

Е.А. Орлова

**РОС-АНАЛИЗ НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПСИХОГЕННОЙ КРАПИВНИЦЕЙ**

Пензенский институт усовершенствования врачей (Пенза)

Психологический стресс связан с повышенным уровнем субстанции Р, посредством которой может осуществляться взаимосвязь психосоматического нейроиммунологического компонентов при хронической крапивнице. В работе применены современные методы статистической обработки полученных результатов. При проведении ROC-анализа определены нейроиммунологические критерии психогенной крапивницы. Показана роль субстанции Р в патогенезе заболевания, подтверждена взаимосвязь уровня субстанции Р и активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и проведена оценка степени тревожных расстройств.

Ключевые слова: ROC-анализ, крапивница, субстанция Р

**ROC-ANALYSIS OF NEUROIMMUNOLOGIC INDICES
IN PATIENTS WITH CHRONIC PSYCHOGENIC URTICARIA**

Е.А. Orlova

State Institute of Physicians Training, Penza

Psychological stress connects with increased level of substance P, wherewith there may be interconnection between psychosomatic component and neuroimmunologic one in the chronic urticaria. Modern methods of findings statistical manipulation have been used in this work. Neuroimmunologic criteria of psychogenic urticaria were defined by the use of ROC-analysis. Substance P role in the pathogenesis of the disease have been indicated, correlation between substance P level and angiotensin converting enzyme (ACE) activity have been corroborated. Assessment of anxiety disorders level have been carried out.

Key words: ROC-analysis, urticaria, substance P

Между нервной и иммунной системами существуют множественные связи, осуществляющиеся посредством нейротрансмиттеров. Нейромедиаторы, высвобождаясь из нервных окончаний, взаимодействуют с клетками иммунной системы, оказывая иммуномодулирующее влияние [1]. Стимулирующий эффект выражается в усилении продукции цитокинов, тем самым генерируя и поддерживая воспалительный процесс, называемый нейрогенным. Исследования последнего времени представляют большую информацию об участии вещества Р (SP) в патологических процессах различного характера. В первую очередь, следует говорить о SP как о медиаторе процессов, связанных с центральной нервной системой. SP — медиатор сенсорной информации. Интерес представляют работы, свидетельствующие о регуляторной роли SP в патогенезе хронической крапивницы (ХК) [5—8]. Показано, что активация корковых областей вследствие стресса приводит к изменению производства SP надпочечниками и нисходящими вегетативными С-волокнами. АПФ рассматривается как один из основных ферментов катаболизма SP [3, 4]. Проведя анализ литературных данных, мы столкнулись с отсутствием нормативных показателей концентрации SP в сыворотке крови и отсутствием четких критериев диагностики психогенной формы крапивницы. Таким образом, изучение роли SP в патогенезе хронической стресс-индуцированной крапивницы в настоящее время — одно из перспективных направлений современной аллергологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование и лечение 90 больных с хронической психогенной крапивницей (ХПК) на базе аллергологического отделения ГБУЗ ПГКБ № 4 и кафедры аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО ПИУВ Минздравсоцразвития России г. Пензы. Диагноз крапивница и степень тяжести устанавливался на основании соответствующих критериев, изложенных в национальном согласительном документе «Крапивница и ангиоотек» 2007 г. [2]. При поступлении в аллергологическое отделение пациентам для выявления причины и патогенетического механизма заболевания проводили сбор жалоб, аллергологического анамнеза, оценку клинических симптомов, определение степени тяжести крапивницы. С целью дифференциальной диагностики с другими формами крапивницы всем больным проводилось полное аллерго-иммунологическое обследование и консультации различных специалистов. Все больные проходили тестирование с целью определения уровня тревожных расстройств по 9-бальной шкале и связи данного кожного заболевания с психогенными факторами (использована «Короткая шкала для определения тревоги» Д. Гольдберга, 1987 г.). Специальное обследование включало определение уровня SP в сыворотке крови методом ИФА коммерческими наборами Bachem. Активность АПФ определяли по образованию Gly-Arg из карбобензокси-Gly-Gly-Arg при pH = 8,2, как активность, ингибируемую каптоприлом [3]. В качестве величин сравнения

