

На правах рукописи

СПИРИНА Мария Михайловна

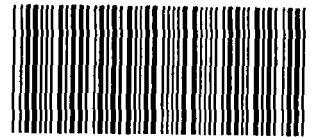
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ ПЛАЗМЕННОГО ФРАКТАЛКИНА
ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

03 ФЕВ 2011



4853674

АСТРАХАНЬ – 2011

Смир

Работа выполнена в Государственном образовательном
учреждении высшего профессионального образования
«Астраханская государственная медицинская академия
Росздрава»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор **ПОЛУНИНА Ольга Сергеевна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор **БАБАЕВА Аида Руфатовна**

доктор медицинских наук,
профессор **ПОПОВ Евгений Антонович**

Ведущая организация – ГОУ ВПО "Самарский государствен-
ный медицинский университет Росздрава"

Защита состоится «18» 02 2011 г. в 14.00 часов на
заседании диссертационного совета Д 208.005.01 при Астрахан-
ской государственной медицинской академии (414000, Астра-
хань, ул. Бакинская, 121).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
Астраханской государственной медицинской академии

Автореферат разослан «18» 01 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
к.м.н, доцент



Заклякова Л.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В мире ежегодно от бронхиальной астмы умирают 180 тысяч человек. Лидируют по показателям смертности Китай и Россия: 36,7 и 28,6 на 100 000 населения соответственно, средний показатель по данным, полученным из 48 стран мира, составил 7,9 на 100 000 населения (А.Г. Чучалин, 2005; Г.Б. Федосеев, 2001). Отмечается устойчивая тенденция к увеличению тяжести течения заболевания, увеличению числа больных, которые нуждаются в неотложной госпитализации (А.Г. Чучалин, Н.П. Княжеская, 2006). Актуальным вопросом современной медицины является достижение контроля над астмой, эффективное предотвращение обострений (А.Г. Чучалин, 2001).

Современный этап изучения бронхиальной астмы отличается поиском чувствительных и специфических биомаркёров, позволяющих усовершенствовать диагностику ранних стадий осложнений болезни и оптимизировать лечение. По современным представлениям, воспаление дыхательных путей является основным морфологическим признаком бронхиальной астмы (Barnes P.J. 2002; Kharitonov S.A., Gonio F., Kelly C. 2003; Riccardolo F.M. 2003).

Воспаление реализуется за счет гуморальных иммунологических механизмов, в которых участвует большой спектр цитокинов, отвечающих за активацию, пролиферацию и хемотаксис различных клеток. При этом среди всех цитокинов выделяют группу небольших по размеру белков, обладающих способностью вызывать направленный хемотаксис близлежащих клеток и получивших название "хемокины" (Janeway C, Travers P, 2005). Так как по данным литературы мы не встретили работ, посвященных целенаправленному изучению клинко - диагностического и прогностического значения плазменного фракталикина при бронхиальной астме, данное исследование представляется перспективным для разработки новых подходов к диагностике и раннему распознаванию формирующихся осложнений, что необходимо для проведения эффективной терапии.

Цель исследования

Оптимизировать диагностику и прогнозирование течения бронхиальной астмы на основе исследования цитокинов – хемокинов: плазменного фракталкина и интерлейкина-8.

Задачи исследования

1. Определить уровень фракталкина в плазме крови у соматически здоровых лиц и больных бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести заболевания и степени тяжести обострения

2. Изучить уровни плазменного фракталкина у больных бронхиальной астмой в зависимости от длительности заболевания и длительности обострения бронхиальной астмы

3. Изучить и сопоставить характер изменений уровней интерлейкина-8 в плазме крови у больных бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести заболевания, степени тяжести обострения, в зависимости от длительности заболевания и длительности обострения бронхиальной астмы

4. С помощью корреляционного анализа установить взаимосвязи уровней плазменного фракталкина и интерлейкина-8 с данными клинических и лабораторно-инструментальных исследований

5. С помощью множественного регрессионного анализа создать модель прогнозирования длительности обострения бронхиальной астмы с построением уравнения регрессии

Научная новизна

1. Впервые был изучен уровень плазменного фракталкина у соматически здоровых лиц Астраханского региона

