

На правах рукописи

САВЕНКОВА НАТАЛЬЯ ДМИТРИЕВНА

**ПРОГНОЗ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У
ДЕТЕЙ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ**

(14.01.08 – педиатрия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

АСТРАХАНЬ - 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Безрукова Дина Анваровна, доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Жаков Ярослав Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», кафедра детских болезней, профессор

Чепурная Мария Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и неонатологии факультета последипломного образования, профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится «__» апреля 2020 г. в __ часов на заседании совета Д 208.005.02 по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук при ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России <http://astgmu.ru/>.

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

к.м.н.

Севостьянова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Во всем мире, по крайней мере, один эпизод синдрома бронхиальной обструкции (СБО) имеют около 50% всех детей младшего возраста [Геппе Н. А., 2016, Kim H. et. al., 2017], при этом более чем у половины из них (57,5%) эпизоды обструкции рецидивируют, несмотря на это, только у 30-40% из них разовьется бронхиальная астма (БА) в более старшем возрасте [Henderson J. et. al., 2008]. У остальных эпизоды бронхиальной обструкции по истечению 6-летнего возраста не повторяются [Ильенкова Н. А., 2016, O. Savenije E. M. et. al., 2012].

В 90-е годы проведены широкомасштабные интернациональные исследования по изучению рецидивирующего бронхообструктивного синдрома (РСБО) у детей раннего и дошкольного возраста, с целью идентификации детей с повышенным риском реализации БА в школьном возрасте и дальнейшего изучения wheeze – фенотипов [Hallit S. et.al., 2018, Raedler D. et.al., 2014, Turner S. et.al., 2014].

Исследователями были определены некоторые предикторы РСБО у детей, но с учетом мультифакторности заболевания, лежащей в основе гетерогенности патогенетических механизмов формирования БА, значимость отдельных факторов и их комбинация, требуют дальнейшего изучения [Жаков Я.И., 2015, Grigg J. et.al., 2018].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время не существуют валидной модели прогнозирования, позволяющей значимо оценить достоверность прогноза заболевания. Исследование факторов риска персистирующего и транзиторного фенотипов бронхообструкции, показателей иммунитета и регуляторных цитокинов, характеризующих эти фенотипы, представляется важным и перспективным для понимания этиопатогенетических механизмов развития заболевания, прогноза исходов РСБО, новых подходов к терапии и профилактике различных фенотипов бронхообструкции у детей.

Цель исследования. Разработать прогностическую модель риска развития бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом и исходно низким индексом предрасположенности к астме – API с учетом верификации фенотипов бронхообструкции.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-anamnestические, лабораторные данные рецидивирующего бронхообструктивного синдрома у детей с исходно низким индексом предрасположенности к астме - API.
2. Верифицировать по результатам шестилетнего катанестического исследования фенотипы бронхообструкции на основании анализа клинико-anamnestических, иммунорегуляторных факторов и возрастной эволюции клинических симптомов у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом и исходно низким индексом предрасположенности к астме - API.
3. Оценить клинико-прогностическое значение факторов риска для транзиторного и персистирующего фенотипов бронхообструкции у детей.
4. Разработать прогностическую модель риска развития бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом и исходно низким индексом предрасположенности к астме - API.

Научная новизна исследования

На основании пролонгированного шестилетнего катанестического анализа у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом и низким индексом предрасположенности к астме – API верифицированы транзиторный и персистирующий фенотипы бронхообструкции с выделением частоты встречаемости, клинико-патогенетических особенностей и оценкой клинико-прогностического значения факторов риска.

Выявлены изменения иммунного статуса пациентов с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом и низ-

ким исходным индексом предрасположенности к астме – API, трансформирующегося в бронхиальную астму, которые представляют новый «портрет» этих детей.

Разработана новая прогностическая модель риска развития бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом и низким исходным индексом предрасположенности к астме – API, используя статистический метод логистического регрессионного анализа. Применение логистического регрессионного анализа позволило выявить факторы риска развития БА у детей с бронхообструктивным синдромом и исходно низким индексом API.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования, их анализ уточняют имеющиеся представления о патогенетических механизмах рецидивирования синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего и дошкольного возраста.

Комплексный анализ клинико-anamnestических данных, иммунологических и гематологических показателей позволит идентифицировать фенотипы бронхообструкции, прогнозировать течение и исход заболевания, персонифицировать профилактику бронхиальной астмы.

Определение концентрации IL-4 и IL-8 в сыворотке крови у детей с рецидивирующим синдромом бронхиальной обструкции может быть использовано в качестве дополнительных прогностических критериев риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста.

Основные положения, выносимые на защиту

Дети раннего и дошкольного возраста с рецидивирующим синдромом бронхиальной обструкции и исходно низким индексом предрасположенности к астме – API, отличаются по клинико-anamnestическим, иммунологическим, гематологическим критериям и особенностям цитокинового ответа. Достоверные различия позволяют на раннем этапе идентифицировать фенотипы бронхообструкции, прогнозировать исход заболевания.

Различия цитокинового ответа у детей с транзиторным и персистирующим фенотипами бронхообструкции у детей лежат в основе патогенетических механизмов формирования воспаления в дыхательных путях. У детей с персистирующим фенотипом иммунный ответ характеризуется экспрессией как противовоспалительных, так и провоспалительных цитокинов, принимающих участие в формировании воспалительных реакций. У детей с транзиторным фенотипом иммунный ответ более мягкий, отличается умеренной активностью изучаемых цитокинов.

Таким образом, биомаркеры (IL-4, IL-6, IL-8) отражающие дисбаланс врожденного и адаптивного иммунного ответа, позволяют идентифицировать детей с высоким риском реализации бронхиальной астмы, и персонализированно подойти к вопросам реабилитации.

Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России в рамках комплексной НИР кафедры поликлинической педиатрии с курсом семейной медицины ГОУ ВПО АГМА МЗ РФ «Прогнозирование и профилактика заболеваний у детей» (РК 339.01).

Методология и методы исследования

Для достижения цели и решения поставленных задач в исследовательской работе применяли смешанную методологию, включающую описательные и доказательные методы, с использованием сравнительного, логистического, статистического анализа и построения модели прогнозирования.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечена достаточным количественным и качественным

анализом результатов исследования, использование в анализе современных методов статистической обработки данных.

Результаты проведенных исследований внедрены в работу ГБУЗ АО «ОДКБ им.Н.Н.Силищевой», ГКУЗ АО «СДР «Капелька», используются в учебном процессе кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения исследовательской работы доложены на научно-практической конференции сотрудников АГМА и врачей Астраханской области «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2010 г.), Научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (Казань, 20-22 сентября 2011г.), XV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 14-17 февраля 2011г.), Научно-практической конференции с международным участием «Воронцовские чтения» (Санкт Петербург - 1-2 марта 2013 г.), Международной научной конференции (Москва, 2013 г.), Международной научно-практической конференции. Фундаментальные и прикладные науки сегодня (Москва, 25-26 июля 2013г.), Международной научно-практической конференции (Ижевск, 4 ноября 2016г.), Международной научно-практической конференции (Ижевск, 4 марта 2017г.), II Международной конференция Прикаспийских государств (Астрахань, 5-6 октября 2017 г.), Межрегиональной научно-практической конференции VII Апрельские чтения памяти профессора М. В. Пиккель (Архангельск, 3 апреля 2018 г.), III Международной конференция Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 3-5 октября 2018г.), Международная научно-практическая конференция «Теория и практика модернизации научной деятельности» (Тюмень, 04.12.2019 г.), заседании проблемной комиссии (протокол № 11 от 09.02.2012г.), Ученого совета педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 3 от 23.02.2012 г.).

Публикации

По результатам диссертации опубликована 21 научная работа, из них 5 - в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 151 странице текста. Работа включает следующие разделы: введение, литературный обзор, материалы и методы исследования, 3 главы собственных наблюдений, обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации. Список литературы включает 221 источник, из них 65 отечественных и 156 зарубежных. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 22 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа проводилась на кафедре пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (зав. кафедрой - д.м.н., профессор А.А. Джумагазиев) и ГБУЗ АО «ДГКБ №2» (главный врач - Н.И. Рожкова).

Дизайн работы предусматривал проведение открытого сравнительного проспективного контролируемого рандомизированного исследования в параллельных группах.

Предмет исследования: рецидивирующий бронхообструктивный синдром.

Объект исследования: 257 детей в возрасте от 1 года до 6 лет с рецидивирующим синдромом бронхиальной обструкции.

Исследование состояло из четырех этапов:

Первый этап исследования. Исследования проводились на основе собственных наблюдений и данных медицинской документации. Проводился анализ акушерского, гинекологического, аллергологического и наследственного анамнеза, особенностей течения неонатального периода. Оценивали анамнез заболевания, рассчитывали индекс предрасположенности к астме (API - Asthma Predictive Index), в модификации 2008г. Использовали клиничко-лабораторные, инструментальные мето-

ды исследования. Иммунологический метод включал исследование фагоцитарного звена иммунитета, определение Т- и В-лимфоцитов, уровня IgA, IgM, IgG, общего IgE и интерлейкинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8) в сыворотке крови с помощью коммерческих иммуноферментных наборов: «ИФА-IL-1 β », «ИФА-IL-4», «ИФА-IL-6», «ИФА-IL-8» (ООО «Цитокин»), Россия.

Критериями включения детей в клиническое наблюдение были: наличие патогномичных признаков бронхиальной обструкции у ребенка, указание в анамнезе на не менее 3-х эпизодов СБО в течение года, исходно низкий индекс предрасположенности к астме – API (в модификации 2008 г), информированное добровольное согласие на принятие участия в исследовании.

Критерии исключения: возраст старше 6 лет, признаки острой респираторной инфекции, очаговой инфильтрации легких, наличие подтвержденных лабораторно-инструментальными методами врожденных пороков развития челюстно-лицевой зоны, сердечно-сосудистой системы, легких и бронхов, трахеопищеводного свища, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, дисфагий обусловленных патологией центральной нервной системы и/или мышечной дисфункцией, бронхиальной астмы, бронхолегочной дисплазии, генетических дефектов, сопровождающихся первичной или вторичной дыхательной недостаточностью, гестационный возраст менее 37 недель. Указание в анамнезе на отсутствие острой респираторной инфекции в течение последних 4-х недель, менее 3-х эпизодов СБО в год. Высокий индекс предрасположенности к астме – API (в модификации 2008 г) на момент обследования.

Контрольная группа включала 32 здоровых ребенка в возрасте от 1 года до 6 лет, без эпизодов вирусной и бактериальной инфекции в течение последних 2 месяцев.