использовали данные, полученные при обследовании контрольных групп: практически здоровых доноров (19 человек) и 20 больных хронической аутоиммунной крапивницей (ХАК). Диагноз ХПК выставлен пациентам, имеющим в анамнезе связь заболевания со стрессорными факторами, по данным анкетирования наличие высокого уровня тревожных симптомов и отсутствие других возможных этиопатогенетических причин. Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате нашего исследования была установлена роль SP в патогенезе ХПК, что подтверждается статистическими достоверными различиями обследуемых групп по содержанию SP в сыворотке крови. Проведенное сравнение групп больных с диагнозами ХАК и ХПК и группы здоровых людей по уровню SP до лечения показало, что в группе с ХПК уровень SP значительно превышает значения данного показателя в других группах (рис. 1).

В группе больных с диагнозом ХАК уровень SP до лечения колебался в пределах от 0,00 до 0,10 нг/мл, в группе здоровых людей — от 0,00 до 0,30 нг/мл, в то время, как в группе с ХПК данный показатель колебался в пределах от 0,004 до 25,00 нг/мл. Среднее значение уровня SP до лечения в группе с диагнозом ХАК составило 0,006 нг/мл, в группе здоровых людей — 0,026 нг/мл, в группе с ХПК — 8,75 нг/мл; медиана 0,00 нг/мл для группы с ХАК и здоровых и 3,20 нг/мл для группы с ХПК.

Выявленные различия между группами по уровню SP до лечения являются статистически значимыми (тест Mann — Whitney, $p = 0,0000$).

У всех пациентов с ХПК возникновение или обострение последней было субъективно связано с наличием психотравмирующей ситуации. Сравнение групп по степени тревожных расстройств также выявил достоверные различия между группами с ХАК и ХПК (тест Mann — Whitney, $p = 0,0000$). Среднее значение данного показателя в группе с ХАК составило 2,55 баллов, медиана — 2,5 баллов; среднее в группе с ХПК — 6,04 баллов, медиана — 6 баллов (рис. 2).

Таким образом, анализ полученных данных выявил значительное повышение уровня субстанции Р ($p = 0,0000$) и степени тревожных расстройств ($p = 0,0000$) в группе с ХПК по сравнению с больными ХАК.

Проведенное сравнение групп с ХПК и здоровых людей по активности фермента АПФ показало, что в группе с ХПК уровень АПФ колебался от 11,4 до 62,9 нмоль/мг белка, в группе здоровых — от 18,8 до 27,1 нмоль/мг белка. Среднее значение данного показателя в группе с ХПК составило 37,2 нмоль/мг белка, в группе здоровых — 22,3 нмоль/мг белка; медиана — 36,9 и 22,3 нмоль/мг белка соответственно. Различие данных групп по уровню АПФ статистически достоверно (тест Mann — Whitney, $p = 0,0028$). Таким образом, в группе с ХПК наблюдалось повышение активности АПФ по сравнению со здоровыми людьми. Это подтверждает сведения, что данный фермент обуславливает дегградацию SP.

