

## РИСК РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ И ИСХОДНО НИЗКИМ ИНДЕКСОМ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К АСТМЕ

**А.А. Джумагазиев, Н.Д. Савенкова, Д.А. Безрукова, М.В. Богданьянц**

*ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Используя бинарный логистический регрессивный анализ, построили репрезентативную модель, позволяющую в 80,7 % случаев прогнозировать риск развития бронхиальной астмы у детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом и исходно низким индексом предрасположенности к астме (API) в школьном возрасте, обладающую высокой дискриминационной способностью (AUC = 0,901).

*Ключевые слова:* бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма, дети, прогноз.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-2(74)-36-40

## RISK OF BRONCHIAL ASTHMA DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH BRONCH-OBSTRUCTIVE SYNDROME AND AN INITIALLY LOW ASTHMA PREDICTIVE INDEX

**A.A. Dzhumagaziev, N.D. Savenkova, D.A. Bezrukova, M.V. Bogdan'yants**

*FSBEI HE «Astrakhan State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation*

With the using a binary logistic regression analysis, a representative model it was constructed that allows in 80,7 % of cases to predict the risk of developing bronchial asthma in children of early and preschool age with recurrent wheezing and an initially low Asthma Predictive Index (API) in school age with a high discriminatory ability (AUC = 0,901).

*Key words:* bronchoobstructive syndrome, bronchial asthma, children, prognosis.

Бронхиальная астма (БА) остается актуальной проблемой педиатрии, несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, приведшие к снижению числа госпитализаций и летальных исходов [1, 2, 3, 4, 6].

Принимая во внимание тот факт, что заболевание отличается клинической вариабельностью, дебютирует в раннем детском возрасте в 70–80 % случаев, авторы в течение последних лет сосредоточили свои исследования на вопросах прогнозирования риска развития БА у детей, в том числе при рецидивирующем бронхообструктивном синдроме [8], для идентификации детей с высоким риском реализации БА в школьном возрасте [10, 11].

Одной из первых прогностических моделей, получившей распространение, представленной в международных и отечественных документах по профилактике и стратегии лечения бронхиальной астмы, является индекс предрасположенности к астме (Asthma Predictive Index – API), позволяющий в 70–77 % случаев прогнозировать риск развития бронхиальной астмы в школьном возрасте [9].

Несмотря на повышенный интерес исследователей к этой проблеме, в настоящее время отсутствуют отечественные научные работы, посвященные вопросам изучения вероятности формирования БА у детей с низким индексом предрасположенности к астме (API), что и определило цель нашего исследования [7].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать прогностическую модель риска развития бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом (РБОС) и исходно низким индексом предрасположенности к астме API, с учетом данных шестилетнего катамнеза.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное когортное клиническое исследование были включены 83 ребенка от 1 года до 6 лет, госпитализированных в педиатрическое и пульмонологическое отделения ГБУЗ АО «ДГКБ № 2» в 2011 г. с РБОС.

*Критерии включения:* возраст ребенка от 1 года до 6 лет; наличие патогномичных признаков бронхиальной обструкции, наличие 3 и более эпизодов бронхообструктивного синдрома (БОС) в течение года; исходно низкий индекс предрасположенности к астме API, наличие информированного добровольного согласия родителей детей на участие в исследовании.

*Критерии исключения:* острая респираторная вирусная инфекция, перенесенная в последние 3 недели; рентгенологические признаки инфильтрации легочной ткани; наличие врожденных пороков развития челюстно-лицевой зоны, сердечно-сосудистой системы, респираторного тракта, бронхиальной астмы, бронхолегочной дисплазии, генетических дефектов, сопровождающихся первичной

или вторичной дыхательной недостаточностью; высокий прогностический индекс API у обследуемых детей.

