,0 нг/мл & Лимфоциты, LYM ≥ 33,6 %	10	11,8%	80,0%
MCP-1 (CCL2) ≥ 360,0 нг/мл & IL-8 < 10,9 пг/мл	6	7,1%	33,3%

Формирование модели иммунной дисрегуляции с сохранением ринита в модели AuROC, равной 0,86 (табл. 3), позволяет считать, что смоделированное «дерево решений» имеет среднее прогностическое качество. Модель иммунной дисрегуляции при риске ≥ 80,0% будет отражать дисбаланс иммунологических факторов (уровни MCP-1 (CCL2) ≥ 360,0 нг/мл & IL-8 ≥ 10,9 пг/мл), влияющих на сохранение ринита, а при сохранении дисбаланса иммунологических факторов возможно развитие рецидива болезни (рис. 2). При таком подходе в 93,1% случаев будет правильно идентифицироваться положительный результат и в 66,7% случаев – отрицательный. Диагностическая ценность показателя оценивается как средняя (AUC = 0,86); чувствительность – высокая (93,1%), специфичность – высокая (66,7 %).

Таблица 3

Показатели качества ROC-кривой с формированием иммунной дисрегуляции с сохранением ринита

Точка отсечения, %	80,0
AuROC	0,86
Чувствительность, %	93,1
Специфичность, %	66,7
Эффективность, %	79,9

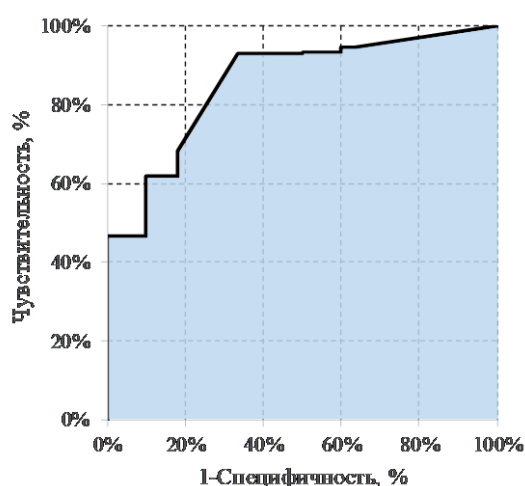


Рис. 2. ROC-кривая формирования иммунной дисрегуляции с сохранением ринита

Низкая концентрация иммунологических факторов, выявленных при исследова-

нии, свидетельствует о сохранении клинической картины и об отсутствии формирования полноценного иммунитета к ОРВИ. В связи с этим возможны рецидивы заболевания ОРВИ через некоторое время, так как общая среда проживания может формировать возникновение новых групповых вспышек заболевания.

Заключение

Несмотря на свою популярность, кривая ROC-анализа часто подвергается критике. Её интерпретация была проблемой с момента ее введения в медицину. Значение кривой ROC-анализа обычно описывается как вероятность того, что прогнозируемый риск правильно идентифицирует случайную пару больного и здорового человека. Эта вероятность считается клинически нерелевантной, поскольку врачи никогда не имеют двух случайных людей в своем кабинете. Врачей интересуют только клинически значимые значения кривой ROC, а не те значения, которые не превышают заданные значения [5,6].

При построении моделей ROC-кривая была проверена эффективностью формулы прогнозирования развития ОРВИ с формированием иммунной недостаточности с сохранением ринита, с таким сочетанием чувствительности и специфичности, чтобы можно было ее использовать на этапах госпитализации. Концентрация уровня хемокинов определяла развитие длительности клинических симптомов у пациентов. Прогностическая модель направлена на определение тяжелого течения ОРВИ у госпитализированных пациентов. Формирование иммунного дисрегулирования за счет отсутствия должной выработки хемокинового звена и развития тромбоцитопении вследствие воздействия ОРВИ на иммунокомпетентный организм (смена привычного места жительства, скученность проживания в условиях прохождения военной службы) может увеличивать продолжительность нахождения в госпитале пациентов молодого возраста, проходящих срочную службу.

Сведения об авторах статьи:

Рыкова Ольга Александровна – д.м.н., зав. кафедрой инфекционных болезней, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, главный внештатный аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения Тюменской области. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. E-mail: richkovaola@mail.ru.

