

Прогнозирование риска формирования бронхиальной астмы у детей в возрасте 5-ти лет и младше

Добрынина О. Д.

аспирант, кафедра детских болезней Медицинского института БУ ВО Сургутский государственный университет

Мещеряков В. В.

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней медицинского института БУ ВО Сургутский государственный университет

Павлов С. И.

аспирант, кафедра информатики и вычислительной техники политехнического института БУ ВО Сургутский государственный университет

Микшина В. С.

к.т.н., профессор, заведующая кафедрой информатики и вычислительной техники политехнического института БУ ВО Сургутский государственный университет

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Ответственный автор – Добрынина О.Д., E-mail: dobryninaolesja@rambler.ru

Аннотация

В статье рассматриваются вопросы прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей в возрасте 5-ти лет и младше с длительным рецидивирующим кашлем и/или приступами свистящего дыхания (бронхообструктивным синдромом). Разработана модель прогнозирования заболевания с использованием бинарной логистической регрессии. В основу прогнозирования положен анамнестический принцип с выделением пери-, интра- и ранних постнатальных предикторов заболевания. Использование разработанной модели на отдельной группе детей показало её высокую прогностическую значимость.

Ключевые слова: бронхиальная астма, прогнозирование, логистическая регрессия, дети раннего возраста

Введение

Пристальное внимание к проблеме бронхиальной астмы (БА) у детей со стороны пульмонологов и педиатров связано с высокой распространенностью данного заболевания. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что от 4 до 8% населения страдают БА, в детской популяции этот показатель составляет до 5-10% [4,5, 13]. В 80% случаев, дебютируя в раннем детстве, БА скрывается под масками респираторных инфекций, проявляющихся бронхообструктивным синдромом (БОС) и/или рецидивирующим длительным малопродуктивным кашлем [2,11]. В то же время сами острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) могут выступать в роли триггерного фактора в развитии обострения БА [5,6,9,13]. Однако, в отличие от остро возникшего заболевания, в основе БА лежит хроническое аллергическое воспаление слизистой

бронхиального дерева, проявляющееся отеком, гиперсекрецией, бронхоконстрикцией. Данные изменения носят обратимый характер при условии адекватной и регулярной базисной терапии, последняя может обеспечить достижение контролируемого состояния. В противном случае длительное течение заболевания и отсутствие лечения приводит к ремоделированию бронхиальной стенки и необратимым последствиям [5,13].

Сложность диагностики заболевания у детей в возрасте до 5 лет подчеркивается в международном регламентирующем документе GINA 2017, где в основу диагностики положен клиничко-анамнестический принцип [21]. Наличие определенной субъективной составляющей как со стороны самих родителей, так и медицинского персонала [23] создает предпосылки для несвоевременного распознавания свистящих хрипов, являющихся одним из критериев БОС. Следовательно, отсутствует фиксация вышеуказанного факта в медицинской документации. С другой стороны, не исключено наличие «кашлевого» варианта БА у детей раннего и преддошкольного возраста [21], что в определенной мере может нивелировать диагностические возможности данных методик. БА – заболевание мультифакториальное [13], формирующееся в процессе роста ребенка под действием причинных факторов [10]. Зачастую, детей с повторяющимися эпизодами БОС на фоне ОРВИ, рецидивами длительного малопродуктивного кашля относят в группу наблюдения как часто и длительно болеющих детей (с рекуррентной инфекцией). При этом остаются своевременно нераспознанными симптомы гиперреактивности бронхиального дерева (ГБД), или БОС, как проявление формирующегося заболевания. Выделение ранних предикторов заболевания (анамнестических и клинических) и включение их в прогностический алгоритм позволит прервать череду событий, неминуемо приводящих к развитию БА.

В практической медицине широко используются прогностические методы – алгоритмы установки диагноза БА у детей, перенесших в течение года несколько эпизодов БОС, например, API (Asthma Predictive Index) [16], алгоритм дифференциального диагноза острого обструктивного бронхита и бронхиальной астмы у ребенка раннего возраста с острой бронхиальной обструкцией на фоне ОРВИ [11,13]. Однако, указанные алгоритмы не включают ряд пре-, интра- и ранних постнатальных факторов, предикторная значимость которых недостаточно изучена и остаётся дискутабельной. К таковым можно отнести повышенную антигенную нагрузку во время беременности, способ родоразрешения, повышенные показатели индекса массы тела (ИМТ) уже в раннем возрасте и др. [1,12,13,17]. Эти факторы не исследованы с точки зрения своей прогностической значимости в ранней (в возрасте до 5 лет) манифестации БА и, соответственно, требуют дальнейших исследований о вкладе их в развитие заболевания. Использование их в совокупности с другими известными факторами позволит в более ранние сроки прогнозировать развитие БА у конкретного ребёнка.