Проведен сравнительный анализ анамнестических и клинико-лабораторных характеристик, у детей, имеющих весь спектр необходимых клинико-лабораторных исследований (n = 101) и группы контроля (n = 32), с целью выявления предикторов рецидивирования СБО.

Распределение больных по возрастным группам было представлено следующим образом: дети до 3-х лет ($n = 51$; 50,5%), дошкольная группа (3-6 лет) – ($n = 50$; 49,5 %). Средний возраст $3,2 \pm 0,1$ год.

Второй этап исследования. С учетом данных шестилетнего катамнеза верифицировали следующие фенотипы бронхообструкции у детей основной группы: транзиторный фенотип СБО (Transient wheeze, Tw) – дети ($n = 39$), у которых не отмечалось рецидивов по истечению 6-ти лет наблюдения; персистирующий фенотип СБО (Persistent wheeze, Pw) – пациенты ($n = 44$) с повторяющимися эпизодами СБО в течение шестилетнего периода и трансформацией в БА, при условии верификации диагноза в стационарных условиях.

Из 101 пациента, принявших участие в исследование, под наблюдением остались 83 ребенка. Из основной группы были 18 детей по причине смены места жительства (переезд в другой город или страну), и/или отсутствия первичной медицинской документации, и/или отказе родителей. Средний возраст детей составил $8,9 \pm 0,1$.

Третий этап работы. Проведён сравнительный анализ анамнестических и клинико-лабораторных характеристик детей с транзиторным ($n=39$), персистирующим ($n=44$) фенотипами бронхообструкции и группой контроля ($n=32$).

Четвертый этап работы. Построение прогностической модели риска развития БА у детей с РСБО, используя бинарный логистический регрессионный анализ, включающий группы - Tw ($n = 39$) и Pw ($n = 44$).

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета «SPSS Statistics 17.0» for Windows фирмы SPSS Inc. & Microsoft Office Excel, 2007.

Описательная статистика количественных переменных представлена в виде $M \pm SE$ или $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое значение, (SE) – стандартная ошибка среднего, стандартное отклонение (SD), или в виде $Me (Q_1-Q_3)$, где Me – медиана, (Q_1-Q_3) – процентиля (нижний и верхний квартиль). Сравнение двух независимых выборок проводили с помощью критерия Манна-Уитни (U) с поправкой Бонферрони, для трех и

более использовали критерий Краскела–Уоллиса. Результаты рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$. Для построения модели логистической регрессии использовали методы «пошагового включения» и «исключения» факторов риска, используя 114 переменных. Анализировали относительный риск (RR), отношение шансов (OR) с расчетом для них 95%-го доверительного интервала (CI). Значимость переменных (факторов риска) оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона и F-критерия, а модели оценивалась с помощью коэффициентов множественной детерминации (R^2) и множественной корреляции (R). Рассчитывали для каждого фактора риска коэффициенты регрессии (b), оценивали значимость коэффициентов при помощи статистики Вальда, асимптотической значимости (sig) ($p \leq 0,05$) и величины экспоненты (exp.). Надежность инструмента прогнозирования оценивали с помощью критерия альфа Кронбаха. Валидность модели прогнозирования оценивали при помощи ROC-кривых, AUC (площадь под кривой) и калибровочных графиков.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализировали на первом этапе исследования биологические, антенатальные, интранатальные и постнатальные факторы в группе детей с РСБО ($n=101$) в сравнении с контролем ($n=32$). Анализ гемограмм, иммунологического статуса, уровня цитокинов не выявил достоверно значимых различий между группами сравнения за исключением значения IgE, так в группе детей РБ ($n=101$) уровень IgE составил $39,6 \pm 2,0$ МЕ/мл, в группе контроля ($n=32$) - $30,6 \pm 2,3$ МЕ/мл ($p=0,001$, Критерий Манна Уитни).

Наиболее значимыми предикторами в реализации РСБО со стороны матери были: неблагоприятное течение беременности, а именно: гестозы $\chi^2 = 4,560$, $p = 0,033$, количество беременностей в анамнезе 2 и более $\chi^2 = 16,793$, $p = 0,001$; со стороны ребенка: масса тела при рождении ниже 3000г $\chi^2 = 7,947$, $p = 0,005$.

Оценивая показатели иммунной системы у детей с РСБО, выявили наиболее значимые факторы риска РСБО характеризующиеся отклонением от нормальных референтных значе-

ний: снижение процента фагоцитоза (ПФ), $\chi^2 = 11,787$, $p = 0,001$, снижение НСТ теста спонтанного $\chi^2 = 3,935$, $p = 0,048$, характеризующего недостаточность фагоцитарного звена иммунитета, повышение В-лимфоцитов определенного у 35 (34,6%), $\chi^2 = 11,787$, $p = 0,001$, уровней IgG - 59 (58,4%), $\chi^2 = 36,242$, $p = 0,001$, IgM - 21 (20,8%), $\chi^2 = 4,520$, $p = 0,034$ и IL-6 - $\chi^2 = 7,894$, $p = 0,005$.

Таким образом, снижение ПФ, снижение НСТ теста спонтанного, повышение уровней В-клеток, IgG, IgM, IL-6, являются особенностью иммунного реагирования детей с РСБО и исходно низким индексом предрасположенности к астме –АРІ.

На второй этане из 101 пациента, принявших участие в исследование, под наблюдением остались 83 ребенка. Выбыли 18 детей, по причине смены места жительства (переезд в другой город или страну), и/или отсутствия первичной медицинской документации, и/или отказе родителей. Средний возраст детей составил $8,9 \pm 0,1$ лет.