Исследование проводилось на основе собственных наблюдений и данных медицинской документации. Анализировали данные акушерского и гинекологического анамнеза, антропометрические данные, особенности течения неонатального периода. Оценивались также аллергологический и наследственный анамнез, анамнез заболевания: частота возникновения синдрома бронхиальной обструкции, взаимосвязь возникновения СБО с респираторными заболеваниями и другими триггерами, клинический отклик в ответ на проводимую терапию и обратимость симптомов после отмены препаратов. Оценивали индекс предрасположенности к астме API (Asthma Predictive Index) в модификации 2008 г. [9].

Все наблюдаемые дети обследованы общепринятыми клинико-лабораторными и инструментальными методами. Проводилось исследование иммунного статуса с использованием стандартных и унифицированных тестов I уровня. Исследование общего IgE в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. У всех исследуемых определяли интерлейкины (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8) в сыворотке крови сэндвич-методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реактивов: «ИФА-IL-1 $\beta$ », «ИФА-IL-4», «ИФА-IL-6», «ИФА-IL-8», (ООО «Цитокин», Россия) в первый и десятый день стационарного лечения.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета «SPSS Statistics 17.0» for Windows фирмы SPSS Inc. & Microsoft Office Excel, 2007. Полученные при анализе клинико-anamnestических данных качественные и количественные показатели были преобразованы в порядковые переменные, сгруппированы в четырехпольную таблицу сопряженности, используемую для оценки статистической значимости различий исходов заболевания в зависимости от воздействующих факторов риска. С помощью метода бинарной логистической регрессии прогнозировали риск развития БА с помощью построения математической модели прогноза, представленной в виде:

$$p = 1/1 + e^{-z},$$

где  $p$  – вероятность прогноза;

$e$  – основание натурального логарифма;

$z$  – уравнение логистической регрессии.

Для построения модели логистической регрессии использовали методы «пошагового включения» и «исключения» факторов риска, используя 114 переменных. Значимость переменных (факторов риска) оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона и F-критерия Фишера. Качество модели

регрессии оценивали при помощи функции правдоподобия (-2 Log Правдоподобия) и показателей  $R^2$  Кокса & Снелла и критерия Нэйджелкерка, показывающих долю дисперсии, которую можно объяснить с помощью математической модели логистической регрессии. Калибровку модели проводили с помощью критерия согласия Хосмера – Лемешова, оцениваемого от нуля до 1,0, принимая гипотезу о согласованности модели при приближении значения к 1,0. Статистический анализ модели прогнозирования производили на основе коэффициентов регрессии ( $b$ ), рассчитанных для каждого фактора и константы. Проверку значимости отличия коэффициентов от нуля проводили при помощи статистики Вальда, асимптотической значимости (sig) ( $p \leq 0,05$ ) и величины экспоненты (exp.) коэффициентов регрессии, значимость которого повышается после 1,0. Проверку на автокорреляцию проводили при помощи критерия Дурбина – Уотсона. Валидность модели прогноза оценивали с помощью построения графика – receiver operating characteristic-кривых (ROC-кривых), информативность оценивали графически с помощью расчета площади под ROC-кривой – Area under curve (AUC). Калибровку построенной модели проводили с помощью калибровочного графика, указывающего на согласованность результатов предсказанной вероятности исхода заболевания с фактическим результатом. На графике идеальная калибровочная кривая располагается точно на линии аппроксимации [5].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с дизайном исследования проанализировали исходные данные 83 детей с РБОС в возрасте от года до шести лет, средний возраст составил ( $3,2 \pm 0,1$ ) года, и исходно низким прогностическим индексом API.

По данным шестилетнего катанеза на основании клинико-патогенетических особенностей бронхообструкции и возрастной эволюции клинических симптомов провели фенотипирование РБОС. Были выделены персистирующий и транзиторный фенотипы РБОС. У пациентов ( $n = 39$ ) с благоприятным исходом заболевания в случае отсутствия рецидивов СБО в течение 6 лет наблюдения верифицирован транзиторным фенотип СБО (Tw) (эти пациенты именуемы в дальнейшем «здоровые»). В случае рецидивирования СБО в течение 6 лет наблюдения и трансформации заболевания в БА верифицирован персистирующий фенотип СБО (Pw), в эту группу, именуемую в дальнейшем «больные», вошли 44 ребенка. Средний возраст детей составил ( $8,9 \pm 0,1$ ) года.