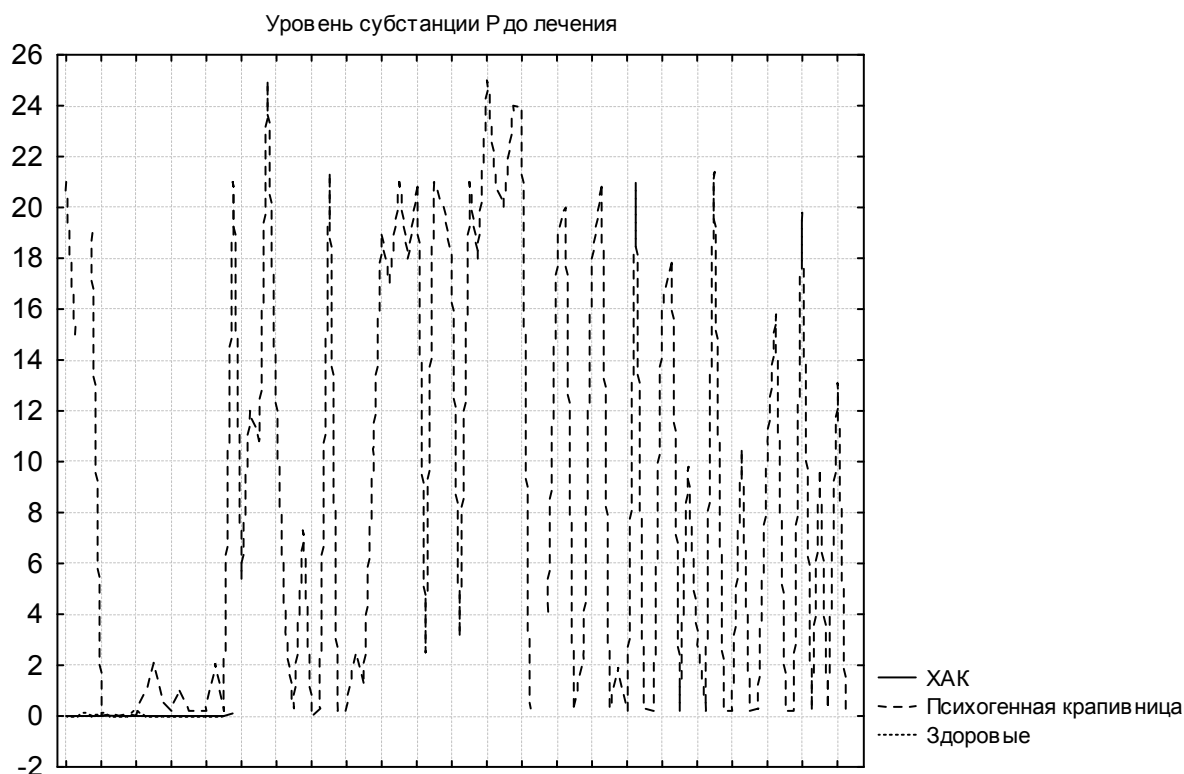


Рис. 1. Уровень субстанции Р по группам пациентов.

