

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Одним из факторов высокого риска развития бронхиальной астмы (БА) у детей является атопический дерматит (АД). В связи с этим актуальными являются исследования, направленные на выявление дополнительных предикторов формирования БА в популяции пациентов с АД. Цель: разработать математическую модель прогнозирования риска развития БА у детей, страдающих АД. Материалы и методы: обследовано 315 детей в возрасте от 0 до 18 лет, из них 138 – с АД без БА и 177 с АД и БА. Для разработки математической модели использовали метод логистической регрессии. Результаты: на основании полученных данных выбрано уравнение логистической регрессии, включающее 7 предикторов (возраст; внутриутробное инфицирование; пневмония, острый обструктивный бронхит, а также хронический аденоидит в возрасте старше двух лет; аллергические заболевания у отца и родственников матери), статистическая значимость которых находилась в пределах 5% для статистики Вальда.

Ключевые слова: атопический дерматит, бронхиальная астма, дети, логистическая регрессия.

S.V. LEVASHEVA, E.I. ETKINA, MD, Prof., L.L. GURYEVA, PhD in medicine, A.R. BIKTASHEVA, PhD in medicine, S.E. Yakuta, L.Y. Danilova

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa
PREDICTIVE MODEL OF ASTHMA FORMATION IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

One of the highest risk factors for bronchial asthma (BA) in children is atopic dermatitis (AD). In this regard, current research is aimed at identifying additional predictors of asthma in the population of patients with AD. Aim: to develop a mathematical model for predicting the risk of BA in children with AD. Material and methods: 315 children aged 0 to 18 years were examined, of which 138 with AD and no BA and 177 with AD and BA. Logistic regression method was used for the development of the mathematical model. Results: based on the obtained data, logistic regression equation with 7 predictors was chosen (age; intrauterine infection; pneumonia, acute obstructive bronchitis and chronic adenoids over the age of two; allergic diseases of the father and mother's relatives) the statistical significance of which was within 5% Wald test.

Keywords: atopic dermatitis, bronchial asthma, children, logistic regression.

В последние годы аллергические заболевания все чаще стали называть «глобальной проблемой человечества» из-за высокой распространенности у детей и взрослых [1]. Среди них особое место занимает бронхиальная астма (БА) [2], одним из факторов высокого риска развития которой у детей считается атопический дерматит (АД) [3]. Согласно литературным данным, примерно у 50% детей, страдающих АД, в дальнейшем развиваются аллергические респираторные заболевания. БА развивается у 40% детей преимущественно к 3–4 годам жизни, а при наличии отягощенного аллергологического семейного анамнеза – у 50,2% [4]. В связи с вышеизложенным актуальным является выявление дополнительных факторов риска формирования БА у детей с АД. В литературе встречаются исследования, касающиеся описания способов прогнозирования БА у детей с АД [5, 6], однако в данных моделях есть факторы риска, выявление которых требует проведение лабораторных исследований, в связи с чем необходимы дополнительные материальные затраты и временной ресурс. Все это стало основанием, а в дальнейшем и целью создания математической модели, включающей только предикторы анамнеза жизни и болезни без применения дорогостоящих методов исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленной задачи исследования проведено ретро- (на основании материала из амбулаторных карт и беседы с родителями/опекунами детей) и проспективное одномоментное обследование 315 детей в возрасте от 0 до 18 лет, из них 138 детей страдали АД и не имели респираторных проявлений аллергии (основная группа наблюдения; средний возраст $8,9 \pm 5,6$ лет) и 177 детей с сочетанной аллергической патологией кожи и нижних дыхательных путей (АД и БА) (группа контроля; средний возраст $10,2 \pm 3,6$). Критериями включения детей в группы исследования являлись: уточненный диагноз на основании анамнеза и клинической картины заболевания, информированное согласие родителей/опекунов детей. Диагноз АД устанавливался на основании диагностических критериев, предложенных J. Hanifin и G. Rajka (1980), а также современной классификации болезней [7]. Выраженность кожных проявлений оценивали по шкале SCORAD-TIS (у детей до 7 лет) и SCORAD (старше 7 лет) [8, 9]. В исследование включались дети с АД различной степенью тяжести в фазах обострения, полной и неполной клинической ремиссии. Диагноз *бронхиальная астма* устанавливался на основании критериев GINA [10] и

отечественных программных документов по диагностике, лечению и профилактике БА [11].