Объединив все изучаемые критерии, преобразованные в дихотомические переменные (1 – наличие

признака, 2 – отсутствие признака), в четырехпольную таблицу сопряженности, оценили влияние каждого фактора на исход заболевания, путем многочисленных эмпирических расчетов.

Для разработки прогностической модели риска развития БА у детей провели разведочный анализ – построение начальных математических моделей (табл. 1).

Таблица 1

Сводка моделей и оценка параметров

| Математическая модель     | Сводка для моделей |            |            | Оценка параметров |       |
|---------------------------|--------------------|------------|------------|-------------------|-------|
|                           | R                  | F-критерий | значимость | константа         | b1    |
| Линейная регрессия        | 0,093              | 8,288      | 0,005      | 1,375             | 0,261 |
| Логарифмическая регрессия | 0,093              | 8,288      | 0,005      | 1,636             | 0,377 |
| Квадратичная регрессия    | –                  | –          | –          | 1,759             | 0,000 |
| Кубическая регрессия      | –                  | –          | –          | 1,759             | 0,000 |
| Логистическая регрессия   | 0,093              | 8,288      | 0,005      | 0,771             | 0,834 |

Принимая во внимание, что значения множественного коэффициента детерминации (R) и F-критерия Фишера равнозначны для тестируемой математической модели, на следующем этапе исследования применили бинарный логистический регрессивный анализ.

Проведя дальнейшее исследование, используя метод «исключения», построили репрезентативную прогностическую модель, далее «тестируемая» модель, в которой на последнем шаге итераций остались 3 переменные (уровень в сыворотке крови IL-8 >8,5 пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-4 >8,4 пг/мл, показатель IgE >48,1 МЕ/мл).

Качество построенной модели регрессии оценивали при помощи отрицательного удвоенного значения логарифма функции правдоподобия. Принимая во внимание значение логарифма функции правдоподобия, равного 114,761 для первоначальной «насыщенной» модели, и его значения после исключения критериев (предикторов) – 63,782, «тестируемая» модель прогнозирования существенно превосходит «насыщенную».

По данным значения показателя R<sup>2</sup> Нэйджелкера, 61,3 % дисперсии, описываются с помощью построенной модели прогнозирования, позволяющей адекватно прогнозировать до 80,7 % исходов заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Классификации «тестируемой» модели

| Результаты прогнозирования           | Результаты прогноза, абс. | Процент корректных результатов прогноза, % |
|--------------------------------------|---------------------------|--|
| Истинно положительный результат (TP) | 34                        | 77,3                                       |
| Ложноотрицательный результат (FN)    | 10                        |  |
| Истинно отрицательный результат (TN) | 33                        | 84,6                                       |
| Ложноотрицательный результат (FP)    | 6                         |  |
| Всего                                | –                         | 80,7                                       |

Примечание. Предикторы, включенные в модель: показатель IgE >48,1 МЕ/мл, уровень в сыворотке крови IL-8 >8,5 пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-4 >8,4 пг/мл.

Калибровка «тестируемой» модели проведена с помощью критерия согласия Хосмера – Лемешова, равного 0,780. Интерпретируя значение критерия, как значимое (0,078 > 0,05), принята гипотеза о согласованности модели.

Оценив валидность и внутреннюю согласованность модели прогнозирования, провели расчет коэффициентов регрессии и константы для каждого предиктора, определили их значимость, используя тест Вальда (табл. 3).