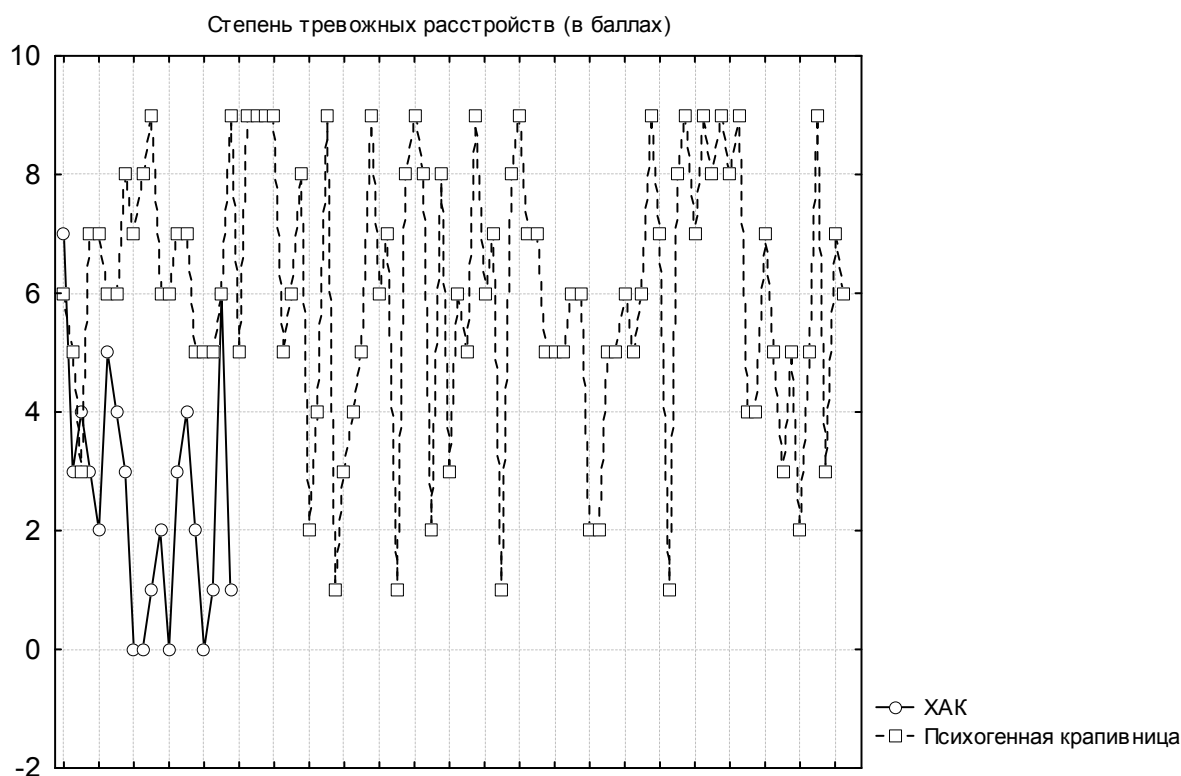


Рис. 2. Диаграмма распределения степени тревожных расстройств.

В настоящее время существует настоятельная необходимость в применении методических подходов, позволяющих количественно оценивать чувствительность и специфичность тестов для диагностики заболевания. В связи с этим был проведен ROC-анализ наиболее показательных факторов (SP, степень тревожных расстройств). Данный анализ позволяет определить пороговое значение интервальной переменной-предиктора с заданным уровнем чувствительности и специфичности теста. Как известно, чувствительность отражает долю положительных результатов, полученных с помощью теста у пациентов, которые имеют заболевание. В свою очередь, специфичность показывает процент отрицательных результатов теста у пациентов, которые не больны. Таким образом, если чувствительность и специфичность теста равны 100 %, то проблем с интерпретацией теста нет, но фактически ни один тест не является совершенным, поэтому появляется необходимость выбрать такое сочетание чувствительности и специфичности для каждого теста, чтобы в общей сумме они дали наиболее точный результат. Первоначально был проведен многофакторный анализ, который показал наиболее сильную связь диагноза ХПК с уровнем SP, в связи с чем, ROC-анализ был проведен в первую очередь для этой переменной.

Проведенный анализ данных показал, что распределение уровня SP до лечения в группе больных с ХАК полностью включается в интервал значений данного показателя в группе с ХПК, в связи с чем, целью ROC-анализа стало определение порогово-

го значения уровня SP до лечения, выше которых располагаются значения, характерные только для группы с ХПК.

На рисунке 3 изображены ROC-кривые для параметров «уровень субстанции P» и «степень тревожных расстройств».

Как видно из рисунка 3, ROC-кривая для уровня SP не проходит через верхний левый угол, но находится достаточно близко к идеальной форме, что позволяет построить достаточно качественный классификатор диагноза по уровню SP с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью.

Координаты ROC-кривых представляют собой значение анализируемого параметра и уровень чувствительности и специфичности теста. Если исходить из требований максимальной чувствительности и специфичности теста ($\max(\text{Sensitivity} + \text{Specificity}) = 1,932$), пороговым значением уровня SP до лечения следует признать 0,15 нг/мл. При этом чувствительность теста равна 93 %, его специфичность — 100 %. Исходя из требований баланса чувствительности и специфичности ($\min(\text{Sensitivity-Specificity}) = 0,005$), пороговым значением следует признать 0,02 нг/мл. В этом случае чувствительность и специфичность теста составит около 95 %. В данном случае, следует исходить из требований минимальной специфичности теста, поскольку главным при определении SP является недопущение ситуации, когда большая доля наблюдений ХАК могут быть ложноположительными и классифицированы как ХПК (гипердиагностика). Пороговое значение уровня SP, равное 0,02 нг/мл,

