

А.В. Беднякова, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Нуржанова

МНОЖЕСТВЕННЫЙ РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ ДЛЯ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

В статье представлены результаты исследования уровня провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, содержания мочевой кислоты, интенсивности перекисного окисления белков и липидов, уровня супероксиддисмутазы у больных бронхиальной астмой (79 пациентов). На основе множественного регрессионного анализа удалось построить достаточно простую и в то же время адекватную модель, позволяющую максимально точно диагностировать степень тяжести БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, регрессионный анализ, степень тяжести.

A.V. Bednyakova, O.S. Polunina, L.P. Voronina, I.V. Nurjanova

MULTIPLE REGRESSION ANALYSES FOR THE EVALUATION OF THE SEVERITY DEGREE IN CASES OF BRONCHIAL ASTHMA

The results of findings of the level of proinflammatory cytokines, C-reactive protein, content of urine acid, intensity of peroxide oxidation proteins and lipids, level of superoxidedismutase in patients with bronchial asthma (79 patients) are presented in the article. It was managed to build up simple and adequate model allowing to diagnose most accurately the severity of bronchial asthma on the basis of multiple regressive analysis.

Key words: bronchial asthma, regressive analysis, degree of severity.

В последнее десятилетие бронхиальная астма (БА) привлекает к себе повышенное внимание специалистов, что связано как с отчетливым увеличением частоты, утяжелением течения этого заболевания, ростом осложнений, так и существенным прогрессом в диагностике и лечении. Эпидемиологическими исследованиями показано, что болеют БА в мире около 7 млн человек, из них 1 млн имеет тяжелую форму заболевания [1].

Цель исследования. Оценить зависимость степени тяжести бронхиальной астмы от ряда лабораторных показателей: уровня провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, содержания мочевой кислоты, интенсивности перекисного окисления белков, перекисного окисления липидов и уровня супероксиддисмутазы на основе метода множественного регрессионного анализа.

Материалы и методы. В настоящей работе представлены результаты клинико-функционального обследования 79 человек с бронхиальной астмой, проведенного в МУЗ «Городская клиническая больница № 4 им. В.И. Ленина». Возраст обследованных пациентов с БА колебался от 20 до 59 лет. Средняя длительность заболевания составила $14,4 \pm 1,2$ лет. Диагноз пациентам выставлялся на основании критериев GINA, с использованием материалов «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» под редакцией А. Г. Чучалина (2006). Исследование уровня цитокинов (пг/мл) проводилось методом ИФА с помощью коммерческих тест систем фирмы «Вектор-Бест», Санкт-Петербург. Исследование уровня активных продуктов перекисного окисления липидов (мкмоль/мл), реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКактив), осуществлялось в сыворотке крови с помощью коммерческих диагностических наборов в биохимической лаборатории «ТБК-Агат» (Биоконт) Москва, РФ. Для определения активности супероксиддисмутазы (СОД) в плазме крови использовали коммерческий диагностический набор – SOD kit «Randox Laboratories LTD.», United Kingdom.

Результаты исследования и их обсуждение. Для того чтобы оценить зависимость степени тяжести бронхиальной астмы от ряда лабораторных показателей: содержания провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкина 1β , интерлейкина 4, интерлейкина 8), уровня С-реактивного белка (СРБ), уровня мочевой кислоты, интенсивности перекисного окисления белков (уровень карбонильных производных), перекисного окисления липидов (уровень продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой), уровня супероксиддисмутазы (СОД), мы воспользовались методом множественного регрессионного анализа. Данный метод позволяет рассмотреть одностороннюю зависимость случайной зависимой переменной от нескольких независимых переменных. Независимые переменные называются факторами или предикторами, а зависимая переменная – результативным признаком или откликом [2, 3].

Таблица содержит стандартизированные (Бета) и нестандартизированные (В) регрессионные коэффициенты (веса), их стандартные ошибки (Стд. ош.), значения t-критерия (t) и уровни значимости (p).

Величина Бета коэффициентов позволяет сравнить вклады каждого предиктора в предсказание отклика. Как видно из таблицы, наибольший вклад в диагностику степени тяжести бронхиальной астмы вносит показатель содержания фактора некроза опухоли α (ФНО α). Значение Бета коэффициента для ФНО α

0,560387, уровень его значимости $p=0,000014$. Положительный знак коэффициента означает, что с нарастанием показателя ФНО α увеличивается степень тяжести заболевания. Несколько меньшую роль в определении степени тяжести заболевания играет показатель интенсивности перекисного окисления белков (ПОБ). Значение Бета коэффициента для ПОБ 0,381399, уровень его значимости $p=0,000005$. Знак коэффициента положительный, что означает увеличение степени тяжести заболевания с нарастанием показателя ПОБ. Далее примерно равнозначный вклад в диагностику степени тяжести БА вносят показатели содержания интерлейкина 4 и интерлейкина 8 (Ил4 и Ил8).

Значения Бета коэффициентов для этих предикторов 0,226834 и 0,201257, соответственно, уровень их значимости $p=0,0166$ и $p=0,008516$, соответственно. Однако Бета коэффициент для показателя Ил8 имеет отрицательный знак, что отражает разнонаправленное увеличение степени тяжести БА и содержания интерлейкина 8. Остальные представленные в таблице Бета коэффициенты статистически незначимы, поэтому их включение в модель прогнозирования длительности обострения нецелесообразно.