Таблица 3

Статистический анализ тестируемой модели прогнозирования риска развития бронхиальной астмы

| Предикторы                                | Коэффициенты регрессии (b) | Стандартная ошибка | Критерий Вальда | Асимптотическая значимость (sig) |
|---|----------------------------|--------------------|-----------------|----------------------------------|
| Показатель IgE >48,1 МЕ/мл                | 0,098                      | 0,026              | 14,142          | <0,001                           |
| Уровень в сыворотке крови IL-8 >8,5 пг/мл | 0,178                      | 0,090              | 3,936           | 0,047                            |
| Уровень в сыворотке крови IL-4 >8,4 пг/мл | 0,210                      | 0,099              | 4,460           | 0,035                            |
| Константа                                 | 5,761                      | 1,308              | 19,406          | <0,001                           |

Таким образом, используя метод бинарной логистической регрессии, построили модель прогнозирования БА у детей с РСБО и исходно низким индексом предрасположенности к астме API, включающую следующие предикторы: показатель IgE >48,1 МЕ/мл, уровень в сыворотке крови IL-8 >8,5 пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-4 >8,4 пг/мл. Анализ внутренней валидации модели продемонстрировал прогностическую значимость и хорошую информативность (AUC = 0,737).

Проверку надежности «тестируемой» модели оценили на массиве количественных данных, полученных в исследовательской работе.

Оценивая производительность новой модели прогнозирования, определили, что значение критерия Нэйджелкерка ( $R^2 = 0,613$ ) для анализируемой модели не отличается от результатов, полученных при исследовании тестируемой модели (показатель Нэйджелкерка  $R^2 = 0,613$ ). Калибровка анализируемой модели показала лучший результат, так критерий согласия Хосмера – Лемешева равен 0,083, в отличие от значения критерия согласия «тестируемой» модели (0,078). Для обеих моделей прогноза вероятность корректных результатов прогноза составит 80,7 %.

На следующем шаге анализа проведен расчет коэффициентов регрессии для каждого предиктора и константы новой модели, полученные результаты были сопоставимы с характеристиками «тестируемой» модели и представлены в табл. 4.

Таблица 4

Коэффициенты регрессии, анализируемой модели прогнозирования риска развития бронхиальной астмы

| Переменные      | Коэффициенты регрессии (b) | Стандартная ошибка (SE) | Критерий Вальда | Значимость (p) | Экспонента Exp (b) | 95%-й доверительный интервал для Exp (b) |                 |
|-----------------|----------------------------|-------------------------|-----------------|----------------|--------------------|--|-----------------|
|                 |                            |                         |                 |                |                    | нижняя граница                           | верхняя граница |
| IL-8 >8,5 пг/мл | 0,178                      | 0,090                   | 3,936           | 0,047          | 1,195              | 1,002                                    | 1,426           |
| IL-4 >8,4 пг/мл | 0,210                      | 0,099                   | 4,460           | 0,035          | 1,233              | 1,015                                    | 1,498           |
| IgE >48,1 МЕ/мл | 0,098                      | 0,026                   | 14,142          | <0,001         | 1,103              | 1,048                                    | 1,162           |
| Константа       | -5,761                     | 1,308                   | 19,406          | <0,001         | 0,003              | –  | –               |

Анализ внутренней валидации новой модели показал ее лучшую дискриминационную способность ( $AUC = 0,901$ ), для тестируемой модели площадь под ROC-кривой ( $AUC$ ) составила 0,737 (рис. 1).

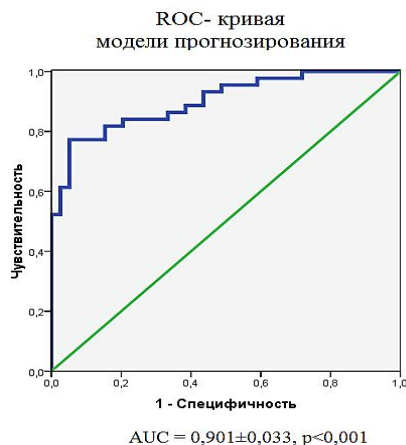


Рис. 1. ROC-кривая анализируемой модели прогнозирования риска развития бронхиальной астмы

Информативность и достоверность полученных результатов интерпретирована с помощью калибровочного графика, на котором представлена частота совпадений предсказанного исхода заболевания (рис. 2). Оценка прогнозируемой вероятности БА у детей с РБОС и исходно низким прогностическим индексом API составлена на основе фактически наблюдаемой частоты подтвержденного диагноза (БА) в исследуемой группе по истечении 6-летнего периода и представлена на графике в виде кривой, практически повторяющей линию аппроксимации.