2. Изучен уровень плазменного фракталкина у больных бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести и длительности заболевания

3. Был изучен уровень плазменного фракталкина у больных бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести обострения и длительности обострения заболевания

4. Был изучен уровень интерлейкина - 8 в плазме крови у больных бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести, длительности заболевания и от степени тяжести обострения и длительности обострения заболевания

5. Впервые были сопоставлены уровни плазменного фракталкина и установлена корреляционная взаимосвязь с показателями спирографии, сатурацией и клиническими проявлениями заболевания

6. Впервые методом множественного регрессионного анализа создана модель прогнозирования длительности обострения бронхиальной астмы с построением уравнения регрессии.

Практическая значимость работы

Результаты работы показали, что пациентам с бронхиальной астмой показано исследование в плазме крови уровня фракталкина в сопоставлениях с показателями спирографии, сатурацией и клиническими проявлениями заболевания. Полученные данные свидетельствуют об имеющихся связях уровня плазменного фракталкина у больных бронхиальной астмой со степенью тяжести заболевания, степенью тяжести обострения и длительностью обострения бронхиальной астмы, что может быть использовано для коррекции проводимого лечения. Созданная методом множественного регрессионного анализа модель прогнозирования длительности обострения бронхиальной астмы расширяет возможности диагностики при данном заболевании. Используя выведенное уравнение регрессии, возможно с точностью до 1-2 дней прогнозировать длительность обострения бронхиальной астмы и нацелено подобрать объем терапии для сокращения продолжительности приступного периода и скорейшего достижения ремиссии заболевания, тем самым уменьшая риск осложнений бронхиальной астмы.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Исследование плазменного фракталкина показало, что у больных бронхиальной астмой отмечалось достоверное (на уровне значимости $p=0,001$) повышение уровня фракталкина, по сравнению с соматически здоровыми лицами. Выявленное нарастание фракталкинемии с увеличением степени тяжести и степени тяжести обострения бронхиальной астмы показало, что данный хемокин может использоваться для диагностики степени тяжести заболевания и степени тяжести обострения

2. Уровень фракталкина у больных бронхиальной астмой с продолжительностью заболевания 10 лет и больше был достоверно (на уровне значимости $p=0,001$) выше, чем в группе с продолжительностью заболевания 1-9 лет. Этот факт подтверждает тесную взаимосвязь между продолжительностью заболевания и уровнем плазменного фракталкина. Изменения уровня плазменного фракталкина в период обострения имеют связь с продолжительностью приступного периода, что указывает на высокую диагностическую значимость фракталкина как прогностического маркера длительности приступного периода

3. Выявленное нарастание уровня интерлейкина-8 с увеличением степени тяжести бронхиальной астмы и степени тяжести обострения заболевания позволяет обосновано использовать его для диагностики степени тяжести обострения и тяжести заболевания. В группах больных бронхиальной астмой с продолжительностью обострения 15 и более дней уровни интерлейкина-8 были достоверно выше, чем в группах с меньшей продолжительностью обострения. Различия в уровнях интерлейкина-8 в зависимости от длительности заболевания и длительности обострения бронхиальной астмы могут свидетельствовать об активации воспалительных и иммунологических процессов при бронхиальной астме. Это указывает на высокую диагностическую значимость интерлейкина-8 как прогностического маркера длительности приступного периода

4. Проведенный множественный регрессионный анализ доказал важное клинко-диагностическое значение исследования уровня плазменного фракталкина во взаимосвязях с другими показателями лабораторно- инструментальных методов исследования больных бронхиальной астмой

5. Используя уравнение регрессии, возможно с точностью до 1-2 дней прогнозировать длительность обострения бронхиальной астмы и нацелено подобрать объем терапии для сокращения продолжительности приступного периода и скорейшего достижения ремиссии заболевания.