При первичном скрининге, анализируя гематологические параметры определили, что среднее значение эозинофилов в периферической крови у детей с Рw было выше 4% и составило $4,7 \pm 0,8\%$, в отличие от детей с Тw, у которых средний уровень эозинофилов $3,4 \pm 0,5\%$. Уровень IgE у исследуемых детей был ниже порогового значения 100 МЕ/мл, однако у детей с Рw средний уровень IgE в сыворотке крови составил $51,4 \pm 3,3$ МЕ/мл ($p = 0,001$, критерий Краскера-Уоллеса), у детей с Тw практически не отличался от показателей контрольной группы ($31,6 \pm 1,8$ МЕ/мл и $30,6 \pm 2,3$ соответственно).

Сравнительный анализ исследуемых групп с группой контроля выявил достоверно значимые различия по уровню индекса фагоцитоза (ИФ), так у детей с Рw уровень ИФ был выше, чем в контроле и составил $17,5 \pm 1,1$ ($p = 0,019$), у детей с Тw $16,2 \pm 1,2$, $p = 0,002$ (критерий Манна – Уитни).

Изменения в иммунограмме у детей с РСБО характеризуются усилением функциональных особенностей фагоцитов путем активации кислородозависимых механизмов киллинга как у детей с Тw (НСТ – тест спонтанный $-45,2 \pm 5,5$ усл.ед. ($p = 0,003$, критерий Манна-Уитни), так и у детей с Рw $-45,4 \pm$

5,9 усл. ед. ($p=0,020$, критерий Манна-Уитни) в сравнении с контролем.

У детей анализируемых групп определены высокие резервные способности фагоцитов в сравнении с контролем, так показатель индуцированного теста с НСТ в группе детей с Tw в среднем составил $69,6 \pm 5,0$ усл.ед. ($p=0,040$), у детей с Pw – $77,9 \pm 5,2$ усл.ед., $p=0,009$ (Критерий Манна-Уитни).

Обращает на себя внимание, что выявленные с помощью рутинных методов диагностики изменения иммунологической реактивности у детей с персистирующим и транзиторным фенотипы бронхообструкции не имеют межгрупповых отличий, за исключением уровня IgE.

Уровень цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8) различался между анализируемыми группами. Значения IL-4, IL-6, IL-8 у детей с Pw выше в сравнении с контрольной группой: уровень IL-8 составил $10,1 \pm 1,6$ пг/мл ($p = 0,001$); уровень IL-6 $15,5 \pm 1,4$ пг/мл ($p = 0,001$); уровень IL-4 – $9,9 \pm 1,5$ ($p = 0,001$), в отличие от пациентов с Tw, у которых значимые различия определены только по уровню IL-6 – $11,7 \pm 1,4$ пг/мл ($p = 0,001$), а показатели IL-4 – $4,1 \pm 0,4$ пг/мл ($p = 0,772$), и IL-8 – $5,6 \pm 0,6$ пг/мл, $p = 0,295$ (критерий Манна-Уитни) практически не отличались от уровня этих цитокинов в контрольной группе.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что у детей с Pw статистически значимо повышаются концентрации как провоспалительных (IL-6, IL-8), так и противовоспалительных цитокинов (IL-4), в сравнении, как с группой контроля, так и с группой детей с Tw. Иммуный ответ у детей с Tw протекает без значимой экспрессии интерлейкинов IL-4 и IL-8.

Третий этап. При оценке факторов риска Pw выявлено, что проявления атопии у исследуемых детей, повышают вероятность реализации БА в 2,4 раза ($RR = 2,42 \pm 0,18$, 95% CI: 1,69 – 3,47), при этом наиболее значимыми проявлениями атопии у детей раннего возраста является пищевая ($RR = 1,72 \pm 0,15$, 95% CI: 1,29 – 2,29) и медикаментозная аллергии ($RR = 1,72 \pm 0,15$, 95% CI: 1,29 – 2,29). Не менее важным фактором для Pw является наследственная предрасположенность к атопии ($RR = 2,43 \pm$

0,18, 95%CI: 1,69 – 3,47), тогда как для Tw она достоверного значения не имеет (RR = 1,25 ± 0,16, 95%CI: 0,92 – 1,19). Изучая предикторы, исключили значимость атопии и наследственной предрасположенности к атопии у детей с Tw, также как Simon M.R. et al, 2008 в своей работе.

Анализируя гемограммы у детей с Pw выделили следующие предикторы: эозинофилия (RR = 1,54 ± 0,17, 95% CI: 1,10 – 2,16), лейкопения (RR = 2,54 ± 0,33, 95% CI: 1,33 – 4,84). У детей с Tw изучаемые факторы не несут такой информативности. Статистическая значимость предикторов представлена в таблице (Таблица 1).