Цель

Разработать модель прогнозирования риска развития БА у детей в возрасте 5 лет и младше на основе выделенных пре-, интра- и ранних постнатальных предикторов заболевания с использованием бинарной логистической регрессии.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели на первом этапе методом сплошной выборки осуществлено одномоментное ретроспективное когортное исследование. В основную группу (группа 1, n=108) были включены дети обоего пола (мальчиков – 61 (56,5%), девочек – 47 (43,5%)), наблюдающиеся в детских поликлиниках г. Сургута с дебютом БА в возрасте до 5-ти лет, диагноз был установлен на основании общепринятых критериев, изложенных в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» и GINA [13,21]. В группу сравнения вошли дети обоего пола, которые в возрасте до 5-ти лет имели рецидивы малопродуктивного затяжного кашля и/или БОС, но к 5-ти годам не имели достаточных критериев БА – дети со 2-й группой здоровья, длительный кашель или БОС у которых расценены как проявление или остаточные явления ОРВИ (группа 2, n=73, мальчиков – 38 (52%), девочек – 35 (48%)). С учетом вышеперечисленных критериев включения всего обследован 181 ребенок (99 мальчиков (54,7%), 82 девочки (45,3%)). Комплекс обследования включал в себя сбор анамнеза, изучение медицинской документации (амбулаторные карты, истории болезни), анализ антропометрических показателей, аллергологическое обследование *in vitro*, функциональное исследование методом компьютерной бронхофонографии (КБФГ) с проведением бронходилатационного теста; по показаниям – проведение рентгенографии органов грудной клетки, консультации аллерголога, пульмонолога. От всех родителей было получено добровольное информированное согласие на проведение исследования, которое также одобрено локальным этическим комитетом Сургутского государственного университета.

Для выявления ранних предикторов заболевания в обеих группах нами проанализированы 50 факторов, возникающих на различных этапах развития плода и ребенка (пери-, интра-, и ранние постнатальные), а также наследственная отягощенность по атопии, динамика антропометрических показателей (интегрирующий показатель – ИМТ). Из клинических факторов: количество респираторных заболеваний, причинно-значимая связь кашля, симптомы ГБД и другие факторы. Для построения прогностической модели использовали следующие методы: факторный анализ с последующим расчетом вероятности развития события (p) методом бинарной логистической регрессии [7].

На втором этапе для оценки качества полученной модели прогнозирования производился расчет чувствительности (Se), специфичности (Sp), прогностической значимости

положительного и отрицательного результата (PVP и PVN, соответственно) [15] на отдельной группе детей в возрасте 0-5 лет (n=48, мальчиков – 28 (58,3%), девочек – 20 (41,7%)), которые обращались в поликлинику №5 или поступали в детский стационар Сургутской городской клинической больницы в период с ноября 2016 г. по апрель 2017 г., основным проявлением заболевания у которых был длительный (рецидивирующий) малопродуктивный кашель и/или БОС не установленной на период обращения за медицинской помощью природы. Средний возраст в Ме (Q1 – Q3) пациентов составил 4,3 (2,7-5) лет. Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office XP.

Изначально полученные клинико-anamнестические признаки (далее – Переменные) обозначены математически в виде ($x_1, x_2, x_3, \dots, x_{50}$). Учитывая большое количество рассматриваемых Переменных, для выделения наиболее значимых, а также определения структуры взаимосвязей между ними был применен факторный анализ, позволяющий описать объект измерения всесторонне, компактно и в тоже время выявить скрытые переменные факторы, отвечающие за наличие линейных статистических корреляций между ними, как следствие – получить простую и наглядную структуру факторов, максимально отражающих все перечисленные свойства. После объединения коррелированность переменных внутри каждого фактора между собой увеличивается.

Для этого на шаге 1 был произведен расчет коэффициента корреляции (α) для каждой Переменной ($x_1, x_2, x_3, \dots, x_{50}$) в отдельности.

Шаг 2 – выделение новых факторов, включающих главные компоненты (Переменные) производилось по формуле (1):

$$F_1 = \alpha_1 x_1 + \alpha_2 x_2 + \dots + \alpha_{50} x_{50}$$

$$F_2 = \alpha_2 x_1 + \alpha_2 x_2 + \dots + \alpha_2 x_{50} \text{ и т.д. до}$$

$$F_{50} = \alpha_{50} x_1 + \alpha_{50} x_2 + \dots + \alpha_{50} x_{50}$$

В результате мы получили новые факторы (модели), в действительности, являющиеся линейными комбинациями 50 исходных переменных.

Шаг 3 – определение необходимого количества факторов для последующего бинарного логистического регрессионного анализа. По критерию Кайзера, для описания 76% дисперсии достаточно 18 факторов ($F_1, F_2, F_3, \dots, F_{18}$), т.к. включение большего числа факторов не несет информативной нагрузки и не изменяет прогноз. Для дальнейших расчетов проведено преобразование коэффициентов корреляции методом вращения Варимакс (табл. 1). Проведенный факторный анализ позволил минимизировать количество переменных и выделить наиболее значимые факторы, включающие предикторы формирования БА.

Используя бинарный логистический регрессионный анализ, из 18 полученных факторов выявлены наиболее значимые, определяющие возможное развитие БА у детей с рецидивирующим малопродуктивным кашлем в исследуемой выборке. Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя – в данном случае возникновение или отсутствие БА, и подмножеством количественных и качественных факторов (независимых предикторов) проводился с пошаговым алгоритмом включения факторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель [3,8,15].

