

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.233-007.272-037-053.3:616.248

*Е.В. Давиденко**Харьковский национальный медицинский университет,
КУОЗ «Областная детская клиническая больница № 1», г. Харьков***РИСК РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА
С ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ**

Разработан способ прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста с острым обструктивным бронхитом, перенёсших гипоксическо-ишемическое поражение ЦНС в перинатальном периоде. При прогнозировании учитываются количество обострений на первом году жизни, длительность обструкции, наличие атопии, гестозы беременной, наследственность по бронхиальной астме, наличие неврологических синдромов, эозинофилия, количество нейтрофилов в крови.

Ключевые слова: *острый обструктивный бронхит, ЦНС, грудной возраст, прогнозирование.*

Проблема бронхиальной астмы (БА) в педиатрии сохраняет исключительную актуальность, что обусловлено прежде всего распространённостью заболевания. По данным программы ISAAC, в мире от 2,5 до 20 % детского населения страдает БА. В Украине распространённость БА, по данным официальной статистики, в 2012 г. составляла 5,61 на 1000 детей, что примерно в 10 раз ниже показателей других Европейских стран и свидетельствует о недостаточной выявляемости в нашей стране указанного заболевания [1, 2].

Следующий аспект актуальности касается несвоевременной диагностики БА именно в раннем детском возрасте. В этом возрастном периоде, с одной стороны, часто возникают рецидивы обструктивного синдрома различной этиологии на фоне анатомической узости дыхательных путей, с другой – у детей раннего возраста невозможно выполнить инструментальные исследования функции внешнего дыхания, имеются сложности при

проведении стандартных параклинических исследований (сбор мокроты, забор крови), существуют объективные сложности при оценке анамнеза ввиду непродолжительности заболевания. Так, по данным ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (г. Киев) между дебютом БА и установлением диагноза в 45,0 % случаев проходит от 5 до 7 лет [3].

БА существенно снижает качество жизни больного и его семьи, является частой причиной инвалидности в детском возрасте. В 2012 г. 3 462 ребенка в Украине отнесены к категории детей-инвалидов по БА [4].

Предложены различные прогностические индексы для ранней диагностики и прогнозирования развития БА [5]. Наиболее распространённый среди них – «Asthma Predictive Index», учитывающий «большие» (наличие атопического дерматита у ребёнка, БА у родителей) и «малые» (аллергический ринит, эозинофилия, наличие wheezing вне эпизодов

© Е.В. Давиденко, 2013

ОРВИ) факторы риска развития БА. Но проблема требует дальнейшей разработки ввиду мультифакторности заболевания и наличия различных фенотипов БА в детском возрасте [6].

Особое место в развитии БА у детей грудного возраста занимают нейрорефлекторные механизмы, основой которых являются дисфункции вегетативной нервной системы, обуславливающие спазм бронхов, вазодилатацию, нарушение бронхоцилиарного клиренса, что сопровождается развитием пастозности, отёков, гиперпродукции густого секрета, гастроэзофагеального рефлюкса, и которые являются провоцирующими факторами в формировании гиперреактивности бронхов и рецидивирования обструктивного синдрома [2, 4]. Наиболее частой причиной дисфункции нервной системы у детей раннего возраста являются гипоксически-ишемические поражения ЦНС вследствие перенесённой перинатальной гипоксии и асфиксии. Изучению механизмов развития фенотипа БА с преобладанием нейрорефлекторных механизмов посвящён ряд исследований, однако прогностические индексы с учётом этого важного патогенетического параметра отсутствуют. В связи со сказанным целью работы явилась разработка способа прогнозирования риска возникновения БА у детей грудного возраста с перинатальным поражением ЦНС.

Материал и методы. Работа выполнена в отделении детей младшего возраста КУОЗ «Областная детская клиническая больница № 1» (г. Харьков). Под наблюдением в 2004–2009 гг. находился 71 ребёнок в возрасте от 29 дней до одного года с острым обструктивным бронхитом. Верификация диагноза проводилась в соответствии с приказом МОЗ Украины № 18 от 13.01.2005 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія». Сопутствующим диагнозом у всех детей было гипоксически-ишемическое поражение ЦНС в перинатальном периоде. Трактовка неврологической патологии проводилась совместно с невропатологом, все дети были консультированы в периоде реконвалесценции бронхита для интерпретации выявленных неврологических нарушений. Верификация патологии проводилась в соответ-

ствии с «Классификацией поражений нервной системы у детей и подростков» [7]. Помимо определения синдрома поражения ЦНС проводилась оценка психомоторного развития ребёнка согласно Приказу МОЗ Украины № 149 от 20.03.2008 «Про затвердження клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років». Оценка катамнеза детей проводилась в 2011–2012 гг. Было установлено, что у 20 детей (28,1 % наблюдений) к трёхлетнему возрасту развилась БА.

Для построения модели прогнозирования БА был использован современный метод интеллектуального анализа данных – метод «нечёткой логики». Нечёткая логика позволяет представить процессы принятия решений и оценки ситуаций человеком, способным рассуждать приблизительно, в некоторой алгоритмической форме [8].

Таким образом, нечёткий логический вывод – это аппроксимация зависимости «вход–выход» на основе лингвистических высказываний <Если..., то> и логических операций над нечёткими множествами. Типовая структура системы нечёткого вывода выполнена Ю.Г. Антипкиным с соавт. [1].