Апробация результатов

Основные положения диссертации опубликованы: в Астраханском медицинском журнале (Астрахань - 2010), на межрегиональной конференции «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань - 2010), на XX Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Москва - 2010), обсуждены на заседаниях кафедр внутренних болезней педиатрического факультета, госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики, медицинской реабилитации ФПО, нормальной физиологии, анатомии, кафедры поликлинической педиатрии с курсом семейной медицины при ГОУ ВПО АГМА Росздрава.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 7 работ, из них 1 в рецензируемом журнале, рекомендованном ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 130 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Указатель литературы содержит 208 источников, из них 61 – отечественных и 147 – зарубежных. Работа содержит 13 таблиц и иллюстрирована 18 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходя из цели и задач исследования, было обследовано 92 человека, из них 67 больных БА и 25 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. Возраст пациентов с БА колебался от 20 до 59 лет (средний возраст $41,15 \pm 1,7$ года), среди них мужчин было 32 человека (47,8%), женщин – 35 (52,2%). Средняя длительность заболевания составила $17,5 \pm 1,3$ лет. Лица контрольной группы были сопоставимы по полу и возрасту с обследованными больными БА.

Все пациенты, выбранные нами для исследования, имели диагноз: Бронхиальная астма, смешанная форма (инфекционно-зависимая и атопическая), среднетяжелое и тяжелое персистирующее течение, фаза обострения. Диагноз пациентам выставлялся на основании критериев GINA, с использованием материалов «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» под редакцией А.Г. Чучалина (2006).

Диагноз БА подтверждался при обратимом характере бронхиальной обструкции (прирост ОФВ₁ >12% в тесте с бронхолитиком при поступлении в стационар и/или после проведенного лечения), а также при ежедневных колебаниях пиковой объемной скорости выдоха более 20%. В группу наблюдения не включались лица с впервые выявленной БА, пациенты с наличием в анамнезе или по данным дообследования общесоматической патологии в стадии обострения.

Определение уровней ФКН в образцах плазмы осуществлялось с помощью иммуноферментного набора для количественного определения фракталкина (CX3CL1) в биологических жидкостях с применением тест-системы «RayBio® Human Fractalkine», фирмы «RayBiotech, Inc.», США. Для количественного определения ИЛ-8 применялась коммерческая иммуноферментная тест-система «ИФА-БЕСТ» фирмы ООО «Вектор-Бест», г. Санкт-Петербург, РФ. Каталожный номер: А-8762.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы STATISTICA 7.0, Stat Soft, Inc.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате выполненных исследований установлено наличие характерных количественных изменений в уровнях плазменного фракталкина у больных бронхиальной астмой, по сравнению с соматически здоровыми лицами Астраханского региона.

Таблица 1
Уровень плазменного фракталкина в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы

Основные статистические показатели (пг/мл)	Группы исследования		
	Контроль n=25	БА среднетяжелое течение n=32	БА тяжелое течение n=35
Ср. арифметическое	0,32	1,17	1,77
Ст. отклонение	0,01	0,71	0,82
Медиана	0,32	0,99**	1,98**•
Min	0,3	0,31	0,32
Max	0,35	2,31	3,24
Нижний квартиль	0,31	0,49	1,1
Верхний квартиль	0,32	1,94	2,56
5 процентиль	0,3	0,33	0,33
95 процентиль	0,35	2,23	2,89

Примечание:

Знаком «*» обозначены статистически достоверные различия по сравнению с данными в группе контроля * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Знаком «•» обозначены статистически достоверные различия по сравнению с данными у больных БА среднетяжелого течения • - $p < 0,05$.

Как видно из таблицы 1, значение медианы в группе контроля составило 0,32 пг/мл. В группе БА средней степени тяжести значение медианы уровня ФКН составило 0,99 пг/мл, а в группе БА тяжелой степени 1,98 пг/мл. Как визуально, так и статистически различия были значимы ($p < 0,01$).

Таким образом, у больных бронхиальной астмой отмечалось повышение (в 6,4- 9,3 раз) уровня фракталкина, по сравне-

нию с соматически здоровыми лицами. При этом было выявлено нарастание фракталкинемии с увеличением степени тяжести бронхиальной астмы.

При проведении корреляционного анализа нами была выявлена зависимость слабой силы, однако статистически значимая, между степенью тяжести бронхиальной астмы и уровнем плазменного фракталкина $r=0,38$ ($p=0,0014$).