Используя бинарный логистический регрессионный анализ, выявлены наиболее значимые факторы, определяющие развитие БА у детей с АД в исследуемой выборке. Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков (независимые предикторы) проводился с пошаговыми алгоритмами включения и исключения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель [12, 13].

Согласно литературным данным, примерно у 50% детей, страдающих АД, в дальнейшем развиваются аллергические респираторные заболевания. БА развивается у 40% детей преимущественно к 3–4 годам жизни, а при наличии отягощенного аллергологического семейного анамнеза – у 50,2%

Относительный вклад отдельных предикторов выражали величиной статистики Вальда Хи-квадрат (χ^2), а также показателем стандартизованного коэффициента регрессии, модуль которого определял влияние на зависимую переменную (чем больше модуль, тем сильнее влияние). В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений по отдельным градациям признака на основе уравнения логистической регрессии использовался процент правильной переклассификации (показатель согласия или конкордации; чем ближе к 100%, тем выше качество модели), а также величина коэффициента связи Д-Зоммера, отражающая связь между фактической принадлежностью пациента к той или иной группе и теоретической, полученной по уравнению логистической регрессии (0 – полное несоответствие, 1 – полное совпадение). Таким образом, нами получено более десяти уравнений логистической регрессии, из которых производился отбор одного, име-

ющего самые высокие значения приведенных выше показателей. Для включения или исключения предикторов в уравнение регрессии уровень значимости задавался таким образом, чтобы достигнутый уровень статистической значимости для статистики Вальда χ^2 не превышал 5%.

Так как зависимая переменная имела две градации, то использовался принцип бинарной логистической регрессии с включением одного свободного члена (intercept 1), при этом уравнение логистической регрессии приобретало следующий вид:

$$\beta = a + a_1 \times x_1 + a_2 \times x_2 + \dots + a_i \times x_i \quad (1),$$

где a – свободный член, x_i – значения независимых переменных, a_i – коэффициенты логистической регрессии.

Далее вероятность развития события p рассчитывалась по формуле:

$$p = \exp^{\beta} / (1 + \exp^{\beta}) \quad (2),$$

где p – вероятность развития события в интервале от 0 (нулевая вероятность) до 1 (100%-ная вероятность), \exp – константа, равная 2,72, β – зависимая переменная, рассчитанная по формуле (1).

Для определения качества полученной модели прогнозирования использовался ROC (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника) – анализ, а также показатель AUC (Area Under Curve) – численный показатель площади под ROC-кривой. Чем больше показатель AUC, тем лучшей прогностической силой обладала модель [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами проанализировано 12 уравнений логистической регрессии, рассчитанные по двум группам исследования, и выбрано одно, имеющее процент согласия 96,6% и коэффициент связи Д-Зоммера, равный 0,939 (табл. 1).

Полученная нами совокупность предикторов, определяющая формирование БА у детей с АД, в доступной нам литературе ранее не описана.

Таблица 1. Регрессионная модель оценки риска развития БА у детей с АД

Предикторы и их обозначения в уравнении логистической регрессии (x_i)	Коэффициент уравнения регрессии (a_i)	χ^2 Вальда	Достигнутый уровень значимости «р»	Стандартизованный коэффициент регрессии
Возраст (x_1)	3,0688	5,52	0,0188	0,9992
Внутриутробное инфицирование (x_2)	-5,3154	11,06	0,0009	-1,1599
Пневмония в возрасте старше двух лет (x_3)	5,4709	10,54	0,0012	0,8262
Острый обструктивный бронхит в возрасте старше двух лет (x_4)	-8,3648	18,41	0,0001	-2,2649
Хронический аденоидит в возрасте старше двух лет (x_5)	2,2978	4,68	0,0305	0,5457
Другие аллергические заболевания* у отца – (x_6)	-6,3522	9,49	0,0021	-0,7708
Другие аллергические заболевания* у родственников матери – (x_7)	6,5176	11,35	0,0008	0,7112

* Ангионевротический отек, крапивница, аллергический конъюнктивит и/или анафилактический шок.

