

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Сависько А.А., Батюшин М.М., Лебеденко А.А., Семерник О.Е.

ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»,

Ростов-на-Дону, e-mail: leb.rost@rambler.ru

В рамках популяционно-генетического исследования было обследовано 147 семей с детьми, страдающими бронхиальной астмой. Для статистической обработки результатов исследования использованы методы корреляционного и регрессионного анализа, а также специального популяционно-генетического анализа; для построения моделей прогнозирования – двухфакторный и многофакторный регрессионный анализ с построением уравнений регрессии. В результате анализа были получены уравнения регрессии для прогнозирования генотипических значений утренней и вечерней ПСВ, а также варибельности ПСВ. Они могут быть использованы при медико-генетическом консультировании, а также проведении популяционных скрининговых программ, направленных на прогнозирование риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, прогнозирование

FORECASTING OF RISK OF DEVELOPMENT OF THE UNCONTROLLABLE CURRENT OF THE BRONCHIAL ASTHMA AT CHILDREN

Savisko A., Batyushin M., Lebedenko A., Semernik O.

Rostov State Medical University, Rostov-Don, e-mail: leb.rost@rambler.ru

As part of the population-genetic studies have been examined 147 families with children suffering from bronchial asthma. For statistical processing of results of research methods, were used correlation and regression analysis, as well as special population-genetic analysis to build predictive models in two – and multivariate regression analysis with the construction of regression equations. As a result of the analysis were obtained by the regression equation for predicting the genotypic values of morning and evening PEF, and PEF variability. They can be used for medical and genetic counseling, as well as population screening programs aimed at predicting the risk of uncontrolled development of bronchial asthma in children.

Keywords: bronchial asthma, prognosis

Бронхиальная астма (БА) – это мультифакторное заболевание, формируемое совокупностью генетических и средовых факторов [6]. Большое значение в качестве фактора, предрасполагающего к развитию БА, имеет неблагоприятная наследственность по atopическим заболеваниям. При этом во всех существующих моделях прогнозирования фактор наследственной отягощенности имеет качественную характеристику, не позволяющую объективно оценить вклад наследственности в прогнозирование развития atopического заболевания у ребенка. Поэтому поиск критериев количественной оценки влияния наследственной предрасположенности позволит модернизировать и дополнить модели прогнозирования, повысить точность и достоверность прогноза. Наиболее информативными для выявления факторов риска развития неконтролируемого течения БА являются популяционные и семейные исследования, которые наряду с молекулярно-генетическим анализом получили широкое распространение в последнее десятилетие. Нами была предложена методика оценки генотипических значений параметров ды-

хательной функции ребенка на основании фенотипических показателей его родителей. Данная модель прогнозирования имеет преимущества перед существующими методами оценки наследственной предрасположенности [6], поскольку позволяет количественно оценить генотипический риск развития неконтролируемого течения БА.

Целью исследования явилось формирование системы прогнозирования риска развития неконтролируемого течения БА, направленное на повышение точности прогноза и оптимизацию противовоспалительной терапии за счет привлечения данных о генетической детерминации показателей функции внешнего дыхания у детей.

Материалы и методы исследования

В рамках популяционно-генетического исследования нами были обследованы 147 детей в возрасте от 8 до 15 лет с установленным диагнозом БА, а также 294 их кровных родственника 1-й степени родства. Средний возраст больных составлял $12,9 \pm 3,1$ лет. В группе обследованных преобладали мальчики – 96 человек (65,3%), девочек было – 51 (34,7%).

Комплекс обследований включал в себя опрос и изучение данных медицинской документации, анализ антропометрических данных, а также пиковой скоро-

сти выдоха (ПСВ) утром, ПСВ вечером и вариабельности ПСВ. Анализировались такие факторы риска, как наличие сопутствующих аллергических заболеваний (аллергический ринит, атопический дерматит, крапивница, пищевая и лекарственная аллергия), частота ОРИ, отягощенная по атопии наследственность по материнской и отцовской линии, наличие животных в доме, курение и экологическое неблагополучие жилища.

Статистическая обработка проводилась с помощью набора прикладных программ «MicrosoftOffice 2000Pro» forWindows OSR 2 на ЭВМ PC Intel Pentium-166 (MicrosoftOffice 97 Professional, 1997). Также для статистического анализа применялась компьютерная программа «STATISTICA 6.0». Анализ включал в себя определение средних арифметических величин, коэффициентов корреляции. В исследовании был использован однофакторный и множественный линейный регрессионный анализ, а также логистический регрессионный анализ [7]. Достоверность различий между группами по среднеарифметическим величинам, а также достоверность коэффициента корреляции определялась по критерию Стьюдента – *t*. Достоверным считался результат при *t* > 2, при котором *p* < 0,05. Достоверность коэффициента регрессии определялась по критерию *F*. Достоверным считался результат при *p* < 0,05 [3,4]. Определение генотипических значений признаков осуществлялось по определенному алгоритму. Сначала определялся коэффициент наследуемости (*h*²) корреляционным методом путём удвоения коэффициента корреляции по изучаемому признаку в паре родитель-потомок [1]:

$$h^2 = 2 \cdot r_{p-n}$$

где *r*_{*p-n*} – коэффициент корреляции в группе родитель – потомок.

Для большинства изученных в работе признаков

Таблица 1

Коэффициенты наследуемости для показателей, оказывающих влияние на течение бронхиальной астмы

Показатель	<i>h</i> ²
ПСВ утром	0,37
ПСВ вечером	0,61
Вариабельность ПСВ	0,55
ИН 1	0,22
ИН2/ИН1	0,18
ИМТ	0,78
Площадь поверхности тела	0,36
Окружность грудной клетки	0,61

*h*² были нами ранее рассчитаны (табл. 1).

Расчёт генотипических значений признаков проводился с помощью математических моделей прогнозирования. Эти модели позволяют рассчитать генотипические уровни факторов риска пробанда по данным фенотипических уровней факторов риска его кровных родственников [2]. В основу моделей положены уравнения регрессии генотипического отклонения пробанда на фенотипические отклонения его родственников и собственное фенотипическое отклонение [1]. Фенотипическое отклонение от среднепопуляционной величины признака (М) у обследованного (О) определяется по формуле:

$$X_O = \Phi_O - M,$$

где *X*_О – фенотипическое отклонение; Φ_O – фенотипическая величина признака у обследованного О; *M* – среднепопуляционная величина признака.

Генотипическое отклонение от среднепопуляционной величины признака (М) у обследованного (О) определяется по формуле:

$$X_1 = \Gamma_O - M, \quad (A)$$

где *X*₁ – генотипическое отклонение; Γ_O – генотипическая величина признака у обследованного О; *M* – среднепопуляционная величина признака.

Таким образом определить Γ_O можно, преобразовав формулу (А):

$$\Gamma_O = X_1 + M.$$

Известно 59 комбинаций расчёта *X*₁, охватывающих большинство вариантов семейного генеалогического анализа. Данные комбинации оценок являются классическими и доказали свою биологическую значимость в селекционных исследованиях, методы их расчёта, а также данные об эффективности различных комбинаций освещены в научной литературе [1, 2].

В исследовании нами использована комбинация расчёта *X*₁ на основании собственных данных, данных отца и матери (*P* + *O* + *M*):

$$X_1 = \frac{h^2 \cdot (2 - h^2) \cdot X_P + h^2 \cdot (1 - h^2) \cdot X_O + h^2 \cdot (1 - h^2) \cdot X_M}{2 - h^4},$$

где *h*² – коэффициент наследуемости изучаемого признака, *X*_{*p*}, *X*_О и *X*_{*M*} – фенотипические отклонения признака от среднепопуляционной величины у пробанда, его отца и матери.

Нами оценивались генотипические значения таких параметров, как ПСВ утром и вечером, а также вариабельность ПСВ.

Для построения моделей прогнозирования использован двухфакторный анализ с построением уравнений регрессии.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе факторов риска было отмечено, что сопутствующие аллергические заболевания отмечались у 101 человека, {атопический дерматит – у 41 человека (27,9%), аллергический ринит – 101(68,7%), крапивница – 18 (12,2%), пищевая аллергия – 42 (28,6), лекарственная аллергия – 16 (10,9%)}. Наличие отягощенного атопического анамнеза наблюдалось у 111 детей, (75,5%). Такой фактор риска, как табакокурение присутствует в 56 (38,1%) семьях.

При анализе данных пикфлоуметрии было установлено, что ПСВ утром составила в среднем 92,7 ± 3,1%, ПСВ вечером – 91,3 ± 5,1%, а вариабельность ПСВ – 8,18 ± 3,5%.

В ходе популяционно-генетического исследования было выявлено 103 ребенка с неконтролируемым течением бронхиальной астмы и 47 детей с контролируемым. С целью оценки степени влияния генотипической составляющей факторов ри-

ска на течение бронхиальной астмы применялся логистический регрессионный анализ. По данным Ребровой О.Ю. [4], логит-преобразование позволяет вместо значений признака (P), определенных на интервале $[0; 1]$ перейти к интервалу $[-\infty; +\infty]$. Вследствие этого возрастает чувствительность данной функции к изменению прогностического признака.

В ходе анализа были построены уравнения логистической регрессии, с помощью которых представляется возможным определить логит-преобразование признака (вероятности неконтролируемого течения бронхиальной астмы):

$$-\ln(P) = \ln [P/(1 - P)],$$

где P – признак.

При анализе влияния фактора риска на риск развития неконтролируемого течения заболевания была выявлена статистическая

$$BA = \exp(36,12 - 0,38x)/[1 + \exp(36,12 - 0,38x)],$$

где x – Гп ПСВ утром, ($p < 0,00001$).

$$BA = \exp(13,88 - 0,14x)/[1 + \exp(13,88 - 0,14x)],$$

где x – Гп ПСВ вечером, ($p < 0,00001$).

$$BA = \exp(3,17 - 0,57x)/[1 + \exp(3,17 - 0,57x)],$$

где x – Гп варибельности ПСВ, ($p < 0,00001$)

Уравнения логистической регрессии дают возможность количественно определять возможный риск развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы при известной величине фактора риска, который в нашем случае колеблется от 0 до 100%.

При проведении корреляционного анализа также была выявлена достоверная зависимость между течением бронхиальной астмы и такими показателями, как ПСВ ребенка вечером, утром и варибельностью ПСВ (табл. 3).

Таблица 3

Коэффициенты корреляции фенотипических показателей, используемых для прогнозирования течения бронхиальной астмы

Показатели	R	P
ПСВ ребенка утром, %	0,46	< 0,001
ПСВ ребенка вечером, %	0,32	< 0,001
Варибельность ПСВ, %	-0,57	< 0,001
ИН1, ед.	-0,02	> 0,05
ИН2/ИН1, ед.	0,13	> 0,05

достоверность ($p < 0,001$) в отношении Гп ПСВ утром, Гп ПСВ вечером и Гп варибельности ПСВ (табл. 2).

Таблица 2

Коэффициенты корреляции генотипических показателей, используемых для прогнозирования течения бронхиальной астмы

Показатели, %	R	P
Гп ПСВ утром	0,44	< 0,001
Гп ПСВ вечером	0,31	< 0,001
Гп варибельности ПСВ	-0,60	< 0,001

Для полученных показателей были разработаны уравнения логистической регрессии:

Вероятность неконтролируемого течения

Вероятность неконтролируемого течения

Вероятность неконтролируемого течения

Так, между значениями утренней ПСВ ребенка и контролируемым течением заболевания выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,46$, $p < 0,001$). Такой же силы и направленности существует взаимосвязь между вечерней ПСВ и течением болезни ($r = 0,32$, $p < 0,001$). Обратная корреляционная зависимость подтверждена для значений варибельности ПСВ ($r = -0,57$, $p < 0,001$). Полученные результаты подтверждают важную роль ежедневного мониторинга ПСВ как инструмента оценки стабильности состояния пациента с бронхиальной астмой.