На основе данных факторов рассчитана вероятность развития события p по формуле: $p=1/(1+\exp^{-\beta})$ (2), где p – вероятность развития события, β – зависимая переменная, рассчитанная по формуле: $\beta = a + a_1 \times F_1 + a_2 \times F_2 + a_3 \times F_3 + a_7 \times F_7 + a_2 \times F_9$

Результаты и их обсуждение

Перед проведением математической обработки полученных анамнестических и клинических данных был определён следующий прогностический порог развития БА у ребёнка с рецидивами длительного малопродуктивного кашля и/или БОС: высокая ($0,5 < p \leq 1,0$) и низкая ($0,0 \leq p \leq 0,5$) вероятность развития заболевания. Всего было произведено 8 последовательных шагов включения и исключения факторов. Относительный вклад отдельных предикторов выражали величиной статистики Вальда Хи-квадрат (χ^2). В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений по отдельным градациям признака на основе уравнения логистической регрессии использовался показатель согласия (процент корректных результатов в новой классификации) – чем ближе к 100%, тем выше качество модели. Наиболее оптимальной признана модель на шаге 5, в которую вошли предикторы, соответствующие следующим факторам: F1, F2, F3, F7, F9.

Для описания модели прогнозирования в качестве примера в таблице 1 представлены 5 главных факторов из числа генетических, а также пре-, интра- и ранних постнатальных, включающих наиболее значимые предикторы с коэффициентом корреляции больше 0,4.

Таблица 1. Прогностическая значимость ведущих предикторов формирования БА в возрасте до 5-ти лет с учётом пре-, интра- и ранних постнатальных факторов

фактор	Предикторный признак	Коэффициенты корреляции	χ^2 Вальда	Достигнутый уровень значимости (p)	Коэффициенты регрессии
F1	Повышенный ИМТ в 1 год	0,952	7,866	0,001	1,614
	Повышенный ИМТ в 2 года	0,931			
F2	Отягощенность по БА по линии матери	0,564	14,166	0,005	2,801
	Отягощенность по аллергии	0,779			

	и/или БА по линии отца и матери				
	Отягощенность перинатального периода (наличие позднего гестоза)	0,440			
	Антигенная нагрузка во время беременности (употребление облигатных пищевых аллергенов)	0,690			
	Антигенная нагрузка во время беременности (прием мультивитаминных комплексов и/или ЛС ¹ и/или облигатных пищевых аллергенов)	0,776			
	Употребление в раннем неонатальном периоде иной пищи кроме грудного молока (АМС ² , глюкоза)	0,610			
F3	Антигенная нагрузка во время беременности (прием мультивитаминных)	0,617	19,340	0,0005	4,644
	Антигенная нагрузка во время беременности (прием мультивитаминных или ЛС, или облигатных пищевых аллергенов)	0,478			
	Антигенная нагрузка во время беременности сочетание любых 2 факторов риска (прием мультивитаминных или ЛС или облигатных пищевых аллергенов)	0,563			
	Причинная связь кашля не только на фоне ОРВИ	0,767			
	Причинная связь кашля с переменной окружающего воздуха и/ или физической нагрузкой	0,674			
F7	Частые респираторные заболеваний на 2-3 г.	0,864	20,758	0,0005	4,623
	Частые респираторные заболеваний на 3-4 г.	0,832			
F9	Способ родоразрешения (кесарево сечение)	0,873	8,036	0,005	-1,588

Сокращения: ¹ ЛС – лекарственные средства; ² АМС – адаптированная молочная смесь

Нами установлены предикторные факторы, сочетание которых в ранее описанных моделях прогнозирования не встречались. Метод бинарной логистической регрессии позволил выделить анте-, интра- и постнатальные предикторы, что может позволить предсказать развитие событий уже на этапе раннего развития ребенка, что особо актуально для детей с наследственной предрасположенностью по атопии.

Особый интерес представляют предикторы, напрямую не связанные с развитием сенсibilизации, но за счет общих механизмов формирования БА, имеющих определенное влияние на поддержание воспаления в слизистой оболочке бронхоиол. Одним из таких предикторов является повышенный ИМТ. Широко дискутируется вопрос сочетания двух патологий – ожирения и БА [12], в 12 работах из 13, в том числе в 5-ти, проведенных на детях, показано увеличение случаев астмы у тучных лиц или лиц с избыточной массой тела [12,18,19,20,25]. По данным разных авторов исследована взаимосвязь быстрых темпов роста ИМТ и развития БА, по одним имеются указания на то, что быстрый рост ИМТ в течение первых 2 лет жизни повышает риск астмы в возрасте до 6 лет [24], по другим стоит обращать внимание на повышенный ИМТ в возрасте 2-3 лет [21]. Нами продемонстрирована линейная взаимосвязь фактора повышенного ИМТ в 1 год с повышенным ИМТ на втором и последующих годах. Таким образом, увеличенный ИМТ на первом году уже должен являться маркером неблагоприятного исхода в отношении реализации БА в последующем. При анализе антропометрических данных детей исследуемых групп в 1 и 2 года получено следующее соотношение – 26 (24%) детей с повышенным ИМТ в 1 и 2 года в 1-ой группе, против 7 (9%) детей из 2-ой группы, $p \leq 0,05$.