Таблица 1 - Значимость факторов риска у детей с персистирующим и транзиторным фенотипами бронхообструкции

Фактор риска	Транзиторный фенотип и контрольная группа	Персистирующий фенотип и контрольная группа
Проявления атопии у обследованных детей		
Пищевая аллергия	0,378	0,021*
Медикаментозная аллергия	0,128	0,021*
Суммарный показатель атопии	0,079	0,001***
Отягощенный наследственный анамнез		
Атопия у родственников I и II линии родства	1,000	0,019*
Сопутствующая патология		
Риносинусит	0,008**	0,229
Аденоидит	0,008**	0,134
Количество беременностей в анамнезе у матери		
3 и более	0,809	0,012*
Анализ гемограмм		
Лейкопения	1,000	0,001***
Эозинофилия	0,392	0,034*
Цитокиновый профиль		
IL-1β >5 пг/мл	0,602	0,003**
IL-4 >10 пг/мл	0,392	0,034*
IL-6 > 5,9 пг/мл	0,030*	0,009**
IL-8 >10 пг/мл	0,189	0,008**
Анализ иммунограммы		
Повышение Ig G	0,001***	0,001***

Примечание: точный критерий Фишера (двусторонний) * p≤0,05; ** p≤0,005; *** p≤0,001.

Для обоих изучаемых фенотипов гипериммуноглобулинемия G значимый критерий; так повышение IgG в 3 раза повышает риск реализации Tw (RR = $3,1 \pm 0,26$, 95% CI: 1,87 – 5,20), для Pw относительный риск составил – RR = $2,8 \pm 0,23$, при 95% CI: 1,77 – 4,43.

При оценке цитокинового профиля выявлено, что у детей с Tw отмечается повышение уровня в сыворотке крови IL-6 (RR = $1,63 \pm 0,23$, 95% CI: 1,04 – 2,57). У малолетних с Pw установлено повышение всех изучаемых интерлейкинов: IL-1 β (RR = $1,92 \pm 0,24$, 95% CI: 1,19 – 3,09), IL-4 (RR = $1,54 \pm 0,17$, 95% CI: 1,10 – 2,16), IL-6 (RR = $1,73 \pm 0,22$, 95% CI: 1,11 – 2,67), IL-8 (RR = $2,08 \pm 0,373$, 95% CI: 1,0 – 4,31).

Таким образом, проведя поэтапный многовариантный статистический анализ, определили клинико-патогенетические особенности изучаемых фенотипов бронхообструкции. Так, у детей с Pw наиболее часто встречались такие факторы: любые проявления атопии у родственников I и II линии родства, указание в анамнезе на 3 и более беременностей у матери; любые проявления атопии у ребенка; гематологические показатели (эозинофилия и лейкопения); повышение в сыворотке крови уровня IL-4, IL-6 и IL-8; гипериммуноглобулинемия G. Характерными клинико-прогностическими факторами риска для Tw являются: сопутствующая патология верхних дыхательных путей (аденоидит, синусит); гипериммуноглобулинемия G; повышение в сыворотке крови уровня IL-6.

На четвертом этапе разработали прогностическую модель риска развития БА.

Используя регрессивный анализ, построили исходную модель прогнозирования. Оценили вклад каждого фактора риска в модель прогноза, рассчитали коэффициенты регрессии и константу (Таблица 2).

Коэффициент множественной корреляции ($R = 0,827$), модель прогнозирования способна корректно анализировать до 68,5% данных. Асимптотическая значимость F- критерия Фишера $<0,001$ исходной модели прогнозирования риска развития БА, свидетельствует о ее достоверности для всей генеральной сово-

купности в целом. Информативность модели оценивали при помощи ROC-кривой (AUC=0,908).

Таблица 2 - Факторы риска исходной модели прогнозирования риска развития бронхиальной астмы

Факторы риска	Критерий χ^2 Пирсона	Асимптотическая значимость (sig)	Коэффициенты регрессии (b)
IL-4 >10 пг/мл	7,705	0,006	-0,455
IL-8 >10 пг/мл	6,119	0,013	0,389
IgE>52 МЕ/мл	10,462	<0,001	0,507
Количество беременностей не менее 3	6,144	0,013	-0,233
Гестоз	6,122	0,013	-0,085
Лейкопения	33,668	<0,001	0,893
Масса при рождении ниже 3000 г	5,364	0,021	0,092
Проявления атопии у родственников I и II линии родства	7,705	0,006	0,447
IL-1 β >5 пг/мл	16,414	<0,001	0,055
Обобщенный показатель модели	55,005	<0,001	0,459

С целью интегрировать инструмент прогнозирования в практическую медицину, упорядочили коэффициенты регрессии путем умножения коэффициентов регрессии на коэффициенты 10 и 3. Для каждого фактора, включенного в исходную модель прогнозирования, БА определили баллы со значением «ноль», означающего отсутствие фактора у исследуемого, и значением от 1-3, если фактор присутствовал (Таблица 3).

Максимальное количество, которое можно получить при использовании инструмента прогнозирования – 20 баллов, при этом максимальная сумма значений коэффициентов составляет 98, что соответствует 95%-ой вероятности возникновения БА в течение последующих 6 лет.

Высокая надежность инструмента и внутренняя согласованность переменных оценена с помощью коэффициента альфа Кронбаха ($\alpha = 0,941$).

Далее построили репрезентативную прогностическую модель, затем «тестируемая» модель, в которой на последнем

шаге итерации остались 3 переменные (IL-8 >8,5 пг/мл, IL-4 >8,5 пг/мл, IgE>48,1 МЕ/мл).