Таблица

Итоги регрессии для зависимой переменной: степень тяжести бронхиальной астмы

n=67	БЕТА	Стд. ош. БЕТА	В	Стд. ош. В	t	p-уров.
Свободный член			1,488011	0,312611	4,75994	0,000014
ФНО α (пг/мл)	0,560387	0,087374	0,018711	0,002917	6,41368	0,000000
Ил1 β (пг/мл)	-0,001389	0,072449	-0,000065	0,003386	-0,01917	0,984772
Ил4 (пг/мл)	0,226834	0,091798	0,014662	0,005934	2,47100	0,016600
Ил8 (пг/мл)	-0,201257	0,073750	-0,007932	0,002907	-2,72891	0,008516
СРБ (мкг/мл)	0,040587	0,070517	0,001714	0,002978	0,57556	0,567258
Мочевая кислота (мкмоль/л)	-0,023267	0,088177	-0,000147	0,000559	-0,26386	0,792870
СОД (у.е./мл)	0,062166	0,097884	0,007392	0,011639	0,63510	0,527998
ТБКактив (мкмоль/л)	0,008053	0,071398	0,001382	0,012249	0,11279	0,910606
ПОБ (ед. опт пл./мл)	0,381399	0,086704	0,027069	0,006154	4,39889	0,000050

Построенное уравнение регрессии имеет вид:

Степень тяжести БА = $1,488011 + 0,018711 \times \text{ФНО}\alpha + 0,014662 \times \text{Ил4} - 0,007932 \times \text{Ил8} + 0,027069 \times \text{ПОБ}$.

Значение коэффициента детерминации R^2 , близкое к 1 (0,88506), показывает, что модель адекватно описывает влияние предикторов на отклик. Значение коэффициента множественной корреляции R, близкое к 1 (0,94078), говорит о высокой степени адекватности регрессионной модели. Так как уровень значимости критерия Фишера (F) меньше 0,05 ($p=0$), то значение R^2 значимо отличается от 0. Приведенные статистики свидетельствуют об удовлетворительной адекватности модели. Далее было проведено вычисление частных коэффициентов корреляции, показывающих степень влияния одного предиктора на отклик в предположении, что остальные предикторы закреплены на постоянном уровне, т.е. контролируются их влияние на отклик. Кроме того, частные коэффициенты корреляции широко используются при решении проблемы отбора предикторов. Так, наиболее желательны для включения в модель следующие предикторы: ФНО α (частный коэффициент корреляции 0,654133; уровень значимости $p=0$), ПОБ (частный коэффициент корреляции 0,510155; уровень значимости $p=0,000005$), Ил4 (частный коэффициент корреляции 0,316105; уровень значимости $p=0,0166$) и Ил8 (частный коэффициент корреляции 0,345329; уровень значимости $p=0,008516$). Коэффициент детерминации R^2 – это квадрат коэффициента множественной корреляции между данной переменной и всеми остальными переменными, входящими в уравнение регрессии. Сильную взаимосвязь с остальными показателями (R^2 в диапазоне 0,75 и выше) имеют показатели СОД ($R^2=0,781894$) и Ил4 ($R^2=0,752017$); умеренную взаимосвязь с остальными показателями (R^2 в диапазоне 0,25-0,75) имеют показатели ФНО α ($R^2=0,726265$), Ил1 β ($R^2=0,601865$), Ил8 ($R^2=0,615789$), СРБ ($R^2=0,579756$), мочевая кислота ($R^2=0,731228$) и ТБКактив ($R^2=0,5900654$). Однако лишь предикторы ФНО α , Ил4 и Ил8 имеют вероятность ошибки (p-уров.) меньше 0,05. Коэффициенты детерминации других предикторов статистически не значимы ($p>0,05$). Далее была проведена Статистика Дарбина-Уотсона, которая характеризует наличие или отсутствие сериальной корреляции между остатками исходных и прогнозируемых значений отклика (длительности обострения) для соседних наблюдений. Статистика Дарбина-Уотсона в нашем исследовании имеет небольшое значение ($\approx 2,079593$) при слабой сериальной корреляции ($\approx -0,044021$). Это свидетельствует о независимости наблюдений, следовательно, можно говорить об устойчивости значений коэффициентов регрессии, а, значит, об адекватности модели изучаемому процессу.

Далее было проведено сравнение исходных значений отклика (степень тяжести БА) и прогнозируемых значений отклика по регрессионной модели. Из 67 наблюдений не имелось ни одного несовпадения исходной и прогнозируемой степени тяжести БА, что еще раз подчеркивает адекватность модели и указывает на целесообразность использования ее для диагностики степени тяжести бронхиальной астмы.

Выводы. Таким образом, при проведении множественного регрессионного анализа удалось построить достаточно простую и в то же время адекватную модель, позволяющую максимально точно диагностировать степень тяжести БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина.– М.: Атмосфера, 2006. – 160 с.
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
3. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. – М.: Изд-во ЛКИ, 2008. – 320 с.

Беднякова Анна Вячеславовна, старший лаборант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Воронина Людмила Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Нуржанова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru