

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Э.Б. Белан, В.Е. Веровский

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии
с курсами клинической фармакологии ФУВ и аллергологии ФУВ ВолГМУ,
кафедра теоретической и клинической биохимии

На основании данных анамнеза, аллергологического обследования и определения гиперреактивности бронхов у 147 детей 3–5-летнего возраста, страдающих атопическим дерматитом, разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать развитие/отсутствие бронхиальной астмы у 75,6% из них.

Ключевые слова: атопический дерматит, бронхи, гиперреактивность.

THE PROGNOSIS OF THE BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

E.B. Belan, V.E. Verovsky

Abstract. The mathematical model for prognosis of bronchial asthma in 147 children of 3-5 yrs suffering from atopic dermatitis has been worked using the data of anamnesis, standard allergic examination and tests of bronchial hyperreactivity. It helps to prognose the development of the bronchial asthma in 75,8% of cases.

Key words: atopic dermatitis, bronchi, hyperreactivity.

Продолжающийся рост заболеваемости детей бронхиальной астмой (БА), несмотря на успехи, достигнутые в области лечения, ставит на первое место разработку различных превентивных стратегий. Однако при отсутствии четких предикторов развития заболевания, обладающих одновременно высокой чувствительностью и специфичностью, адекватная адресация профилактических мероприятий затруднена. Использование высокоспецифичных, но низкоспецифичных предикторов приведет к тому, что из профилактических программ будут выпадать дети, имеющие значительный риск развития заболевания. Приоритет высокоспецифичных, но нечувствительных маркеров повлечет неоправданно широкий охват детей превентивными интервенциями, в том числе, сопряженные с экономическими и трудовыми затратами. Это, в свою очередь, будет снижать комплаентность больных и может дискредитировать данный метод профилактики.

В условиях отсутствия надежного монопредиктора, обладающего одновременно высокой чувствительностью и специфичностью, решение проблемы может быть достигнуто путем создания эффективных мультифакториальных прогностических моделей.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать способ оценки риска развития бронхиальной астмы у старших дошкольников, страдающих атопическим дерматитом (АтД).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 147 детей в возрасте 3–5 лет, страдающих АтД с подтвержденным отсутствием БА.

Всем детям выполнено обследование в представленном ниже объеме.

Диагностику АтД, аллергического ринита (АР) и БА проводили по общепринятым критериям [1, 2, 5].

Оценку неспецифической гиперреактивности бронхов (ГРБ) осуществляли методом провокационной пробы с метахолином с аускультативным определением бронхопровоцирующей концентрации препарата [3].

Этиологически значимые аллергены (ЭЗА) выявляли при постановке кожных скарификационных проб или *in vitro* методом непрямого иммуноферментного анализа (ИФА) ("Аллерген", Россия).

Все дети получали лечение в соответствии с поставленным диагнозом.

Проспективное наблюдение, в процессе которого регистрировали заболеваемость БА, осуществляли до достижения детьми 6-летнего возраста.

Все привлеченные показатели оценивали состояние ребенка по принципу "да-нет" (дихотомические показатели). Таким образом, по данным анамнеза состояние ребенка представляло собой точку в 10-мерном фазовом пространстве. Снижение размерности пространства проводилось с использованием линейного дискриминант-

(18)

ного анализа (Statistica 6.0, StatSoft) с группировкой по наличию/отсутствию БА к 6 годам жизни.

Параметры для одномодальных распределений оценивали с помощью утилит программы Statistica 6.0, StatSoft, а для двухмодальных – путем градиентной минимизации χ^2 .

Под относительным риском (*relative risk, RR*) понимали соотношение заболеваемости среди больных, имеющих данный фактор риска, по отношению к тем, у кого он исходно отсутствовал; под прогностической ценностью позитивного результата понимали вероятность развития заболевания при положительном результате тестирования; под прогностической ценностью отрицательного теста – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

147 детей в возрасте 3–5 лет, страдающих АтД, проспективно наблюдались до достижения ими 6 лет. На протяжении данного периода проводился мониторинг заболеваемости БА, которая диагностирована у 27 (18,4 %) человек (группа "БА+").

На основании данных, полученных при сборе анамнеза, стандартного аллергологического обследования, а также определения ГРБ при включении ребенка в исследование, разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать развитие астмы к 6-летнему возрасту.

Полученная дискриминантная функция имела следующий вид:

$$DF = -1,779 + 0,538A + 0,135B + 0,710C + 0,279D + 0,219E + 0,518F + 1,757G + 0,897H + 0,510I + 0,887J.$$

Условные обозначения и стандартизованные коэффициенты (СК), отражающие вклад каждого из факторов в формирование ответа, приведены в сопоставлении с оценкой относительного риска для тех же факторов, полученной ранее для той же популяции детей [3] (см. табл.).

Распределение детей по значению дискриминантной функции приведено на рис. 1. В группе "БА+" оно было однозначно нормальным (по критерию Шапиро–Уилка, $p = 0,44$) и имело параметры ($M \pm \sigma$) $1,97 \pm 1,27$. В то же время распределение детей, у которых астма не развилась (группа "БА–"), имело выраженный двухмодальный характер, на основании чего можно предположить наличие двух подгрупп, различающихся по наличию риска заболевания. Исходя из предположения равной представленности этих подгрупп в популяции, была проведена минимизация по χ^2 параметров распределения ($M \pm \sigma$). Полученный результат привел к выделению двух подгрупп, различающихся по степени риска развития БА. В I подгруппу ($-1,22 \pm 0,458$) вошли пациенты, не имеющие риска заболевания и соответствен-

но не являющиеся потенциальными адресатами превентивных программ. II подгруппа, гетерогенная по вероятности развития БА, имела параметры распределения $0,24 \pm 0,79$ ($\chi^2 = 4,3054$). Учитывая хорошее совпадение экспериментального и теоретического распределения, полученного исходя из предположения равного представительства этих подгрупп в популяции, минимизацию по данному фактору сочли нецелесообразной.

Таблица

Факторы, увеличивающие риск развития БА у детей раннего возраста, больных АтД

| | Фактор | RR [95 % CI] [6] | СК |
|---|---|-------------------|------|
| A | Сенсибилизация к 2 аллергенам помещений | 2,87 [1,06; 7,69] | 0,26 |
| B | Сенсибилизация к 3 пыльцевым аллергенам | 2,61 [1,10; 6,21] | 0,1 |
| C | Бессимптомная ГРБ | 3,2 [1,49; 6,95] | 0,27 |
| D | Аллергический ринит | 2,63 [1,62; 4,31] | 0,19 |
| E | Раннее начало АтД | 1,34 [0,43; 4,09] | 0,22 |
| F | Пассивное постнатальное курение | 3,03 [1,55; 5,93] | 0,24 |
| G | Семейный атопический анамнез | 2,43 [0,58; 8,83] | 0,70 |
| H | БА у прямых родственников | 3,03 [1,93; 4,66] | 0,24 |
| I | Бронхообструктивные эпизоды при ОРВИ в анамнезе | 4,95 [1,75; 14,1] | 0,24 |
| J | Применение антибиотиков до 3-месячного возраста | 2,59 [1,11; 5,98] | 0,3 |
| | IFN γ /IL-4 <1 | 8,16 [1,12; 59,8] | – |
| | sIL-2R(CD25) > 114 Ед/мл | 7,41 [1,01; 54,0] | – |

Примечание. RR – относительный риск развития БА; 95 % CI – 95 % доверительный интервал; СК – стандартизованные коэффициенты, характеризующие относительный вклад фактора в дискриминантную функцию.

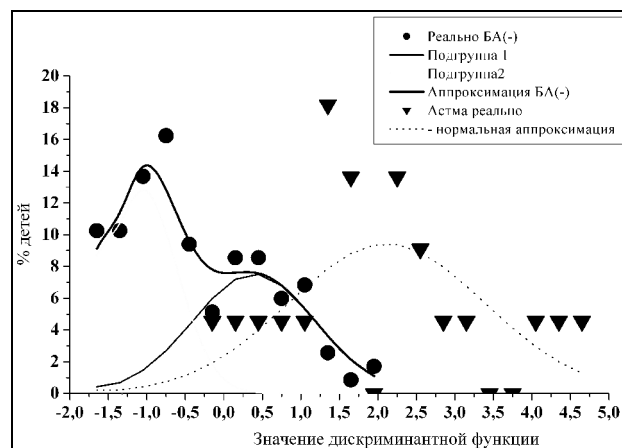


Рис. 1. Распределение детей по значению дискриминантной функции (DF) в группах БА+ и БА–

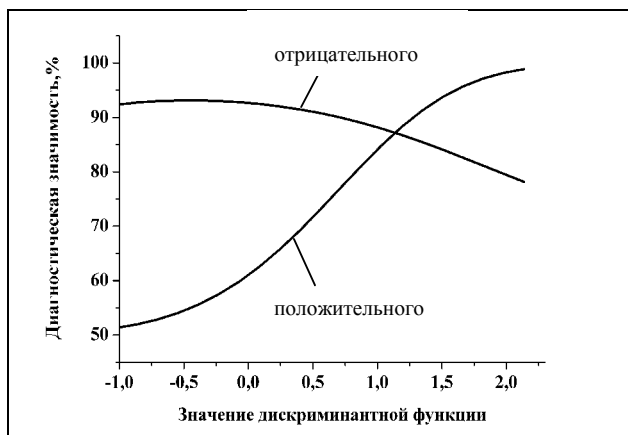


Рис. 2. Диагностическая значимость положительного и отрицательного результатов теста

Полученные данные показали, что дети с $DF < -0,03$ не имеют риска развития БА. Все случаи заболевания ассоциировались с более высокими значениями показателя, однако при значениях $DF < 0,4$ вероятность заболевания оставалась низкой и не превышала 7 %.

100 %-й риск развития астмы имел место при $DF \geq 2,25$, а в диапазоне $0,4-2,25$ распределения "БА+" и "БА-" (I подгруппа) частично перекрывались. При этом $DF=1,5$ ассоциировалась с максимально высокой диагностической значимостью положительного теста (>93,7 %) при одновременном сохранении высокой прогностической значимости отрицательного теста (84,1 %) (рис. 2). При превышающих значениях DF существенного увеличения диагностической значимости положительного теста не наблюдалось, однако имело место снижение диагностической значимости отрицательного теста.

Вопрос профилактики бронхиальной астмы представляет преимущественно педиатрическую проблему. Поскольку более 80 % случаев заболевания манифестируют в возрасте до 6 лет [11], превентивные мероприятия должны начинаться не позднее 5-летнего возраста и адресоваться только детям групп риска.

В большинстве случаев развитию заболевания предшествует АтД [4], в том числе сохранение симптомов у ребенка старше 3 лет является самостоятельным фактором риска развития астмы к школьному возрасту [9].

По данным, полученным для г. Волгограда в рамках исследования ISAAC, распространенность БА среди учащихся 1-х классов средних школ составляет 4,35 % [6]. Вместе с тем в настоящем исследовании астма у детей, имевших симптомы АтД в возрасте старше 3 лет, к 6 годам жизни сформировалась у 27 из 147 человек (18,4 %). Это подтверждает достаточно высокую предиктивную информативность показателя и правомерность выделения детей раннего возраста

больных АтД, в группу риска по развитию астмы. Однако, учитывая то, что у 4 из каждых 5 детей БА к концу наблюдения не сформировалась, необходим поиск критериев, способных более четко идентифицировать высокий риск заболевания у данной категории лиц.

Роль различных факторов, для которых получены достоверные значения относительного риска, подробно обсуждалась нами ранее [3].

Дискриминантный анализ, проведенный по совокупности 10 дихотомических показателей, также указывает на примерно одинаковый, хотя и невысокий вклад каждого из них в формирование различий между группами, что отражает отсутствие надежного монопредиктора развития БА.

Обоими методами подтверждена роль ГРБ, наличия астмы у близких родственников и раннего использования антибиотиков как факторов риска развития БА, что согласуется также и с литературными данными [3, 5, 9]. Данные о значении сенсibilизации к аллергенам помещений в формировании БА также согласуются со сведениями о большей значимости аллергенов помещений по сравнению с пылевыми [8, 12].

Вместе с тем влияние некоторых было показано только с помощью дискриминантного анализа, в частности продемонстрирована существенная роль семейного atopического анамнеза. Это согласуется с существующим представлением о факторах риска БА у детей [5], однако не было подтверждено эпидемиологическими показателями (RR) (см. табл.). Известно, что наличие прямых родственников, страдающих atopическими заболеваниями, увеличивает риск развития IgE-зависимой патологии у ребенка вообще, а не конкретной нозологической формы [10]. Вместе с тем atopическая наследственность у конкретного ребенка, безусловно, увеличивает риск развития астмы, что показано с помощью дискриминантного анализа.

Разработанная на основании данных о факторах риска математическая предиктивная модель позволяет значительно сократить число потенциальных адресатов превентивных программ и ограничить количество больных, нуждающихся в дополнительном обследовании для уточнения прогноза.

Так, не имеют риска развития БА все дети со значениями $DF < -0,03$ (54,0 %), а низкая вероятность (не более 7 %), определяющая нецелесообразность превентивных мероприятий, наблюдается у всех лиц с $DF < 0,4$. Использование данного значения DF как пограничного позволяет исключить из числа нуждающихся в превентивных интервенциях 2 из 3 детей (67,6 %) с АтД.

Заболеваемость БА при значениях $DF > 0,4$ составила 40,9 % случаев, в том числе 100 % при $DF > 2,1$ (7,2 % больных).

(18)

Определение показателя в диапазоне 0,4–2,1 ассоциируется с заболеваемостью, сопоставимой со средним значением для группы в целом (22,9 и 18,4 % соответственно). Для этих детей необходимо привлечение дополнительных показателей для уточнения прогноза,

Предложенная математическая модель позволяет потенциально учитывать неограниченное количество факторов с различной степенью значимости, что в условиях отсутствия надежного монопредиктора является существенным достоинством метода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные, получаемые при минимально расширенном объеме аллергологического обследования детей с АтД, могут быть использованы для прогнозирования развития БА к 6-летнему возрасту и определения целесообразности проведения превентивных мероприятий. Математическая модель, разработанная с помощью дискриминантного анализа, позволяет с вероятностью, близкой к 100 %, прогнозировать развитие/отсутствие БА к 6-летнему возрасту у 74,8 % больных. У 25,2 % детей для уточнения прогноза необходимо привлечение дополнительных методов исследования (уровень sIL-2R, ИФН γ /IL-4 и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергический ринит и его влияние на астму (ARIA): руковод. для врачей и медиц. сестер. – 2001. – 24 с.
2. Атопический дерматит: рекоменд. для практич. врачей (Рос. национ. согласит. документ по атопич. дерматиту). – М.: Фармарус Принт, 2002. – 192 с.
3. Белан Э.Б. // Рос. аллергологич. журнал. – 2005. – № 4. – Р. 60–64.
4. Белан Э.Б., Садчикова Т.Л. // Вестн. ВолГМУ. – 2005. – № 4 (прил.). – С. 11–14.
5. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Изд-во "Атмосфера", 2002. – 160 с.
6. Медведева С.С., Аликова О.А., Гайтукаев Р.В. и др. // Новые лекарства и новости фармакотерапии. – Волгоград. – 1999. – Вып. 3. – С. 27.
7. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
8. Holloway J.W., Jongepier H., Beghe B., et al. // Eur. Respir. Mon. – 2003. – Vol. 23. – P. 26–56.
9. Illi S., von Mutius E., Lau S., et al. // Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113. – P. 925–31.
10. Kaiser H.B. // Allergy Asthma Proc. – 2004. – Vol. 25. – P. 7–10.
11. Martinez F.D. // Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 107. – P. 449–55.
12. Von Mutius E. // Eur. Respir. Mon. – 2003. – Vol. 23. – P. 57–73.
13. Springer C., Godfrey S., Picad E., et al. // Am. J. Res. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 162. – P. 857–860.

УДК 618.14–002:615.37

НОВЫЙ СПОСОБ ИММУНОСТИМУЛЯЦИИ ПРИ ПОСЛЕРОДОВОМ ЭНДОМЕТРИТЕ

М.С. Селихова

Кафедра акушерства и гинекологии ВолГМУ

Описан первый опыт применения отечественного препарата Дибикор для лечения послеродового эндометрита. Препарат показал высокую иммуностимулирующую активность, его применение сократило пребывание больных в стационаре и эффективно влияло на течение заболевания.

Ключевые слова: иммуностимуляция, эндометрит, дибикор.

A NOVEL METHOD OF IMMUNOSTIMULATION IN POSTPARTUM ENDOMETRITIS

M.S. Selikhova

Abstract. For the first time a new Russian drug Dibicor was used to improve the effect of postpartum endometritis treatment. Clinical researches and the results of the immune tests prove its high immunopotentiating activity. Its use results in milder clinical course of postpartum endometritis and reduced duration of postpartum hospital stay.

Key words: immunostimulation, endometritis, Dibicor.

Послеродовые инфекционно-воспалительные заболевания представляют важную медицинскую и социальную проблему, так как в настоящее время являются одной из основных причин материнской заболеваемости и смертности [6, 7]. Частота послеродовых воспалительных заболеваний остается достаточно высокой, не

имеет тенденции к снижению и находится в пределах 5–26 %, при этом на долю материнской смертности от септических осложнений приходится 5–15 % [8].

В последние годы большинство исследователей придают большое значение повышению иммунологической реактивности организма ро-