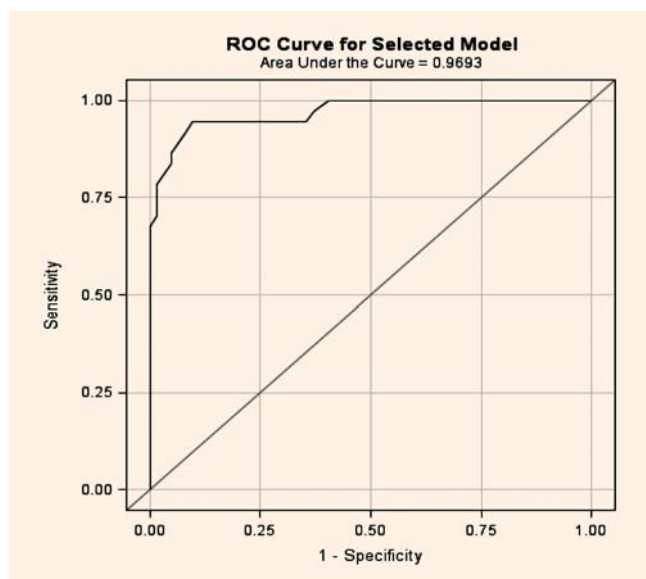
Таким образом, для прогнозирования формирования БА у детей с АД наибольший процент правильной переклассификации получен для следующего уравнения логистической регрессии:

$$\beta = (3,0688 \times x_1) + (-5,3154 \times x_2) + (5,4709 \times x_3) + (-8,3648 \times x_4) + (2,2978 \times x_5) + (-6,3522 \times x_6) + (6,5176 \times x_7) \quad (3),$$

где признак «возраст» (x_1) имел три градации (1 = 'от 0 до 2 лет', 2 = 'от 2 до 13 лет', 3 = 'от 13 до 18 лет'). Для других приведенных предикторов градация «1» предполагала наличие у больного данного признака, «2» – его отсутствие. Если к моменту создания прогностической модели ребенок не достиг возраста изучаемого предиктора (например, x_4 у ребенка 10 мес.), то градация данного фактора отмечается как «2» – нет признака. Далее, по формуле (2) нами рассчитана вероятность развития события. О вероятности принадлежности к первой группе (есть БА) свидетельствовало значение $p > 0,5$, в противном случае больной АД относился ко второй группе (нет БА).

Площадь под ROC-кривой, отражающей представленное уравнение логистической регрессии, была равна 0,9693, что характеризует хорошее качество проведенной классификации предикторов (рис. 1).

Рисунок 1. ROC-кривая уравнения логистической регрессии



Приведем клинические случаи для практического применения полученного уравнения логистической регрессии.

Клинический случай №1

Больная К., 2 года 10 мес. ($x_1 = 2$), госпитализирована в отделение раннего возраста клиники БГМУ с жалобами на повышение температуры тела, сниженный аппетит, заложенность носа, сухой кашель. В результате сбора анамнеза, осмотра и анализа клинико- лабора-

торных исследований был выставлен диагноз: внебольничная правосторонняя пневмония ($x_3 = 1$) тяжелая, острое течение, осложненная бронхообструктивным синдромом ($x_4 = 1$), дыхательной недостаточностью I степени. Атопический дерматит, детская форма, средней степени тяжести, стадия обострения. Хронический аденоидит ($x_5 = 1$).