Учитывая известный факт о том, что у многих пациентов обострение заболевания чаще отмечается в ночное время, нами была проверена возможность привлечения в качестве фактора риска одних из наиболее значимых показателей оценки вегетативного статуса и вегетативной реактивности – индекса напряжения миокарда (ИН1 и ИН2/ИН1). Однако полученные результаты не выявили достоверной корреляционной зависимости между этими показателями и течением заболевания (см. табл. 3). Таким образом, из полученных результатов следует, что использовать эти показатели в качестве оценки возможного риска неконт-

тролируемого течения заболевания нецелесообразно.

Для показателей (утренняя и вечерняя ПСВ, вариабельность ПСВ) с достоверными значениями корреляционной зависимо-

сти с течением бронхиальной астмы были построены уравнения логистической регрессии:

Вероятность неконтролируемого течения

$$BA = \exp(-16,04 + 0,18x)/(1 + \exp(-16,04+0,18x)),$$

где x – ПСВ ребенка утром, ($p < 0,0001$).

Вероятность неконтролируемого течения

$$BA = \exp(-9,25 + 0,09x)/(1 + \exp(-9,25 + 0,09x)),$$

где x – ПСВ ребенка вечером, ($p < 0,0001$).

Вероятность неконтролируемого течения

$$BA = \exp(1,73 - 30,48x)/(1 + \exp(1,73 - 30,48 x)),$$

где x – вариабельность ПСВ ребенка, ($p < 0,0001$)

Формулы расчета величин риска позволяют определить риск возможного развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы, выраженный в процентах, при помощи как генотипических факторов риска, так и фенотипических данных.

Заключение. Популяционно-генетический и генеалогический анализ позволили нам выработать критерии количественной оценки наследственной отягощенности по риску развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы, которые выражаются генотипическими значениями ПСВ утром, ПСВ вечером, вариабельности ПСВ. Эти критерии в профилактической пульмонологии (аллергологии) позволят усовершенствовать программы прогнозирования неконтролируемого течения бронхиальной астмы. Соотношение наследственного и средового фактора является основным в разработке новой стратегии профилактики и лечения БА.

Разработанная методика оценки риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы может быть использована в качестве дополнения к существующей системе прогнозирования и направлена на оптимизацию её функционирования.

Список литературы

1. Лепер П.Р., Никоро З.С. Генетико-математические основы оценки племенных качеств животных. – Новосибирск: Наука, 1966. – 140 с.
2. Медико-генетическое прогнозирование в кардиологии / Н.В. Михайлов, Д.В. Сафонов, С.В. Шлык, В.П. Терентьев. – Ростов-на-Дону: РостГМУ, 1996. – 67 с.
3. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине / пер. с англ. В.П. Леонова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.
5. Терентьев В.П., Батюшин М.М., Михайлов Н.В. Медико-генетическое прогнозирование и первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. – Ростов-на-Д: РГМУ, 1999. – 29 с.
6. Генетика бронхиальной астмы / М.Б. Фрейдин, Л.М. Огородова, А.Н. Цой, Н.Г. Бердникова. – М.: Атмосфера, 2010. – 78 с.
7. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб.: ВМедА., 2002. – 266 с.

Рецензенты:

Соколов О.Ю., д.м.н, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону;

Тараканов А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой скорой и неотложной помощи ФПК и ППС ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Росздрава, г. Ростов-на-Дону.