Таблица 3 - Инструмент прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей

Предиктор	Результат	Балл	Коэффициент
IL-1 β >6,1 пг/мл	Да	1	1,7
	Нет	0	0
Гестоз	Да	1	2,6
	Нет	0	0
Масса тела ребенка при рождении ниже 3000 г	Да	1	2,9
	Нет	0	0
Кол-во беременностей не менее 3	Да	2	7,2
	Нет	0	0
IL-8 >8,5 пг/мл	Да	2	12,1
	Нет	0	0
Проявления атопии у родственников I и II линии родства (пищевая и медикаментозная аллергия, аллергический ринит)	Да	3	13,9
	Нет	0	0
IL-4 >8,4 пг/мл	Да	3	14,2
	Нет	0	0
IgE>48,1 МЕ/мл	Да	3	15,7
	Нет	0	0
Лейкопения	Да	4	27,7
	Нет	0	0
Всего:	Да	20	98

Примечание: 1. При сумме баллов менее 5 и сумме коэффициентов менее 20, прогноз риска развития бронхиальной астмы считается низким;

2. При сумме баллов до 10 и сумме коэффициентов более 20, прогноз риска развития бронхиальной астмы считается средним;

3. При сумме баллов более 10 и сумме коэффициентов более 45, прогноз риска развития бронхиальной астмы считается высоким.

Представленная модель позволяет адекватно прогнозировать до 80,7% исходов заболевания. По данным значения показателя R^2 Нэйджелкерка (Nagelkerke), 61,3 % дисперсии, описывается с помощью построенной модели прогнозирования.

Калибровка тестируемой модели проведена с помощью критерия согласия Хосмера – Лемешева (0,078> 0,05), принята гипотеза о согласованности модели.

Провели расчет коэффициентов регрессии для каждого предиктора и константы, определили их значимость (Таблица 4).

Таким образом, используя метод бинарной логистической регрессии, построили модель прогнозирования БА у детей с РСБО, включающей следующие предикторы (показатель IgE>52 МЕ/мл, уровень в сыворотке крови IL-8 >10 пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-4 >10 пг/мл).

Таблица 4 - Статистический анализ тестируемой модели прогнозирования риска развития бронхиальной астмы

Предикторы	Коэффициенты регрессии (b)	se	Критерий-Вальда	sig	exp (b)
1 IgE>52 МЕ/мл	-0,098	0,026	14,142	<0,001	0,906
2. IL-8 >10 пг/мл	-0,178	0,090	3,936	0,047	0,837
3. IL-4 >10 пг/мл	-0,210	0,099	4,460	0,035	0,811
Константа	5,761	1,308	19,406	<0,001	317,821

Анализ внутренней валидизации модели продемонстрировал прогностическую значимость и хорошую информативность (AUC=0,737). Провели тестирование модели на массиве количественных данных, полученных в исследовательской работе (Таблица 5).

Таблица 5 - Коэффициенты регрессии анализируемой модели прогнозирования риска развития бронхиальной астмы

Переменные	Коэффициенты регрессии (b)	(SE)	Критерий Вальда	Значимость (p)	Exp(b)	95% -й доверительный интервал для Exp (b)	
						Нижняя граница	Верхняя граница
IL- 8	0,178	0,090	3,936	0,047	1,195	1,002	1,426
IL-4	0,210	0,099	4,460	0,035	1,233	1,015	1,498
IgE	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	-	-

Информативность и достоверность полученных результатов интерпретировали с помощью ROC- кривой, AUC и калибровочного графика (рис.1-2).

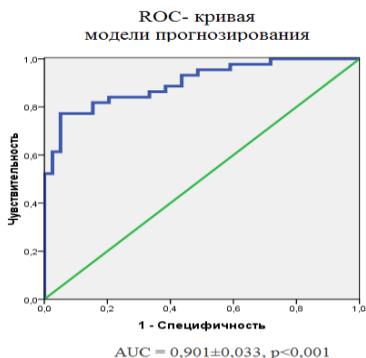


Рисунок 1 - ROC-кривая анализируемой модели прогнозирования риска развития бронхиальной астмы



Рисунок 2 - Калибровочный график анализируемой модели

Прогнозируемая вероятность формирования бронхиальной астмы у детей с РСБО представлена на основе фактически наблюдаемой частотой подтвержденного диагноза БА в группе Рw в течении 6-летнего периода. На графике (рис.2) прогнозируемая вероятность представлена в виде кривой, повторяющей линию аппроксимации.

Таким образом, с помощью регрессионного анализа построили статистически значимые модели, позволяющие с высокой вероятностью прогнозировать формирование БА в последующие возрастные периоды персонифицированно, и определили наиболее значимые клинико-иммунологические признаки.

С помощью «исходной» модели прогнозирования риска развития БА у детей с РСБО создали инструмент прогнозирования риска развития БА, используя подсчет баллов и коэффициентов.

Построение «тестируемой» модели показало значимые иммунологические критерии - маркеры Рw (IL-4 >8,4 пг/мл, IL-8 >8,5 пг/мл, IgE> 48,1 МЕ/мл), что позволяет использовать их для верификации фенотипа и прогнозирования исхода заболевания в БА в последующие возрастные периоды.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска, рецидивирующего бронхообструктивного синдрома у детей с исходно низким индексом предрасположенности к астме – API, являются: со стороны ребенка: масса при рождении ниже 3000г аллергические проявления у исследуемых детей; со стороны матери: неблагоприятное течение беременности, а именно гестоз, количество беременностей в анамнезе не менее 3; снижение процента фагоцитоза; снижение НСТ - теста спонтанного; повышение уровня В-клеток, IgG, IgM, IL-6.

2. Анализ клинико-анамнестических, иммунорегуляторных факторов, возрастной эволюции клинических симптомов показал гетерогенность бронхообструктивного синдрома у детей, позволил верифицировать транзиторный и персистирующий фенотипы бронхообструкции, определить их диагностические маркеры и клинико-патогенетические особенности.