Роль наследственной отягощенности неоспорима, в многочисленных исследованиях рассмотрена доля вклада отягощенности как по атопии в целом, так и по БА со стороны матери и/или отца и, соответственно, суммарный эффект при наличии отягощенности по обеим линиям [9]. У наблюдаемых пациентов аллергоотягощенность со стороны матери и/или отца в 1-ой группе составила 69 (63,8%), во 2-ой группе – 19 (26%), $p < 0,05$. Факт того, что при наличии наследственной отягощенности у части лиц БА не развивается, указывает на необходимость оценки различных взаимосвязей причинно-значимых внешнесредовых факторов. Так, рассмотренные нами предикторы формирования БА в виде повышенной антигенной нагрузки на различных этапах формирования плода и новорожденного показали особую значимость, увеличивая риск развития БА до 5 лет. В связи с накоплением новых данных о роли влияния употребления облигатных аллергенов во время беременности отмечается неоднозначная точка зрения ученых по данному вопросу [1]. Нами продемонстрирована положительная корреляция между повышенной антигенной нагрузкой в перинатальном периоде и риском развития БА. Наиболее значимым оказалось влияние приема мультивитаминных комплексов, а также сочетание 2-х любых факторов (употребление облигатных аллергенов и/или комплексных витаминных препаратов и/или любых негормональных лекарственных средств): в 1-ой группе у 74 (68,5%) и 40 (37%) женщин соответственно, против 21 (28,7%) и 17 (23%) матерей из 2-ой группы, $p < 0,05$.

Обращает на себя внимание установленная взаимосвязь между наличием гестоза и риском развития заболевания. Гестоз второй половины беременности, в генезе которого основным звеном является генерализованный спазм периферических сосудов, как следствие приводящий к фетоплацентарной недостаточности, оказывает негативное влияние на плод. При анализе биологического анамнеза не установлено статистической разницы по частоте встречаемости позднего гестоза у женщин 1-ой и 2-ой групп (71

(65,7%) и 50 (68,4%) соответственно, $p > 0,05$. Однако, при рассмотрении позднего гестоза в сочетании с такими факторами риска, как: отягощенность по материнской линии БА и аллергии или БА по обоим родителям; повышенная аллергенная нагрузка на плод в виде употребления беременной облигатных аллергенов, комплекса мультивитаминов и лекарственных препаратов; введение иного питания в первые дни жизни ребенка кроме грудного молока приводит к повышенному риску развития БА в дальнейшем.

Оценка вклада антигенной нагрузки в виде смешанного или искусственного вскармливания на риск развития БА проведена в различные периоды на первом году жизни. Перевод на смешанное (искусственное) кормление в возрасте: до 3-х месяцев в 1-ой группе отмечался у 9 (8%), во 2-ой группе – 4 (5,4%), $p > 0,05$; с 3-х – 6-и месяцев 31 (28,7%) – в 1-ой группе и 13 (17,8%) – во 2-ой группе, $p > 0,05$; с 6-и месяцев 27 (25%) и 23 (31,5%), $p > 0,05$ соответственно в 1-ой и 2-ой группах. Наибольшее значение в качестве возможного пускового механизма в развитии БА показало употребление иной пищи кроме грудного молока в первые часы (дни) после рождения [22]: 70 (64,8%) в 1-ой группе и 28 (25,9%) во 2-ой группе, $p < 0,01$. Таким образом, необходим взвешенный подход к решению вопроса «докармливания» ребенка в родильном доме, особенно – при наличии вышеуказанных факторов риска, и делать это исключительно при наличии противопоказаний к грудному вскармливанию со стороны матери или ребенка.

Ведущим патогенетическим звеном БА является ГБД, имеющая в том числе и наследственный характер [10,14]. ГБД необходимо рассматривать во взаимосвязи с такими триггерами, как вирусная инфекция. Часто повторяющиеся эпизоды ОРВИ, с одной стороны, являются пусковым механизмом воспаления, с другой – регулярно поддерживают ГБД [5,14], формируя замкнутый «порочный круг». Показана роль частой респираторной инфекции на 2-3 и 3-4 годах: в 1-ой группе – 74 (68,5%) и 67 (62%), соответственно; во 2-ой группе – 5 (6,8%) и 1 (1%), соответственно, $p < 0,01$ при межгрупповых сравнениях.

Несмотря на неоднозначную точку зрения по механизму воздействия оперативного родоразрешения (кесаревого сечения) на развитие БА [17,21], показана провоцирующая его роль, в то время как физиологические роды оказывают протективное действие в отношении БА. В 1-ой группе 24 (22%) ребёнка рождены оперативным путем, во 2-й – 12 (16,4%).

Сказать с определенной долей вероятности, что конкретно является пусковым механизмом в развитии череды событий формирования БА, не представляется возможным. Поэтому важен учёт всех прогностически значимых предикторов в их совокупности.

Таким образом, прогнозирование формирования БА у детей с рецидивирующим малопродуктивным кашлем и/или БОС выглядит следующим образом:

$$\beta = (1,614 \times F1) + (2,801 \times F2) + (4,644 \times F3) + (4,623 \times F7) + (-1,588 \times F9),$$

где F1, F2, F3, F7, F9, расчет автоматизированный по формуле (1).

Для приведенных предикторов градация «1» предполагала наличие у больного данного признака, «0» – его отсутствие. Далее, по формуле (2) автоматизированным способом рассчитывалась вероятность развития события. За точку разделения было выбрано значение $p=0,5$. О вероятности принадлежности к первой группе (высокий риск развития БА) свидетельствовало значение $p > 0,5$, в противном случае больной с эпизодами малопродуктивного кашля или БОС относился ко второй группе (риск развития БА отсутствует). В результате полученной модели с вероятностью 96,1%, мы можем говорить о риске формирования БА.