Также были выявлены отрицательные средней силы взаимосвязи между уровнем фракталкина и ОФВ1 - $r=-0,45$ ($p=0,0042$), МОС 25 - $r=-0,5$ ($p=0,0011$) и МОС50 - $r=-0,44$ ($p=0,0053$), отражавшие нарастание обструктивных вентиляционных нарушений по мере увеличения уровня плазменного фракталкина. Была выявлена зависимость средней силы между уровнем плазменного фракталкина и выраженностью одышки $r=0,49$ ($p=0,0001$).

Нами предпринята попытка оценки уровня плазменного фракталкина в зависимости степени тяжести обострения бронхиальной астмы.

Как видно из таблицы 2, в группе БА среднетяжелого обострения значение медианы уровня ФКН составило 1,36 пг/мл, а в группе БА с тяжелым обострением - 1,64 пг/мл. Различия между группами больных БА с различной степенью тяжести обострения были статистически не значимы ($p>0,05$), при наличии статистически значимых различий показателей в обеих группах с группой контроля ($p<0,01$).

Значение верхнего квартиля уровня ФКН при среднетяжелом обострении БА составили 1,94 пг/мл, 95 перцентилей - 2,66 пг/мл, при максимальном значении 2,89 пг/мл. При тяжелом обострении БА значение верхнего квартиля уровня ФКН составило 2,36 пг/мл, 95 перцентилей - 2,77 пг/мл при максимальном значении 3,2 пг/мл.

Таким образом, при отсутствии статистически значимых различий медиан в группах больных с различной тяжестью обострения, значения верхних квартилей, 95 перцентилей и максимальные значения в группе с тяжелым обострением были выше, чем в группе с обострением средней тяжести.

Таблица 2

Уровень плазменного фракталкина в зависимости от степени тяжести обострения бронхиальной астмы

Основные статистические показатели (пг/мл)	Группы исследования		
	Контроль n=25	Среднетяжелое обострение БА n=29	Тяжелое обострение БА n=38
Ср. арифметическое	0,32	1,29	1,66
Ст. отклонение	0,01	0,82	0,80
Медиана	0,32	1,36**	1,64**
Min	0,3	0,31	0,32
Max	0,35	2,89	3,2
Нижний квартиль	0,31	0,54	0,99
Верхний квартиль	0,32	1,94	2,36
5 процентиль	0,3	0,33	0,38
95 процентиль	0,35	2,66	2,77

Примечание:

Знаком «*» обозначены статистически достоверные различия по сравнению с данными в группе контроля * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Знаком «•» обозначены статистически достоверные различия по сравнению со среднетяжелым обострением БА • - $p < 0,05$.

Как видно из таблицы 3, дальнейший анализ и сопоставление полученных данных позволили установить, что в группе БА с длительностью заболевания от 1-9 лет значение медианы уровня ФКН составило 1,22 пг/мл, а в группе с длительностью заболевания БА 10 лет и более 1,45 пг/мл.

При отсутствии статистически значимых различий медиан в группах больных с различной продолжительностью заболевания, значения верхних квартилей, 95 процентилей и максимальные значения в группе с продолжительностью заболевания более 10 лет были выше, чем в группе с продолжительностью заболевания 1-9 лет.

Таблица 3

Уровень плазменного фракталкина в зависимости
от длительности БА

Основные статистические показатели (пг/мл)	Группы исследования		
	Контроль n=25	Длительность БА 1-9 лет n=26	Длительность БА 10 и □ лет n=41
Ср. арифметическое	0,32	1,44	1,52
Ст. отклонение	0,01	0,88	0,79
Медиана	0,32	1,22**	1,45**
Min	0,3	0,31	0,32
Max	0,35	2,89	3,2
Нижний квартиль	0,31	0,71	0,78
Верхний квартиль	0,32	1,99	2,1
5 процентиль	0,3	0,33	0,34
95 процентиль	0,35	2,66	2,72

Примечание:

Знаком «*» обозначены статистически достоверные различия по сравнению с данными в группе контроля * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Знаком «» обозначены статистически достоверные различия по сравнению с данными у больных с длительностью БА 1-9 лет • - $p < 0,05$.