3. Наиболее значимыми факторами риска развития персистирующего фенотипа бронхообструкции являются: проявления атопии, в том числе пищевая сенсibilизация и медикаментозная аллергия; наследственная предрасположенность к атопии по I и II линии родства; лейкопения, эозинофилия (более 4%); повышение уровней IgG, IL-1 β , IL-4, IL-6 и IL-8. Факторами риска развития транзиторного фенотипа бронхообструкции у детей являются: риносинусит, аденоидит, повышение уровня IgG и IL-6.

4. Прогностическая модель риска развития бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом и низким исходным прогностическим индексом – API представлена 9 предикторами (уровень в сыворотке крови IL-4 >8,4 пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-8 >8,5 пг/мл, лейкопения, гестоз, показатель IgE>48,1 МЕ/мл, количество беременностей не менее 3, эозинофилия (более 4%), масса при рождении ниже 3000г, проявления атопии у родственников по I и II линии родства). Для интеграции в практическую медицину модель прогноза представлена в виде инструмента прогнозирования риска развития БА. Для верификации персистирующего фенотипа бронхообструкции и прогноза высокого риска формирования БА

построили модель прогнозирования, включающую маркеры фенотипа - показатели сыворотки крови (IL-4 >8,4 пг/мл, IL-8 >8,5 пг/мл, IgE>48,1 МЕ/мл).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение цитокинов IL-4, IL-6 и IL-8 может быть использовано для фенотипирования рецидивирующего синдрома бронхиальной обструкции и прогноза высокого риска формирования БА.

2. У детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом врачам-педиатрам следует учитывать выявленные факторы риска и использовать в своей работе инструмент прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей.

3. При определении в сыворотке периферической крови концентрации IL-4 более 8,4 пг/мл, в сочетании с концентрацией IL-8 более 8,5 пг/мл, IgE более 48,1 МЕ/мл у детей в возрасте от 1 года до 6 лет, с рецидивирующим синдромом бронхиальной обструкции и исходно низким индексом предрасположенности к астме - API прогнозируют развитие бронхиальной астмы (патент на изобретение 2676477 РФ, МПК G01N33/4829, опублик.12.2018. Бюл. № 1).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Джумагазиев, А. А. Комплексная реабилитация часто болеющих детей с применением аппарата «Астер» / А. А. Джумагазиев, Е. Г. Гаджиева, Э. А. Хасьянов, Д. А. Безрукова, Н. Д. Савенкова // Труды Астраханской государственной медицинской академии «Актуальные вопросы современной медицины». Астрахань. – 2010. – Т. 41. — С. 91-92.

2. Безрукова, Д. А. Профилактика атопической патологии у детей в условиях сочетанного воздействия йодного дефицита и антропогенной нагрузки / Д. А. Безрукова, А. А. Джумагазиев, Н. Д. Савенкова, Н. В. Петрова, О. В. Усаева, Н. А. Жукова, Э. А. Хасьянов // Сборник материалов Научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии». Казань, 20-22 сентября 2011. — С. 11-12.

3. Безрукова, Д. А. Эффективность применения аппарата «Астер» у детей с атипической бронхиальной астмы / Д. А. Безрукова, А. А. Джумагазиев, Н. Д. Савенкова, Н. В. Петрова, Н. А. Жукова, Э. А. Хасьянов // Сборник материалов Научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии». Казань, 20-22 сентября 2011. — С. 11.