Для проверки качества модели, то есть насколько полученное теоретическое распределение соответствует экспериментальному, применялась логарифмическая функция правдоподобия и коэффициент детерминации R2 Кокса-Снелла. Полученное значение коэффициента детерминации R2 выше 0,6 (0,685), что свидетельствует об адекватной работе модели на «шаге 5». Малое значение функции правдоподобия « $-2\text{Log}(\ell(x, \beta))$ » (35,036), высокая чувствительность метода (Se) 90%, специфичность (Sp) – 90%, также подтверждает высокое качество модели.

Использование разработанной прогностической модели на отдельной группе детей в возрасте 5-ти лет и младше с рецидивами малопродуктивного затяжного кашля и/или БОС позволило установить её высокую диагностическую эффективность (табл. 2).

Таблица 2. Операционные характеристики и прогностичность разработанной модели прогноза БА у детей в возрасте 5-ти лет и младше с рецидивами малопродуктивного кашля и/или БОС

Результаты пороговой оценки прогноза	Дети с рецидивами малопродуктивного кашля и/или БОС		Прогностичность результатов
	Установлена БА n = 18	БА не установлена n = 30	
$0,5 < p \leq 1,0$	17	6	$\text{PVP}=17:(17+6)\times 100\%= 73,9 \%$
$0,0 \leq p \leq 0,5$	1	24	$\text{PVN}=24:(24+1)\times 100\%= 96,0 \%$
операционные характеристики	$\text{Se}=17:(17+1)\times 100\%=94,4 \%$	$\text{Sp}=24:(24+6)\times 100\%= 80,0 \%$	

Примечание: Se – чувствительность; Sp – специфичность; PVP – прогностичность установления БА при условии $0,5 < p \leq 1,0$; PVN – прогностичность отсутствия БА при условии $0,0 \leq p \leq 0,5$.

Из 48-ми у 23-х детей установлена высокая вероятность развития БА ($0,5 < p \leq 1,0$), у 25-ти – низкая ($0,0 \leq p \leq 0,5$). При этом все 48 детей осмотрены аллергологом и пульмонологом, им проведена КБФГ с бронходилатационным тестом, осуществлено аллергологическое обследование in vitro. У 17-ти детей с установленной на основе прогностической модели высокой и у одного с низкой вероятностью формирования БА таковая диагностирована

после углублённого обследования. В то же время у 24-х с низкой и у 6-ти детей с высокой вероятностью развития БА таковая отвергнута в реальности.

Клинический пример №1. Мальчик Б., 4 г. 3 мес. Впервые наблюдался в возрасте 3 лет 5 мес., когда был госпитализирован в педиатрическое отделение №4 СГКБ №1 с жалобами на малопродуктивный кашель в течение 1-о месяца после перенесенной ОРВИ. Для расчета вероятности риска развития заболевания анамнестические данные были занесены в таблицу Excel от x1 до x50, наличие признака обозначалось «1», отсутствие клинко-анамнестического признака «0». Из анамнеза известно, что ребенок от II беременности, протекавшей на фоне раннего токсикоза (x6=1), угрозы прерывания беременности в 12 недель, гестоза 2-ой половины (x7=1), во время беременности мать принимала мультивитамины с 12 недели и до конца беременности (x9=1), роды оперативные в 40 недель (x15=1), масса при рождении 4 кг 50 г (x21=1), ИМТ в 1 и 2 года соответствовал норме (x22, x25=1), ребенок в раннем неонатальном периоде (во время пребывания в родильном доме) получал АМС (x28=1), вскармливание грудное до 1 г. 2 мес. Наследственность не отягощена (x1, x2, x3, x4, x5 = 0). Ребенок с 1 г. 8 мес. посещал детское дошкольное учреждение. С 2 лет 6 мес. наблюдался как часто длительно болеющий (x42, x43 = 1). Со слов матери эпизоды длительного кашля повторные, ранее отмечала связь кашля с перенесенной ОРВИ, при последующих эпизодах четкой связи с респираторной инфекцией не прослеживала, отмечала усиление кашля на смену температуры окружающего воздуха (x49, x50=1). Далее на основании занесенных признаков проводился факторный анализ, автоматизированным способом рассчитывался по формуле (1) были получены значения $F1=0,18811$, $F2=0,13612$, $F3=0,67371$, $F7=0,16330$, $F9=-0,18642$, далее по формуле (2) установлена вероятность развития заболевания $p=1$, т.е. с точностью 96,1% ребенок имеет высокий риск развития БА. Это явилось поводом для углубленного обследования у аллерголога-иммунолога, пульмонолога. В ходе динамического наблюдения установлено: по результатам компьютерной бронхофонографии (КБФГ) – наличие скрытой бронхобструкции (акустический компонент работы дыхания (АКРД)=0,87 мкДж, проба с бронхолитиком положительная – частичная обратимость (ΔАКРД – 75%); уровень общ. IgE=315 МЕ/мл. Ребенку был выставлен диагноз БА, atopическая, легкая интермиттирующая.