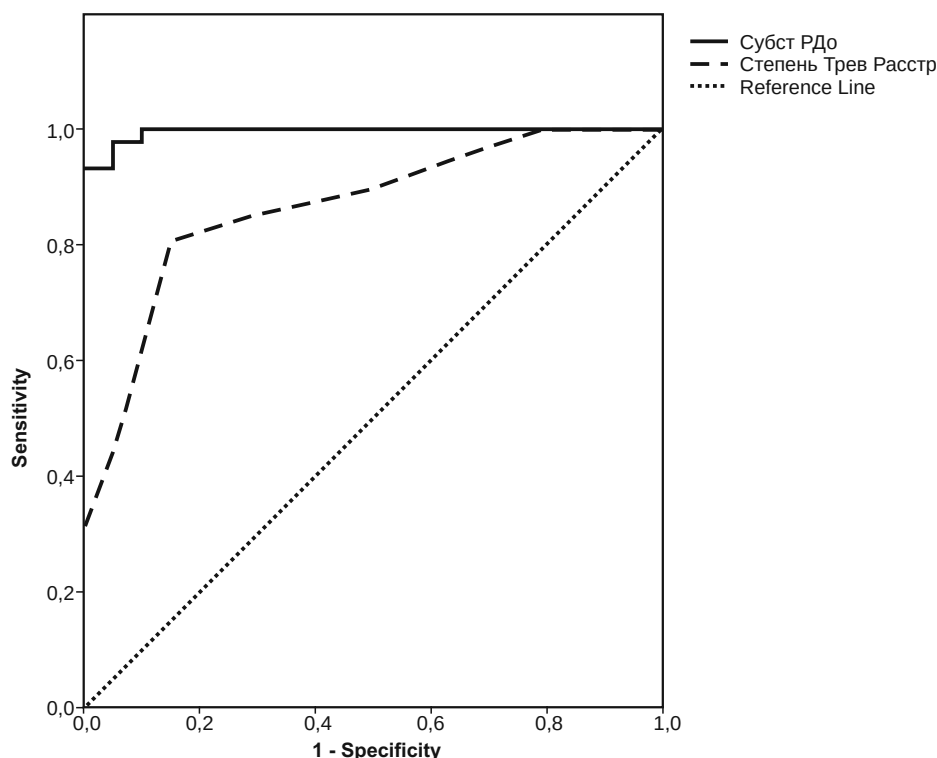


Рис. 3. ROC-кривая для параметров «уровень субстанции Р» и «степень тревожных расстройств» (Прим. Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность)).

является оптимальным, поскольку специфичность теста будет составлять 95 %, то есть не более 5 % пациентов с ХАК будут классифицированы как ХПК, при этом результат будет положителен с вероятностью 95,5 %.

Таким образом, нами было принято решение, пороговым значением уровня SP до лечения принять 0,02 нг/мл.

ROC-кривая для параметра «степень тревожных расстройств» (рис. 3) также не проходит через верхний левый угол, но имеет достаточную площадь под кривой, что позволяет построить достаточно качественный классификатор диагноза по степени тревожных расстройств с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью. Для данного параметра, если исходить из требований максимальной чувствительности и специфичности теста ($\max(\text{Sensitivity} + \text{Specificity}) = 1,65$), пороговым значением следует признать 5 баллов. При этом чувствительность теста равна 80 %, а его специфичность – 85 %. Если исходить из требований баланса чувствительности и специфичности ($\min(\text{Sensitivity} - \text{Specificity}) = 0,05$), то пороговым значением также следует признать 5 баллов. В этом случае чувствительность и специфичность теста составит 80–85 %. Если исходить из требований минимального уровня чувствительности теста (например, не менее 90 %), то пороговым значением будет 3 балла. Однако тогда специфичность теста падает до 50 %, иными словами, 50 % наблюдений ХАК могут быть ложноположительными, то есть, классифицированы как ХПК, что является явной гипердиагностикой. Исходя из минимальной

специфичности теста (например, также не менее 90 %), пороговое значение степени тревожных расстройств будет равным 6 баллов, при этом специфичность теста будет составлять 90 %, то есть не более 10 % пациентов с ХАК будут классифицированы как ХПК, чувствительность при этом составит 61 %.