Из анамнеза известно, что ребенок от II беременности I срочных родов. Беременность протекала на фоне анемии, угрозы прерывания, хронической фетоплацентарной недостаточности. Девочка родилась массой 3 760 г, длиной тела 55 см. Отмечено «раннее» первое прикладывание к груди матери. Естественное вскармливание продолжительностью около двух лет. Введение блюд прикорма с четырех месяцев жизни. В периоде новорожденности наблюдалась у невролога по поводу перинатальной энцефалопатии, кисты сосудистого сплетения, ангиопатии сетчатки. Признаков внутриутробного инфицирования не выявлено ($x_2 = 2$). В грудном возрасте девочка страдала нарушением микробиотенноза кишечника, острыми респираторными вирусными инфекциями, острым простым бронхитом. На втором году жизни аллергологом был выставлен диагноз «атопический дерматит, младенческая форма, средней степени тяжести». Семейный анамнез по атопии отягощен – мать ребенка на первом году жизни страдала атопическим дерматитом. Со стороны отца ($x_6 = 2$) и его родственников, а также родственников матери ($x_7 = 2$) аллергопатологии не обнаружено.

Необходимо выяснить, следует ли ожидать у данного ребенка с АД развития БА. Для этого проведем расчеты для больной К. с помощью математической модели, созданной на основе логистической регрессии. Сначала определим значение показателя β по представленной выше формуле (1). Показатели, учитываемые при расчете, представлены в таблице 1. Подставив значения градаций предикторов для данного больного в формулу (3), получим:

$$\beta = (3,0688 \times 2) + (-5,3154 \times 2) + (5,4709 \times 1) + (-8,3648 \times 1) + (2,2978 \times 1) + (-6,3522 \times 2) + (6,5176 \times 2) = -4,7585,$$

где признак «возраст» (x_1) имел градацию «2», а для других приведенных предикторов градация «1» предполагала наличие у больного данного признака, «2» – его отсутствие.

Далее рассчитаем вероятность формирования БА у больной К. по формуле (2):

$$p = \exp^{-4,7585} / (1 + \exp^{-4,7585}),$$

где \exp – константа, равная 2,72.

По результатам модели значение $p = 0,008$, что значительно меньше 0,5. Таким образом, можно с вероятностью 96,6% утверждать, что у данного ребенка с АД не будет сформирована БА. Через год больная К. поступила в клинику БГМУ с диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция средней степени тяжести». За прошедшее время эпизодов бронхиальной обструкции у ребенка не наблюдалось.

Клинический случай №2

Больной У., 2 года 6 мес. ($x_1 = 2$), госпитализирован в отделение раннего возраста клиника БГМУ с жалобами на повышение температуры тела, сниженный аппетит, заложенность носа. В результате сбора анамнеза, осмотра и анализа клинико-лабораторных данных был выставлен диагноз: острая респираторная вирусная инфекция средней степени тяжести. Атопический дерматит, детская форма, средней степени тяжести, стадия обострения, клинически осложненное течение. Хронический аденоидит ($x_5 = 1$).

Используя бинарный логистический регрессионный анализ, выявлены наиболее значимые факторы, определяющие развитие БА у детей с АД в исследуемой выборке

Из анамнеза: ребенок от II беременности I срочных родов. Беременность протекала на фоне анемии. Мальчик родился массой 3 800 г, длиной тела – 52 см. Отмечено «позднее» первое прикладывание к груди матери. Естественное вскармливание продолжительностью около года. Введение блюд прикорма с полугода. В периоде новорожденности признаков внутриутробного инфицирования не выявлено ($x_2 = 2$). В грудном возрасте мальчик страдал нарушением микробиотоза кишечника, острыми респираторными вирусными инфекциями. В том же году аллергологом был выставлен диагноз «атопический дерматит, младенческая форма, средней степени тяжести». На втором и третьем годах жизни отмечена частая патология респираторной системы, в т. ч. и эпизоды бронхообструктивного синдрома ($x_4 = 1$), при этом случаев пневмонии не выявлено ($x_3 = 2$). Семейный анамнез по атопии отягощен – мать ребенка и ее родственники страдают аллергическим ринитом ($x_7 = 2$). Со стороны отца и его родственников аллергопатологии не обнаружено ($x_6 = 2$).