4. Безрукова, Д. А. Комплексная медицинская реабилитация детей с хроническими и рецидивирующими заболеваниями бронхолегочной системы с использованием аппарата «Астер» / Д. А. Безрукова, Н. Д. Савенкова А. Л. Зацарная // Сборник материалов Научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии». Казань, 20-22 сентября 2011. — С. 11.
5. Безрукова, Д. А. Структура заболеваемости детей в урбанизированной среде / Д. А. Безрукова, А. А. Джумагазиев., Н. Д. Савенкова, Н. В. Петрова // Сборник материалов XV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». Москва, 14-17 февраля 2011. — С. 69.
6. Безрукова Д. А. Динамика госпитализаций детей с болезнями органов дыхания / Д. А. Безрукова, Н. Д. Савенкова, Н. В. Петрова, Н. А. Степина // Сборник материалов XV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии». Москва 14-17 февраля 2011. — С. 68
7. Джумагазиев, А. А. Микрофлора верхних дыхательных путей у детей с рецидивирующим бронхитом / А. А. Джумагазиев, Н. Д. Савенкова, Д. А. Безрукова // Материалы Научно-практической конференции с международным участием «Воронцовские чтения» Санкт Петербург, 1-2 марта 2013г. — С. 52-53
8. Райский Д. В. Эпидемиологические особенности острых бронхитов у астраханских детей от 0 до 5 лет с 2002 по 2012г. / Д. В. Райский, А. А. Джумагазиев, О. И. Паньковская, Н. Д. Савенкова // Сборник наука и образование: инновационный аспект. Сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции. Часть 1. 31.07.2013. Москва. - С. 22-25.
9. Джумагазиев, А. А. Десятилетняя эпидемиология острых бронхитов у астраханских детей от 0 до 5 лет жизни / А. А. Джумагазиев., Д. В. Райский, О. И. Паньковская, Н. Д. Савенкова // Материалы международной научно-практической конференции. Фундаментальные и прикладные науки сегодня. 25-26 июля 2013г. Москва. - С. 53-59.
10. Джумагазиев, А. А. Эпидемиологические особенности острых пневмоний у астраханских детей первых четырех лет жизни / А. А. Джумагазиев., Д. В. Райский, О. И. Паньковская, Н. Д. Савенкова // Материалы международной научно-практической конференции. Фундаментальные и прикладные науки сегодня. 25-26 июля 2013г. Москва. - С. 49-52.
11. Савенкова, Н.Д. Рецидивирующий бронхит у детей: состояние проблемы / Н. Д. Савенкова, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова // Научно-практический медицинский журнал. **Астраханский медицинский журнал**. 2014. — Т. 9, №1. — С. 29-37.
12. Савенкова, Н.Д. Микрофлора верхних дыхательных путей у детей с рецидивирующим бронхитом / Н.Д. Савенкова // Новая наука: теоретический и практический взгляд. Часть 2. Международное научное периодическое издание по итогам Международной научно-практической конференции (г. Ижевск, 4 ноября 2016г). Стерлитамак: АМИ, 2016. — № 11(2). — С. 26-27.
13. Савенкова, Н. Д. Прогнозирование риска возникновения рецидивирующего бронхита у детей, проживающих в условиях воздействия экологических факторов / Н.Д. Савенкова // Новая наука: теоретический и практический взгляд. Международное научное периодическое издание по итогам Международной научно-практической конференции (г. Ижевск., 4 марта 2017г.). Стерлитамак: АМИ, 2017. — №3(1). — С.11-13.
14. Савенкова, Н. Д. Прогнозирование риска развития рецидивирующего бронхита у детей / Н. Д. Савенкова, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, Д. В. Райский // Актуальные вопросы современной медицины: мат-лы II Международной конференции Прикаспийских государств (г. Астрахань, 5–6 октября 2017 г.) / под ред. О. А. Башкиной, О. В. Рубальского. – Астрахань: Астраханский государственный медицинский университет, 2017. – С. 146–148.

15. Савенкова, Н. Д. Использование аппарата неинвазивного микроволнового воздействия в реабилитации детей с рецидивирующим бронхитом / Н. Д. Савенкова, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, Д. В. Райский // *Экология человека*. Архангельск. 2017. — № 12. — С.53-59.
16. Савенкова, Н.Д., Прогнозирование риска развития рецидивирующего бронхита у детей / Н. Д. Савенкова, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, Д. В. Райский, М. В. Богданьянц // Апрельские чтения: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти проф. Пиккель М.В. 3-4 апреля 2018, Архангельск. — С. 191-197.
17. Савенкова, Н. Д. Прогнозирование риска развития бронхиальной астмы у детей раннего и младшего дошкольного возраста с рецидивирующим синдромом бронхиальной обструкции / Н. Д. Савенкова, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова // III Международная конференция Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» 3-5 октября 2018г. г. Астрахань. — С 153 – 155.
18. Савенкова, Н. Д. Пат. 2676477 Рос. Федерация, МПК G01N33/48 Способ прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей / Н. Д. Савенкова, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, О. В. Рубальский, С. А. Голубкина, заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. - № 2018124076; заявл. 02.07.2018; опубл. 29.12.2018. Бюл. № 1.
19. Савенкова, Н. Д. Маркеры транзитного и персистирующего фенотипов синдрома бронхиальной обструкции у детей» / Н. Д. Савенковой, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, Д. В. Райский // *Доктор.Ру*. 2019. — № 5 (160). — С. 11-14.
20. Савенкова, Н. Д. Клинико-прогностическое значение фенотипов бронхообструктивного синдрома для развития бронхиальной астмы у детей / Н. Д. Савенковой, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова // Научно-практический медицинский журнал. **Астраханский медицинский журнал**. 2019. — №2. — С. 51-59.
21. Савенкова Н.Д. Прогноз риска развития бронхиальной астмы у детей с бронхообструктивным синдромом / Н.Д.Савенкова, А.А. Джумагазиев, Д.А.Безрукова // Сборник статей Международной научно-практической конференции «Теория и практика модернизации научной деятельности» (Тюмень, 04.12.2019 г.). – Уфа: Аэтерна, 2019. – С. 191-197.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БА	Бронхиальная астма
ПФ	Процент фагоцитоза
ИФ	Индекс фагоцитоза
РБ	Рецидивирующий бронхит
РСБО	Рецидивирующий синдром бронхиальной обструкции
Ig A, E, G, M	Имуноглобулины А, Е, G, М
API (Asthma Predictive Index)	Индекс предрасположенности к астме
AUC (area under the curve)	Площадь под кривой рабочих характеристик модели прогнозирования
IL (Interleukin) 1β, 4, 6, 8	Интерлейкины 1β, 4, 6, 8
Pw (Persistent wheeze)	Персистирующий фенотип бронхообструкции
ROC (receiver operating characteristic)	Кривая рабочих характеристик модели прогнозирования
Tw (Transient wheeze)	Транзитный фенотип бронхообструкции
95 % CI (confidence interval)	95% -й доверительный интервал

САВЕНКОВА НАТАЛЬЯ ДМИТРИЕВНА

**ПРОГНОЗ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
У ДЕТЕЙ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ**

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать
Тираж 100 экз. Заказ №

Издательство ФГБОУ ВО «Астраханский государственный
медицинский университет» Минздрава России
414000, г.Астрахань, ул. Бакинская, 121