В дальнейшем нами была предпринята попытка изучить уровень фракталкина в зависимости от длительности обострения БА (таблица 4). У большей части больных с увеличением длительности обострения заболевания возрастали уровни ФКН.

Выявлены статистически значимые различия медиан в группах больных с различной длительностью обострения. Как видно из таблицы 4, в группе БА с длительностью обострения заболевания 1-7 дней значение медианы уровня ФКН составило 0,41 пг/мл. При обострении БА от 8 до 14 дней значение медианы уровня ФКН составило 1,36 пг/мл и 2,41 пг/мл при продолжительности приступного периода 15 и более дней. Статистические различия между этими группами значимы (на уровне значимости $p = 0,001$). При проведении корреляционного анализа была выявлена зависимость высокой силы между уровнем фракталкина и продолжительностью обострения $r = 0,97$ ($p = 0,00001$).

Таблица 4

Уровень плазменного фракталкина в зависимости от
длительности обострения бронхиальной астмы

Основные статистические показатели (пг/мл)	Группы исследования			
	Контроль n=25	Длительность 1-7 дней n=18	Длительность 8-14 дней n=29	Длительность 15 и > дней n=20
Ср. арифметическое	0,32	0,49	1,43	2,45
Ст. отклонение	0,01	0,22	0,44	0,32
Медиана	0,32	0,41*	1,36***	2,41** **√
Min	0,3	0,31	0,67	1,86
Max	0,35	0,87	1,99	3,20
Нижний квартиль	0,31	0,33	1,09	2,17
Верхний квартиль	0,32	0,71	1,9	2,67
5 процентиль	0,3	0,31	0,67	2,03
95 процентиль	0,35	0,87	1,99	3,05

Примечание:

Знаком «*» обозначены статистически достоверные различия по сравнению с данными в группе контроля * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Знаком «*» обозначены статистически достоверные различия по сравнению с данными больных при длительности обострения БА 1-7 дней - $p < 0,05$

Знаком «√» обозначены статистически достоверные различия по сравнению с данными больных при длительности обострения БА 8-14 дней √ - $p < 0,05$.

Наблюдение за пациентами с бронхиальной астмой показали, что изменения уровня плазменного фракталкина в период обострения имеют связь с продолжительностью приступного периода. Полученные данные указывают на высокую диагностическую значимость фракталкина как прогностического маркера длительности приступного периода.

Так как фракталкин относится у группе семейства цитокинов – хемокинов, на наш взгляд, представлялось важным проанализировать изменения уровней еще одного цитокина - хемокина, а именно интерлейкина-8.

Таблица 5

Уровень плазменного интерлейкина-8 в зависимости
от степени тяжести бронхиальной астмы

Основные статистические показатели (пг/мл)	Группы исследования		
	Контроль n=25	БА среднетяжелое течение n=32	БА тяжелое течение n=35
Ср. арифметическое	2,37	2,66	14,83
Ст. отклонение	0,36	2,19	15,28
Медиана	2,3	2,84	8,10**•
Min	2,0	0,15	0,1
Max	3,4	9,1	46,0
Нижний квартиль	2,1	0,35	4,12
Верхний квартиль	2,4	3,94	23,1
5 процентиль	2,1	0,19	1,1
95 процентиль	3,3	7,11	45,15

Примечание:

Знаком «*» обозначены статистически достоверные различия по сравнению с данными в группе контроля * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Знаком «•» обозначены статистически достоверные различия по сравнению с данными у больных БА среднетяжелого течения • - $p < 0,05$.

Так, у больных бронхиальной астмой отмечалось повышение (в 2,2- 13,5 раз) уровня интерлейкина-8, по сравнению с соматически здоровыми лицами. При этом было выявлено нарастание уровня интерлейкина - 8 с увеличением степени тяжести бронхиальной астмы.

При оценке изменения уровня плазменного ИЛ-8 в зависимости от длительности заболевания было установлено, что при отсутствии статистически значимых различий медиан в группах больных с различной продолжительностью заболевания, значения верхних квартилей, 95 процентилей и максимальные значения в группе с продолжительностью заболевания 10 лет были выше, чем в группе с продолжительностью заболевания 1-9 лет.