Клинический пример №2. Девочка М., 5 лет 1 мес. В возрасте 2 лет 9 мес. впервые обратилась в детскую поликлинику с жалобами на длительный кашель, сохраняющийся в течение 1 месяца после перенесенной ОРВИ. Из анамнеза известно: ребенок от I беременности, протекавшей на фоне раннего токсикоза (x6=1), употребления облигатных аллергенов с пищей (x11=1), роды в 39-40 нед. физиологические (x15=1), масса при рождении 3400 г (x20=1), ИМТ в 1 и 2 года не повышенный (x22, x25=1), ребенок с 6 месяцев переведен на искусственное вскармливание (x31=1). Аллергоанамнез отягощен, у матери отмечается аллергический риноконъюнктивит (x1=1). На первом году жизни у девочки отмечались проявления atopического дерматита (x38=1).

На основании занесенных признаков проведен факторный анализ, автоматизированным способом по формуле (1) рассчитаны и получены значения $F1=-2,059490382$, $F2=2,43248069$, $F3=0,451988369$, $F7=-0,199742356$, $F9=1,86848361$. Значения факторов подставлены в формулу (2) и получена вероятность развития заболевания $p=0$, с точностью 96,1% ребенок не имеет риска развития БА в раннем возрасте. По результатам дополнительного обследования: АКРД в высокочастотном спектре = 0,08 мкДж (соответствует норме), бронходилатационная проба не проводилась т.к. не установлен скрытый бронхоспазм, общ. IgE – 135 МЕ/мл. Динамическое наблюдение в течение 2-х лет показало, что у ребенка отмечались эпизоды ОРВИ с эпизодически сохраняющимся длительным продуктивным кашлем в период реконвалесценции без проявлений бронхообструкции и отсутствия типичной картины БА. Таким образом, несмотря на наследственную предрасположенность по атопии по материнской линии, с высокой степенью вероятности установлен минимальный риск ранней манифестации БА (до 5-и лет). Причиной этого можно считать отсутствие влияния установленных нами наиболее значимых средовых предикторов заболевания.

Заключение

Полученная математическая модель позволяет выявить совокупность ранних предикторных факторов, влияющих на формирование БА и прогнозировать вероятность развития заболевания у детей с периодами длительного малопродуктивного кашля и/или эпизодами БОС. Клинико-анамнестический подход, положенный в основу модели является неинвазивным и простым в применении. Автоматизированный расчет вероятности наступления события упрощает применение данной модели в практической деятельности врача. Использование метода позволяет с высокой степенью вероятности установить группу риска по ранней (до 5-ти лет) манифестации БА у детей с указанными ранними предикторами для направления на углублённое обследование с целью своевременной диагностики БА.

Список литературы

1. Баранов А.А. Профилактическая педиатрия: Руководство для врачей / под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С. // М. ПедиатрЪ. – 2015. – 744 С.
2. Геппе Н.А. Бронхофонографическое исследование легких у больных бронхиальной астмой раннего возраста / Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Малышев В.С., Утюшева М.Г., Старостина Л.С., Озерская И.В. // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 38 – 41.
3. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. пер. с англ. М. – ГЭОТАР-Медиа. – 2006.
4. Жаков Я.И. Клинико-анамнестические и лабораторные особенности у детей групп риска по формированию бронхиальной астмы / Жаков Я.И., Рыбакова О.Г., Минина Е.Е., Медведева Л.В. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 5. – С. 31-34.

5. Зайцева О.В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей. //Медицинский Совет. – 2013. – №1 (1). – С. 34-41.
6. Зайцева О.В. Вирусиндуцированная бронхиальная астма у детей: значение системы интерферона / Зайцева О.В., Локшина Э.Э., Зайцева С.В., Рычкова Т.И., Малиновская В.В. // Педиатрия. – 2017. – № 96 (2). – С. 99–105.
7. Кочетков А.Г. Методы статистической обработки медицинских данных / сост. Кочетков А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П., Жиров И.В., Наконечников С.Н., Терещенко С.Н. // Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. – М.: РКНПК. – 2012. – 42 С.
8. Леонов С.А., Вайсман Д.Ш., Моравская С.В., Мирсков Ю.А. Статистические методы анализа в здравоохранении. Краткий курс лекций. М.: Менеджер здравоохранения; 2011. [доступ 10 июля 2017] URL: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785903834112.html>.
9. Локшина Э.Э. Маркеры аллергического воспаления у детей из группы высокого риска по развитию бронхиальной астмы / Локшина Э.Э., Зайцева О.В. // Педиатрия. – 2006. – № 4. – С. 64-69.
10. Мещеряков В.В. Клинические особенности и закономерности дебюта бронхиальной астмы у детей / Мещеряков В.В., Маренко Е.Ю., Маренко А.М. // Пульмонология. – 2012. – №4. – С. 40 – 44
11. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста / Практическая медицина. – 2014. – №9 (85). – С. 82-88
12. Минеев В.Н. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением / Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Трофимов В.И.// Пульмонология. – 2012. – №2. – С. 102-107.
13. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (5-ое издание, перераб. и доп.). М. – 2017. – 159 С.
14. Пыцкий В.И. Аллергические заболевания. – 3-е изд., перераб. и доп. / Пыцкий В.И. и др. // М.: Издательство «Триада-Х». – 1999. – 470 С.
15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA // М.: Медиа Сфера. – 2002. – 312 С.
16. Castro-Rodriguez J.A. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing / Castro-Rodriguez J.A., Holberg C.J., Wright A.L., and Martinez F.D. // Am J Respir Crit Care Med. – 2000. – Vol.162. – P. 1403–1406.
17. Donald W. Cockcroft Allergens Asthma and COPD, Chapter 35, 443-443 Copyright © 2009 Elsevier Ltd.
18. Egan K.B. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / Egan K.B., Ettinger A.S., Bracken M.B. // BMC Pediatr. – Aug., 2013. – Vol. 13. – Issue 13. – P. 121. Epub 2013 Aug 13.
19. Figueroa-Muñoz J.I. Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK / Figueroa-Muñoz J.I., Chinn S, Rona R.J. // Thorax. – Feb., 2001. – Vol. 56. – Issue 2. – P.133-7.
20. Garcia-Marcos L. Percent body fat, skinfold thickness or body mass index for defining obesity or overweight, as a risk factor for asthma in schoolchildren: which one to use in epidemiological studies? / Garcia-Marcos L., Valverde-Molina J., Ortega M.L., Sanchez-Solis M., Martinez-Torres A.E., Castro-Rodríguez J.A. // Matern Child Nutr. – Oct., 2008. – Vol. 4. – Issue 4. – P. 304-10.
21. GINA. Global strategy for asthma management and prevention - 2016. Available at: <http://www.ginasthma.org>.