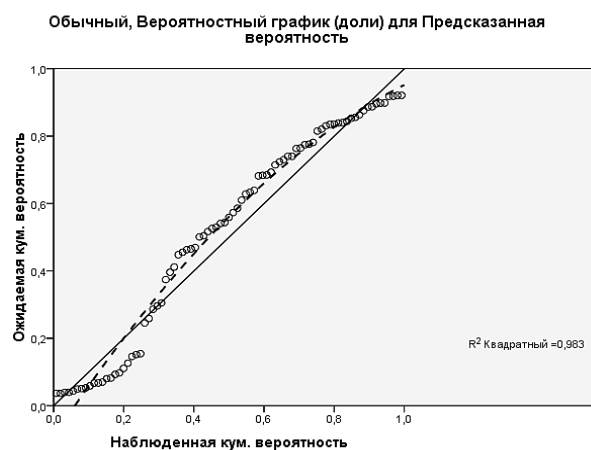


Рис. 2. Калибровочный график анализируемой модели

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании клинико-иммунологических характеристик и возрастной эволюции клинических симптомов, используя данные шестилетнего катамнеза, выделены два фенотипа РБОС.

С помощью логистического регрессионного анализа определены значимые иммунологические критерии для персистирующего фенотипа РБОС (уровень в сыворотке крови IL-4 более 8,4 пг/мл, IL-8 более 8,5 пг/мл, IgE более 48,1 МЕ/мл), которые позволяют использовать их для верификации этого варианта фенотипа РБОС. Построена валидная модель прогнозирования риска развития БА с высокой дискриминационной способностью ( $AUC = 0,901$ ), позволяющей в 80,7 % случаев прогнозировать риск развития БА у детей раннего и дошкольного возраста с РБОС и исходно низким индексом предрасположенности к астме – API в последующие возрастные этапы жизни детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А. Разработка новых методов диагностики бронхиальной астмы у детей // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 72–76.
2. Баранов А.А., Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А. Патогенетические основы формирования атопической патологии у детей // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 7–11.

3. Башкина О.А. Клинико-иммунологический мониторинг и цитокиноterapia у детей с рецидивированием респираторных заболеваний: дис. ... доктора медицинских наук : 14.00.36. – М., 2006. – 245 с.

4. Геппе Н.А., Козлова Л. В., Горелов А. В. и др. Острые инфекции дыхательных путей у детей: диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство. – М.: МедКом-Про, 2018. – 199 с.

5. Гржибовский А.М., Унгурияну Т.Н. Анализ биомедицинских данных с использованием пакета статистических программ SPSS. – Архангельск, 2017. – 293 с.

6. Джумагазиев А.А., Намазова-Баранова Л.С., Безрукова Д.А., Шелкова О.А. Влияние бронхиальной астмы, аллергического ринита и atopического дерматита на качество жизни детей // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, № 2. – С. 40–42.

7. Жаков Я.И., Рыбакова О.Г., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Клинико-anamnestические и лабораторные особенности у детей групп риска по формированию бронхиальной астмы // Сибирский мед. журн. (Иркутск). – 2015. – № 5. – С. 31–34.

8. Савенкова Н.Д., Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А. Рецидивирующий бронхит у детей: состояние проблемы // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 29–37.

9. Castro-Rodriguez J.A. The Asthma Predictive Index // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. – 2011. – Vol. 11, no. 3. – P. 157–161.

10. Kim H., Ellis A.K., Fischer D., et al. Asthma biomarkers in the age of // Allergy, Asthma & Clinical Immunology. – 2017. – Vol. 13. – P. 48–65.