Таким образом, пороговым значением степени тревожных расстройств следует принять 5 баллов, при этом чувствительность составит 80 %, специфичность 85 %. Тогда, если у пациента ХПК, результат будет положительным с вероятностью 80 %, причем не более 15 % случаев ХАК будут классифицированы, как ХПК.

Заключительным этапом ROC-анализа стало определение чувствительности и специфичности совокупности тестов, то есть случая, когда уровень SP до лечения будет больше 0,02 нг/мл и степень тревожных расстройств будет не меньше 5 баллов. Чувствительность в таком случае составит 76,4 %, специфичность – 80,75 %. Таким образом, в случае, если у пациента уровень SP будет выше 0,02 нг/мл и степень тревожных расстройств составит не менее 5 баллов, психогенная форма может быть классифицирована в 76,4 % случаев.

В результате проведенного ROC-анализа, для проведения дифференциальной диагностики психогенной крапивницы необходимо использовать следующие критерии:

- уровень SP 0,02 нг/мл и выше;
- степень тревожных расстройств 5 баллов и выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применяя современные методы статистической обработки, мы определили диагностические параметры данной формы.

Кроме того, при анализе сопутствующей патологии у больных с психогенной крапивницей выявлено преобладание заболеваний нервной системы. ХПК ассоциирована с вегетососудистой дистонией в 54,4 % случаях.

Наши результаты совпадают с гипотезой, что нейрогенное воспаление играет ключевую роль в патогенезе крапивницы. Анализируя собственные данные, и учитывая то, что SP является нейромедиатором, участвующим в передаче афферентной информации, изменение ее концентрации в сыворотке крови имеет первостепенное значение в развитии ХПК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гомазков О.А. Физиологически активные пептиды: справ. рук. — М., 1995. — 142 с.
2. Крапивница и ангиоотек: Рос. национ. со- глас. док.: рек. для практ. врачей. — М., 2007. — С. 8—9.
3. Орлова Е.А. Активность ферментов обмена нейропептидов при различных формах

крапивницы: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 103 с.

4. Akcali C., Ozkur M., Erbagci Z. Association of insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with angio-oedema accompanying chronic urticaria but not chronic urticaria without angio-oedema or the autologous serum skin test response // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2008. — Vol. 22, N 1. — P. 83—86.
5. Foreman J.C. Substance P and Calcitonin Gene-Related Peptide effect on mast cells and in Human skin // International Archives of Allergy and Applied Immunology. — 1997. — Vol. 82, N 3/4. — P. 366—371.
6. Guilet, Garcia C., Guilet G. Urticare et psychisme: Du constat clinique aux neuropeptides // J. Nat. Soc. Fr. Allergol. et immunol. Clin. — Toulouse, 1998. — P. 23—25.
7. Liezmann C., Klapp B., Peters E.M. Stress, atopy and allergy: A re-evaluation from a psychoneuroimmunologic perspective // Dermatoendocrinol. — 2011. — Vol. 3, N 1. — P. 37—40.
8. Panconesi E., Hautmann G. Psychophysiology of stress in dermatology. The psychobiologic pattern of psychosomatics // Dermatologic clinics. — 1996. — Vol. 14, N 3. — P. 399—421.

Сведения об авторах

Орлова Екатерина Александровна — ассистент кафедры аллергологии и клинической иммунологии ГБОУ дополнительного профессионального образования «Пензенский институт усовершенствования врачей министерства здравоохранения и социального развития», кандидат медицинских наук (440000, г. Пенза, ул. Антонова, д. 16, кв. 267; тел.: (8412) 534592, факс: (8412) 568707; e-mail: lisaorl@yandex.ru)