22. Saarinen K.M. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants / Saarinen K.M., Juntunen-Backman K., Järvenpää A.L., Kuitunen P., Lope L., Renlund M., Siivola M., Savilahti E. // *J Allergy Clin Immunol.* – Aug., 1999. – Vol. 104. – Issue 2. – P. 457-61.
23. Skytt N. 'To wheeze or not to wheeze': That is not the question / Skytt N., Bønnelykke K., Bisgaard H. // *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology.* – Aug., 2012. – Vol. 130. – Issue 2. – P. 403-407.
24. Stanley J. Szeffler. Advances in pediatric asthma in 2013: Coordinating asthma care. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – March, 2014. – Vol. 133. – Issue 3. – P. 654-661
25. Willeboordse M. Sex differences in the relationship between asthma and overweight in Dutch children: a survey study / Willeboordse M, van den Bersselaar D.L., van de Kant K.D., Muris J.W., van Schayck O.C., Dompeling E. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – Issue 10 :e77574. Epub 2013 Oct 17.

Predicting the risk of developing bronchial asthma in children aged 5 years and under

Dobrynina O. D.

postgraduate student, Children's diseases department of medical institute at Surgut state university

Meshcheryakov V. V.

Doctor of Medicine, Full Professor, Head, Children's diseases department of medical institute at Surgut state university

Pavlov S. I.

postgraduate student, Informatics and computer engineering department of polytechnic institute at Surgut state university

Mikshina Victoria

PhD, Full Professor, Head, Informatics and computer engineering department of polytechnic institute at Surgut state university

Corresponding author – Dobrynina O.D., E-mail: dobryninaolesja@rambler.ru

Conflict of interest and source of funding – none declared

Summary

The article deals with the prediction of the risk of developing of bronchial asthma among children of 5 years old and younger with a prolonged recurrent cough and/or wheezing attacks (Broncho-obstructive syndrome). There was developed a model of predicting the disease using binary logistic regression. The prediction is based on the anamnestic principle with the allocation of peri-, intra- and early postnatal predictors of the disease. Using the developed model on a separate group of children showed its high prognostic significance.

Key words: bronchial asthma, prediction tool, logistic regression, children of early age

References

1. Baranov, A. A. Profilakticheskaya pediatriya: Rukovodstvo dlya vrachej [Preventive Pediatrics: A Guide for Physicians]. Edited by A. A. Baranov and L. S. Namazova-Baranova. Moscow: Pediatr, 2015.
2. Geppe, N. A., N. A. Seliverstova, V. S. Malyshev, M. G. Utyusheva, L. S. Starostina, and I. V. Ozerskaya. "Bronhofonograficheskoe issledovanie legkih u bol'nyh bronhial'noj astmoj rannego vozrasta [Bronchophonographic study of the lungs in minors with bronchial asthma]." *Pulmonologiya*, no. 3 (2008): 38-41.