Проведем расчеты для больного У. с помощью математической модели, созданной на основе логистической регрессии. Сначала определим значение показателя β по формуле (1). Подставив значения градаций предикторов для данного больного в формулу (3), получаем:

$$\beta = (3,0688 \times 2) + (-5,3154 \times 2) + (5,4709 \times 2) + (-8,3648 \times 1) + (2,2978 \times 1) + (-6,3522 \times 2) + (6,5176 \times 2) = 0,7124,$$

где признак «возраст» (x_1) имел градацию «2», а для других приведенных предикторов градация «1» предполагала наличие у больного данного признака, «2» – его отсутствие.

Далее рассчитаем вероятность формирования БА у больного У. по формуле (2):

$$p = \exp^{0,7124} / (1 + \exp^{0,7124}),$$

где \exp – константа, равная 2,72.

По результатам модели значение $p = 0,67$, что больше 0,5. Таким образом, можно с вероятностью 96,6% утверждать, что у данного ребенка с АД будет сформирована БА.

При дальнейшем наблюдении за больным отмечались рецидивирующие эпизоды бронхообструктивного синдрома, на основании чего через год ребенку был выставлен диагноз БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученная нами математическая модель позволяет у детей с АД выявить совокупность факторов риска, способствующих формированию БА. В предложенную модель вошли предикторы, выявление которых не требует дополнительных материальных затрат, а только сбора анамнеза. В связи с чем уже на первичном приеме пациента с АД врач способен спрогнозировать риск развития БА у конкретного больного (персонифицированный подход) и дать конкретные рекомендации по лечению и профилактике. Для облегчения работы с данной моделью планируется создание компьютерной программы, что значительно сократит время расчета математических данных.

Авторы выражают признательность редактору сайта «Биометрика» (www.biometrica.tomsk.ru), к.т.н. В.П. Леонову, оказавшему неоценимую помощь в статистической обработке материала.



ЛИТЕРАТУРА

- Williams H, Robertson C, Stewart A et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 1999, 103: 125-138.
- Ревакина В.А., Филатова Т.А. От атопического дерматита до бронхиальной астмы у детей. *Лечащий врач*, 2006, 1; 12-17.
- Мачарадзе Д.Ш. Атопический дерматит у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007; 384 с.
- Warner JO. The ETAC study's results. The UCB Institute of Allergy. 2001.
- Белан Э.Б., Веровский В.Е. Прогнозирование бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом. *Вестник ВолГМУ*, 2006, 18: 38-41.
- Смирнова И.Ю. Роль полиморфизма генов NO-синтаз в формировании атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей: автореф. дис. ... канд. мед. Наук. Томск; 2009; 20 с.
- Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действия педиатра: согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. М., 2004, 96 с.
- Аллергология и иммунология. Под ред. Баранова А.А., Хаитова Р.М. М.: Союз педиатров России; 2011; 256 с.
- Коростовцев Д.С., Макарова И.В., Ревакина В.А., Горланов И.А. Индекс SCORAD – объективный и стандартизованный метод оценки поражения кожи при атопическом дерматите. *Аллергология*, 2000, 3; 39-43.
- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.). Под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество; 2012; 108 с.
- Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: национальная программа. 4-е изд. М., 2012, 107 с.
- Леонов В.П. Логистическая регрессия в медицине и биологии URL: http://www.biometrica.tomsk.ru/logit_1.htm.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002, 312 с.
- Бурков С.М., Гостюшкин В.В., Косых Н.Э. и др. Проблемы использования САД-систем при анализе медицинских изображений. Информационные технологии и высокопроизводительные вычисления: матер. междунар. науч. практ. конф. Хабаровск: изд-во Тихоокеан. гос. ун-та, 2011, с. 30-38.