Сизов Дмитрий Анатольевич – врач-инфекционист ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2 ДЗМ». Адрес: 105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15. E-mail: king_rhobar_3@inbox.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bamber, D. The area above the ordinal dominance graph and the area below the receiver operating characteristic graph. / Bamber, D. // J Math Psychol. – 1975. – Vol. 12. – P.387-415.
2. Knottnerus JA, Buntinx F. 2nd ed. Singapore: Wiley-Blackwell BMJ Books; 2009. The Evidence Base of Clinical Diagnosis: Theory and Methods of Diagnostic Research.
3. Çorbacıoğlu Ş.K. Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: A guide to interpreting the area under the curve value. / Çorbacıoğlu ŞK, Aksel G. // Turk J Emerg Med. – 2023. – Vol.23. №4. – P. 195-198.
4. Факторы риска тяжелого и затяжного течения острых респираторных вирусных инфекций у пациентов молодого возраста / О.А. Рычкова [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 56-63.
5. Hanley J.A. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve / Hanley JA, McNeil BJ.// Radiology. – 1982. – Vol.143. – P. 29-36.
6. Parikh C.R. Key concepts and limitations of statistical methods for evaluating biomarkers of kidney disease /Parikh CR, Thiessen-Philbrook H. // J Am Soc Nephrol. – 2014. – Vol.25, №16. – P. 21-29.

REFERENCES

1. Bamber D. The area above the ordinal dominance graph and the area below the receiver operating characteristic graph. J Math Psychol 1975; 12:387-415. (in Engl).
2. Knottnerus JA, Buntinx F. 2nd ed. Singapore: Wiley-Blackwell BMJ Books; 2009. The Evidence Base of Clinical Diagnosis: Theory and Methods of Diagnostic Research. (in Engl).
3. Çorbacıoğlu ŞK, Aksel G. Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: A guide to interpreting the area under the curve value. Turk J Emerg Med. 2023 Oct 3;23(4):195-198. doi: 10.4103/tjem.tjem_182_23. PMID: 38024184; PMCID: PMC10664195 (in Engl).
4. Rychkova O.A. [et al.] Risk factors for severe and protracted course of acute respiratory viral infections in young patients. Infectious diseases: news, opinions, training. 2022;11(4):56-63. (in Russ.).
5. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology 1982; 143:29-36. (in Engl).
6. Parikh CR, Thiessen-Philbrook H. Key concepts and limitations of statistical methods for evaluating biomarkers of kidney disease. J Am Soc Nephrol 2014;25:1621-29. (in Engl).

УДК 616.61-008.6

© А.А. Коновалова, 2025

А.А. Коновалова

КОНЦЕНТРАЦИЯ БИОМАРКЕРОВ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК: В₂-МИКРОГЛОБУЛИНА, ЦИСТАТИНА С И АЛЬБУМИНА В МОЧЕ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИЧЕСКИМИ ОЖОГАМИ КОЖИ

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

Минздрава России, г. Чита

В первые сутки после получения ожоговой травмы трудно диагностировать острое повреждение почек (ОПП), в связи с этим необходим поиск новых биомаркеров, которые могут указать на начавшееся повреждение почек. Современным направлением в диагностике острого повреждения почек является изучение уровня новых биомаркеров, которые могут выявить субклиническую форму ОПП и отразить динамику состояния почечной паренхимы на разных стадиях течения ожоговой болезни. В этом контексте наибольший интерес представляют альбумин, В₂-микроглобулин и цистатин С, определяемые в моче.

Цель. Проанализировать динамические изменения уровней альбумина, В₂-микроглобулина и цистатина С в моче в разные стадии течения ожоговой болезни у пациентов после термической травмы.

Материал и методы. В данном исследовании участвовали 74 пациента с тяжелыми ожогами кожи. Исследование концентрации белков проводили методом мультиплексного анализа на проточном цитофлуориметре.

Результаты. Представленные биомаркеры продемонстрировали кратное увеличения концентрации на всех стадиях ожоговой болезни.

Выводы. Исследуемые белки могут служить предиктором развития острого повреждения почек на всех стадиях ожоговой болезни.

Ключевые слова: острое повреждение почек, термические ожоги кожи, В₂-микроглобулин, цистатин С, альбумин.

A.A. Konovalova

CONCENTRATION OF BIOMARKERS OF ACUTE KIDNEY INJURY: B₂-MICROGLOBULIN, CYSTATIN C AND ALBUMIN IN URINE OF PATIENTS WITH THERMAL SKIN BURNS

On the first day after a burn injury, it is difficult to diagnose acute kidney injury (AKI), which requires the search for new biomarkers that can indicate the onset of kidney damage. A modern trend in the diagnosis of acute kidney injury is the study of the level of new biomarkers that can identify the subclinical form of AKI and reflect the dynamics of the renal parenchyma at different stages of the course of burn disease. In this context, albumin, В₂-microglobulin, and cystatin C, which are detectable in urine, are of the greatest interest.

Objective. To analyze dynamic changes in urine levels of albumin, В₂-microglobulin, and cystatin C at different stages of burn disease in patients with thermal trauma.

Material and methods. This study involved 74 patients with severe skin burns. Protein concentration was studied by multiplex analysis on a flow cytofluorimeter.

Results. The new biomarkers demonstrated a multiple increase in concentration at all stages of burn disease.

Conclusions. The studied proteins can serve as a predictor of the development of acute kidney injury at all stages of burn disease.

Key words: acute kidney injury, thermal skin burns, В₂-microglobulin, cystatin C, albumin.