В клинической практике мы встречаемся, зачастую, с различной продолжительностью обострения бронхиальной астмы при стандартном лечении больных в идентичных группах. В связи с чем, мы изучили уровень интерлейкина-8 в зависимости от продолжительности обострения БА. У большей части больных с увеличением длительности обострения заболевания возрастали уровни ИЛ-8. Выявлены статистически значимые различия медиан в группах больных с различной продолжительностью заболевания, значения верхних квартилей, 95 перцентилей и максимальных значений в группах с продолжительностью обострения 15 и более дней, которые были достоверно выше, чем в группах с меньшей продолжительностью обострения.

Для того чтобы оценить зависимость длительности обострения (продолжительности приступного периода) бронхиальной астмы от ряда клинико-лабораторных показателей (пола, возраста, курения, длительности заболевания, частоты приступов удушья, степени выраженности одышки, ЧДД, ОФВ₁% от должного, ОФВ₁% от должного после ингаляции бронхолитика, суточных колебаний пиковой скорости выдоха при поступлении, сатурации кислорода в крови, уровня плазменного фракталкина, интерлейкина-8), мы воспользовались методом множественного регрессионного анализа. Данный метод позволяет рассмотреть одностороннюю зависимость случайной зависимой переменной от нескольких независимых переменных.

Рассмотрим применение множественного регрессионного анализа для прогнозирования длительности обострения бронхиальной астмы.

Поскольку величина Бета коэффициентов позволяет сравнить вклады каждого предиктора в предсказание отклика, наибольший вклад в диагностику длительности обострения заболевания может внести показатель фракталкин. Значение Бета коэффициента для фракталкина 0,996953, уровень его значимости $p=0,000000$. Положительный знак коэффициента означает, что с нарастанием уровня плазменного фракталкина увеличивается продолжительность приступного периода заболевания. Остальные Бета коэффициенты, представленные в таблице, стати-

стически незначимы, поэтому их включение в модель прогнозирования длительности обострения нецелесообразно.

Построенное уравнение регрессии имеет вид
[Длительность обострения = 8,022120 + 6,625970 x Фракталкин]

Таблица 6
Итоговые статистики – показатели адекватности построенной линейной модели

Статистика	Значение
Множественная R	0,9846
Множественная R ²	0,9695
Скорректированная R ²	0,9618
F (13,52)	126,9347
p – уровень значимости	0,0000
Стандартная ошибка оценки	1,0719

Значение коэффициента детерминации R² является индикатором степени подгонки модели к данным (таблица 6). Значение R², близкое к 1 (0,9695), показывает, что модель адекватно описывает влияние предиктора на отклик.

Множественная R – коэффициент множественной корреляции. Она характеризует тесноту связи между предиктором и откликом, а так же является оценкой качества предсказания. Значение R, близкое к 1 (0,9846), говорит о высокой степени адекватности регрессионной модели. Так как уровень значимости критерия Фишера (F) меньше 0,05 (p=0,00000), то значение R² значимо отличается от 0.

Частные коэффициенты корреляции показывают степень влияния одного предиктора на отклик в предположении, что остальные предикторы закреплены на постоянном уровне, т.е. контролируется их влияние на отклик. Частные коэффициенты корреляции, так же как и стандартизированные Бета коэффициенты, позволяют провести ранжирование предикторов по степени их влияния на отклик. Кроме того, частные коэффициенты корреляции широко используются при решении проблемы отбора предикторов (таблица 7).