11. Strina A., Barreto M.L., Cooper P.J., et al. Risk factors for non-atopic asthma wheeze in children and adolescents: a systematic review // Emerg Themes Epidemiol. – 2014. – Vol. 11, no. 5. – P. 2–11. – doi: 10.1186/1742-7622-11-5.

#### REFERENCES

1. Baranov A. A. Namaozva-Baranova L.S., Dzhumagaziev A.A., Bezrukova D.A. Razrabotka novyh metodov diagnostiki bronhial'noj astmy u detej [Development of new methods for the diagnosis of bronchial asthma in children]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal* [Astrakhan medical journal], 2010, vol. 5, no. 2, pp. 72–76. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Baranov A.A., Dzhumagaziev A.A., Bezrukova D.A. Patogeneticheskie osnovy formirovaniya atopicheskoy patologii u detej [Pathogenetic principles of the formation of atopical pathology in children]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal* [Astrakhan medical journal], 2010, vol. 5, no. 1, pp. 7–11. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Bashkina O.A. liniko-immunologicheskij monitoring i citokinoterapija u detej s recidivirovaniem respiratornyh zabolevanij: dis. ... doktora medicinskih nauk [Clinical and immunological monitoring and cytokine therapy in children with recurrence of respiratory diseases: the dissertation ... doctors of medical sciences]: 14.00.36. Moscow, 2006. 245 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Geppe N. A., Kozlova L. V., Gorelov A. V. et al. Ostrye infekcii dyhatel'nyh putej u detej: diagnostika, lechenie, profilaktika: klinicheskoe rukovodstvo [Acute infections of the respiratory tract in children: diagnosis, treatment, prevention: clinical management]. Moscow: MedKom-Pro, 2018. 199 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Grzhibovsky A.M., Unguryanu T.N. Analiz biomedicinskih dannyh s ispol'zovaniem paketa statisticheskijh programm SPSS [Analysis of biomedical data using the SPSS statistical software package]. Arkhangel'sk, 2017. 293 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Dzhumagaziev A.A., Namazova-Baranova L.S., Bezrukova D.A., Shelkova O.A. Vlijanie bronhial'noj astmy, allergicheskogo rinita i atopicheskogo dermatita na kachestvo zhizni detej [The effect of bronchial asthma, allergic rhinitis and atopical dermatitis on the quality of life of children]. *Pediatricheskaja farmakologija* [Pediatric Pharmacology], 2009, vol. 6, no. 2, pp. 40–42. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Zhakov, Ya. I. O. G. Rybakova, E. E. Minina, L. V. Medvedeva Kliniko-anamnesticheskie i laboratornye osobennosti u detej grupp riska po formirovaniyu bronhial'noj astmy [Clinical-anamnestic and laboratory features in children at risk for the formation of bronchial asthma]. *Sibirskij med. zhurn. (Irkutsk)* [Siberian medical journal (Irkutsk)], 2015, no. 5, pp. 31–34. (In Russ.; abstr. in Engl.).

8. Savenkova N.D., Dzhumagaziev A.A., Bezrukova D.A. Recidivirujushhij bronhit u detej: sostojanie problem [Recurrent bronchitis in children: state of the problem]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal* [Astrakhan medical journal], 2014, vol. 9, no. 1, pp. 29–37. (In Russ.; abstr. in Engl.).

9. Castro-Rodriguez J.A. The Asthma Predictive Index. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, 2011, vol. 11, no. 3, pp. 157–161.

10. Kim H., Ellis A.K., Fischer D., et al. Asthma biomarkers in the age of. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 2017, vol. 13, pp. 48–65.

11. Strina A., Barreto M.L., Cooper P.J., et al. Risk factors for non-atopic asthma wheeze in children and adolescents: a systematic review. Emerg Themes Epidemiol, 2014, vol. 11, no. 5, pp. 2–11, doi: 10.1186/1742-7622-11-5.

#### Контактная информация

Джумагазиев Анвар Абдрашитович – д. м. н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, e-mail anver\_d@mail.ru