3. Greenhalgh, T. The Basics of Evidence-Based Medicine (Translated to Russian). Moscow: GEOTHAR-Media, 2006.
4. Zhakov, Ya I., O. G. Rybakova, E. E. Minina, and L. V. Medvedeva. "Kliniko-anamnestichekie i laboratornye osobennosti u detej grupp riska po formirovaniyu bronhial'noj astmy [Clinico-anamnestic and laboratory features in children at risk for the formation of bronchial asthma]." *Sibirskij medicinskij zhurnal*, no. 5 (2015): 31-34.
5. Zajceva, O. V. "Bronhial'naya astma i respiratornye infekcii u detej. [Bronchial asthma and respiratory infections in children] ." *Medicinskij Sovet1*, no. 1 (2013): 34-41.
6. Zajceva, O. V., E. E. Lokshina, S. V. Zajceva, T. I. Rychkova, and V. V. Malinovskaya. "Virusinducirovannaya bronhial'naya astma u detej: znachenie sistemy interferona [Viral-induced bronchial asthma in children: significance of the interferon system]." *Pediatrics*, no. 2 (2017): 99-105.
7. Kochetkov, A. G., O. V. Lyang, V. P. Masenko, I. V. Zhiron, S. N. Nakonechnikov, and S. N. Tereshchenko, comps. *Metody statisticheskoy obrabotki medicinskih dannyh. Metodicheskie rekomendacii dlya ordinatorov i aspirantov medicinskih uchebnyh zavedenij, nauchnyh rabotnikov. [Methods of statistical processing of medical data. Methodical guidelines for residents and graduate students of medical schools, researchers] . Moscow: RKNPK, 2012.*
8. Leonov, S. A., D. S. Vajsman, S. V. Moravskaya, and Y. A. Mirskov. *Statisticheskie metody analiza v zdravoohranenii. Kratkij kurs lekci. [Statistical methods of analysis in health care. Short course of lectures]. Moscow: Menedzher zdravoohraneniya, 2011.*
9. Lokshina, E. E., and O. V. Zajceva. "Markery allergicheskogo vospaleniya u detej iz gruppy vysokogo riska po razvitiyu bronhial'noj astmy [Markers of allergic inflammation in children at high risk for developing bronchial asthma]." *Pediatrics*, no. 4 (2006): 64-69.
10. Meshcheryakov, V. V., E. Yu. Marenko, and A. M. Marenko. "Klinicheskie osobennosti i zakonomernosti debyuta bronhial'noj astmy u detej [Clinical features and regularities of bronchial asthma debut in children]." *Pulmonologiya*, no. 4 (2012): 40-44.
11. Mizernickij, Yu L. "Differencial'naya diagnostika i differencirovannaya terapiya ostroj bronhial'noj obstrukcii pri ORVI u detej rannego vozrasta [Differential diagnosis and differential therapy of acute bronchial obstruction in acute respiratory infections in young children]." *Prakticheskaya medicina*. 85, no. 9 (2014): 82-88.
12. Mineev, V. N., T. M. Lalaeva, T. S. Vasileva, and V. I. Trofimov. "Fenotip bronhial'noj astmy s ozhireniem [Phenotype of bronchial asthma with obesity]." *Pulmonologiya*, no. 2 (2012): 102-07.
13. Nacional'naya programma «Bronhial'naya astma u detej. Strategiya lecheniya i profilaktika» [The national program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention "]. 5th ed. Moscow, 2017.
14. Pyckij, V. I. *Allergicheskie zabolevaniya. [Allergic diseases]. 3rd ed. Moscow: Triada-H, 1999.*
15. Rebrova, O. Yu. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]. Moscow: Media Sfera, 2002.*
16. Castro-Rodríguez, José A., Catharine J. Holberg, Anne L. Wright, and Fernando D. Martinez. "A Clinical Index to Define Risk of Asthma in Young Children with Recurrent Wheezing." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 162, no. 4 (2000): 1403-406. doi:10.1164/ajrccm.162.4.9912111.
17. Donald W. Cockcroft. *Allergens Asthma and COPD, Ch. 35, 443-443 Copyright © 2009 Elsevier Ltd.*
18. Egan, Kathryn B., Adrienne S. Ettinger, and Michael B. Bracken. "Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies." *BMC Pediatrics* 13, no. 1 (2013). doi:10.1186/1471-2431-13-121.

19. Figueroa-Munoz, J. I. "Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK." *Thorax*56, no. 2 (2001): 133-37. doi:10.1136/thorax.56.2.133.
20. Garcia-Marcos, Luis, Jose Valverde-Molina, Maria L. Castaños Ortega, Manuel Sanchez-Solis, Antonia E. Martinez-Torres, and Jose A. Castro-Rodríguez. "Percent body fat, skinfold thickness or body mass index for defining obesity or overweight, as a risk factor for asthma in schoolchildren: which one to use in epidemiological studies?" *Maternal & Child Nutrition*4, no. 4 (2008): 304-10. doi:10.1111/j.1740-8709.2008.00144.x.
21. GINA. Global strategy for asthma management and prevention - 2016. Available at: <http://www.ginasthma.org>.
22. Saarinen, Kristiina Mertta, Kaisu Juntunen-Backman, Anna-Liisa Järvenpää, Pekka Kuitunen, Leena Lope, Martin Renlund, Matti Siivola, and Erkki Savilahti. "Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants." *Journal of Allergy and Clinical Immunology*104, no. 2 (1999): 457-61. doi:10.1016/s0091-6749(99)70393-3.
23. Skytt, Nanna, Klaus Bønnelykke, and Hans Bisgaard. "'To wheeze or not to wheeze': That is not the question." *Journal of Allergy and Clinical Immunology*130, no. 2 (2012). doi:10.1016/j.jaci.2012.04.043.
24. Szeftler, Stanley J. "Advances in pediatric asthma in 2013: Coordinating asthma care." *Journal of Allergy and Clinical Immunology*133, no. 3 (2014): 654-61. doi:10.1016/j.jaci.2014.01.012.
25. Willeboordse, Maartje, Donna L. C. M. Van Den Bersselaar, Kim D. G. Van De Kant, Jean W. M. Muris, Onno C. P. Van Schayck, and Edward Dompeling. "Sex Differences in the Relationship between Asthma and Overweight in Dutch Children: a Survey Study." *PLoS ONE*8, no. 10 (2013). doi:10.1371/journal.pone.0077574.