Таблица 7

Частные, получастные и множественные коэффициенты
корреляции

Переменная	Частная корреляция	Получастная корреляция	R-квадрат	p-уровень
Фракталкин	0,968580	0,680709	0,533799	0,000000
Ил-8	-0,043597	-0,007627	0,574146	0,754261
Возраст	-0,121280	-0,021355	0,305266	0,382338
Пол	-0,104737	-0,018408	0,548431	0,451014
Курение	-0,020085	-0,003511	0,533044	0,885378
Длительность заболевания	-0,040765	-0,007131	0,145521	0,769775
Частота приступов удушья	0,000651	0,000114	0,487990	0,996270
Степень одышки (1-5)	-0,190866	-0,033985	0,451392	0,166818
ЧДД	0,119865	0,021103	0,437922	0,387953
ОФВ1%	0,232295	0,041743	0,500711	0,090975
ОФВ1%проба	-0,209841	-0,037512	0,191030	0,127773
ПСВ(суточные колебания)	0,103536	0,018194	0,229161	0,456253
Сатурация O ₂	-0,192778	-0,034339	0,225388	0,162529

Так, целесообразность включения того или иного предиктора в модель определяется величиной частного коэффициента корреляции. Предиктор «Фракталкин» наиболее желателен для включения в модель, так как имеет частный коэффициент корреляции, близкий к 1 (0,968580).

Из таблицы 8 видно, что статистика Дабина - Уотсона имеет небольшое значение ($\approx 1,550041$) при слабой сериальной корреляции ($\approx 0,209742$). Это свидетельствует о независимости наблюдений, следовательно, можно говорить об устойчивости значений коэффициентов регрессии, а значит об адекватности модели изучаемому процессу.

Таблица 8

Статистика Дарбина - Уотсона

	Дарбина - Уотсон, d	Сериальная корреляция
Оценка	1,550041	0,209742

В таблице 9 приведены исходные значения отклика (длительность обострения) и прогнозируемое значение отклика по регрессионной модели для первых 10 больных. Из 67 наблюдений имелось 5 несовпадений исходной и прогнозируемой длительности обострения, т.е. 7,5%. причем во всех 5 случаях имело место увеличение прогнозируемой длительности обострения на 1-2 дня относительно исходной. Небольшой процент ошибочных классификаций ещё раз подчеркивает адекватность модели и указывает на целесообразность использования её для прогнозирования длительности обострения бронхиальной астмы.

Таблица 9

Исходное и прогнозируемое по регрессионной модели значение отклика (длительности обострения)

№ исследования (пациент)	Исходное значение отклика (длительность обострения)	Прогнозируемое значение отклика (по регрессионной модели)
1	13	13,41
2	7	7,48
3	14	13,68
4	12	13,15
5	3	3,17
6	3	3,48
7	13	13,35
8	6	6,11
9	7	7,48
10	4	4,44

Таким образом, при проведении регрессионного анализа было определено важное клинико-диагностическое значение исследования уровня плазменного фракталкина во взаимосвязях с другими показателями лабораторно-инструментальных методов исследования больных бронхиальной астмой.

Используя уравнение регрессии, возможно с точностью до 1-2 дней прогнозировать длительность обострения бронхиальной астмы и нацелено подобрать объем терапии для сокращения продолжительности приступного периода и скорейшего достижения ремиссии заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Уровни плазменного фракталкина у пациентов бронхиальной астмой статистически значимо ($p < 0,01$) превышают данные показатели в группе соматически здоровых лиц Астраханского региона. Выявлено прогрессирующее увеличение уровня плазменного фракталкина по мере нарастания степени тяжести и степени тяжести обострения бронхиальной астмы.

2. У больных с бронхиальной астмой была обнаружена прямая зависимость между уровнем плазменного фракталкина и длительностью обострения заболевания. Однако различия между группами пациентов с различной длительностью заболевания были статистически не значимы ($p > 0,05$).

3. Уровни интерлейкина-8 у больных бронхиальной астмой находятся в прямой зависимости от степени тяжести заболевания ($p < 0,05$), тяжести обострения ($p < 0,05$), длительности обострения бронхиальной астмы ($p < 0,05$). Это позволяет обосновано использовать уровень интерлейкина-8 для диагностики течения бронхиальной астмы.

4. Между показателями уровней плазменного фракталкина, интерлейкина-8 и данными клинических и лабораторно-инструментальных исследований установлены четкие корреля-

ционные взаимосвязи. Уровень плазменного фракталкина и степень тяжести бронхиальной астмы - $r=0,38$ ($p=0,0014$), ОФВ1 - $r=-0,45$ ($p=0,0042$), МОС 25 - $r=-0,5$ ($p=0,0011$) и МОС50 $r=-0,44$ ($p=0,0053$), выраженность одышки $r=0,49$ ($p=0,0001$), что свидетельствовало о нарастании obstructивных нарушений по мере увеличения уровня плазменного фракталкина. Между уровнем ИЛ-8 и степенью тяжести БА $r=0,59$ ($p=0,0001$). Между уровнем фракталкина, ИЛ-8 с продолжительностью обострения $r=0,97$ ($p=0,00001$), $r=0,83$ ($p=0,00000$).

5. Использование уравнения регрессии [Длительность обострения = $8,022120 + 6,625970 \times \text{Фракталкин}$] позволяет с точностью до 1-2 дней прогнозировать длительность обострения бронхиальной астмы и нацелено подбирать объем терапии для сокращения продолжительности приступного периода и скорейшего достижения ремиссии заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с бронхиальной астмой для выявления степени воспалительной активации рекомендуется проводить исследование в плазме крови уровней цитокинов – хемокинов: фракталкина и интерлейкина-8. При этом повышение уровня фракталкина выше 0,3 пг/мл, а уровня интерлейкина 8 выше 3,3 пг/на мл предлагается считать выходящими за границы региональной нормы.

2. Полученные результаты настоящего исследования расширяют как возможности диагностики, так и прогнозирования длительности обострения бронхиальной астмы.

3. Используя предложенное уравнение регрессии, возможно с точностью до 1-2 дней прогнозировать длительность обострения бронхиальной астмы и нацелено подобрать объем терапии для сокращения продолжительности приступного периода и скорейшего достижения ремиссии заболевания.

Список работ по теме диссертации, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Павлова, М.М. Фракталкин - прогностический маркер длительности приступного периода бронхиальной астмы / М.М. Павлова, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Нуржанова // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Том 5, №4. – С. 111-112.

Список остальных работ по теме диссертации

2. Павлова, М.М. Фракталкинемия при бронхиальной астме / М.М. Павлова, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Нуржанова // Тезисы XX Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – С.73.

3. Павлова, М.М. Лабораторные и клиничко - функциональные параллели при бронхиальной астме / Л.П. Воронина, М.М. Павлова, О.С. Полунина, И.В. Нуржанова // Тезисы XX Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – С.74.

4. Павлова, М.М. Клиничко-диагностическое значение хемокина – фракталкин при различной степени обострения бронхиальной астмы / И.С. Белякова, М.М. Павлова, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Нуржанова // Тезисы XX Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – С.72-73.

5. Павлова, М.М. Исследование уровня плазменного фракталкина при различной степени тяжести бронхиальной астмы / М.М. Павлова, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Нуржанова, Я.В. Моловкина // Труды АГМА. Актуальные вопросы современной медицины. Том 41 (LXV). – Астрахань, 2010. – С.126-127.

6. Павлова, М.М. Уровень плазменного фракталкина в зависимости от длительности бронхиальной астмы / Е.М. Куликова, М.М. Павлова, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Нуржанова // Труды АГМА. Актуальные вопросы современной медицины. Том 41 (LXV). – Астрахань, 2010. – С.127-128.

7. Павлова, М.М. Исследование уровня плазменного фракталкина в зависимости от степени тяжести обострения бронхи-

альной астмы/ Н.М. Костюрина, М.М. Павлова, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Нуржанова// Труды АГМА. Актуальные вопросы современной медицины. Том 41 (LXV). – Астрахань, 2010. – С.128-129.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА	– бронхиальная астма
ИЛ-8	– интерлейкин - 8
ИЛГ	– идиопатическая легочная гипертензия
ОФВ ₁	– объем форсированного выдоха за 1 секунду
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
ФКН	– фракталкин
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких

31

СПИРИНА Мария Михайловна

**КЛИНИКО - ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ ПЛАЗМЕННОГО ФРАКТАЛКИНА
ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Подписано в печать 29.12.2010.

Тираж 100 экз. Заказ № 2941

**Издательство ГОУ ВПО «Астраханская государственная
медицинская академия Росздрава»
414000 г. Астрахань, ул. Бакинская, 121**