Система нечёткого вывода содержит такие модули:

- фаззификатор, преобразующий массив исследованных показателей (x) в массив нечётких множеств x' , необходимых для нечёткого вывода;
- нечёткая база знаний, содержащая информацию о зависимости в виде лингвистических правил <Если..., то>;
- функции принадлежности, используемые для представления лингвистических термов в виде нечётких множеств;
- машина нечёткого логического вывода, которая на основе правил базы знаний определяет значение выходной переменной в виде нечёткого множества y' , соответствующего нечётким значениям входных переменных (x');
- дефаззификатор, преобразующий выходное нечёткое множество y' в чёткое число y .

Нечёткой базой знаний называется совокупность нечётких правил <Если..., то>, задающих взаимосвязь между входами и выходами исследуемого объекта. Нечёткую базу знаний описывает специалист на основе личного опыта или знаний, полученных иными способами.

На практике широкое применение получил алгоритм нечётких c -средних [2]. Для его реализации необходимо предварительно знать приблизительное количество кластеров, которое при дальнейшей обработке данных может уточняться.

Чтобы иметь возможность сравнивать разнородные данные, их значения должны быть приведены к единому масштабу, кроме того, полезно провести дополнительную предобработку данных, выравнивающую распределение значений. Нормировкой каждой переменной на диапазон её разброса обеспечивается единство масштаба данных, при этом надёжнее ориентироваться не на экстремальные значения максимума или минимума переменной, а на типичные, то есть статистические, характеристики данных, такие как среднее и дисперсия. Все использованные для кластеризации и построения моделей данные нормировались с помощью формулы

$$\tilde{x}_i = \frac{x_i - \bar{x}}{\sigma},$$

где \tilde{x}_i – нормированное значение показателя; \bar{x} – среднее значение показателя; σ – его дисперсия.

Для синтеза нечётких правил на основании результатов кластеризации центру каждого кластера $V_i = (x_i, y_i)$, $i = \overline{1, c}$ ставится в соответствие одно нечёткое правило [3, 4] вида: если $x = \tilde{x}_i$, то $y = y_i$, где нечёткие термы \tilde{x}_i – "около \tilde{x}_i ", \tilde{y}_i – "около \tilde{y}_i ". Функции принадлежности этих нечётких термов задаются гауссовой кривой.

Координаты максимумов функций принадлежности принимаются равными центрам нечётких кластеров. Поиск оптимальных параметров функций принадлежности проводится по методу наименьших квадратов.

Нечёткий классификатор реализуется на основе системы нечёткого вывода Мамдани [1]. В соответствии с номером кластера ставятся термы выходной переменной.

Таким образом, методика построения модели прогноза течения обструктивного бронхита у детей состояла из шагов, представленных на рисунке. Полученная нечёткая модель прогноза использовалась для определения группы, в которую следует отнести нового пациента. Это происходило по пред-

ставленному на рисунке алгоритму, в котором шаги 1 и 6 пропускаялись.

Для построения модели, позволяющей классифицировать каждого нового пациента в соответствующую группу, использован пакет программ MATLAB [8]. Для решения задачи нечёткой кластеризации на основе алгоритма нечётких c -средних был использован набор программ Fuzzy Clustering and Data Analysis Toolbox пакета MATLAB. Статистический анализ полученных результатов и построение модели проводилось совместно с сотрудниками кафедры клинической информатики и информационных технологий в управлении здравоохранения ХМАПО.

Результаты. При использовании описанного подхода получают логические уравнения, позволяющие классифицировать каждого нового пациента в соответствующий кластер, что, в свою очередь, позволяет прогнозировать развитие БА. Однако для практического применения эти уравнения мало пригодны, поскольку для прогнозирования врач должен уметь работать в пакете программ MATLAB. Выходом из этой ситуации явилась возможность использования для определения кластера, к которому относится пациент, уравнений регрессии [9]. Сочетание возможностей нечёткой логики, использованной для разделения детей основной группы на кластеры, и определения наборов информативных показателей, с помощью которых это разделение осуществляется с ошибкой не более 8 %, и регрессионного анализа позволило получить простые уравнения и путём арифметических вычислений определить номер кластера, к которому относится новый пациент. Для статистической обработки данных был использован метод анализа альтернативных признаков [10], методы оценки различий между частотами появления признака в отдельных сериях наблюдений [9].

Статистическая обработка полученных данных позволила разработать математическую модель прогнозирования БА на основе балльной системы [10].

При прогнозировании учитывалось количество обострений острого обструктивного бронхита в течение первого года жизни, длительность обструкции, наличие атопии, гестозы беременной, наследственность по БА, неврологические нарушения.



Алгоритм построения модели прогноза с использованием нечётких логик

Установлено, что у 52,1 % детей отмечено до двух обострений в год, у 38,1 % – до трёх и у 9,9 % – четыре и более. Длительность обострений 5–6 дней наблюдалась у 56,4 % детей, 7–8 дней – у 32,4 %, 9 дней обострение длилось у 12,7 % пациентов. Гестозы отмечались у 56,4 % беременных женщин. Проявления

атопического дерматита отмечены у 22,5 % детей, отягощённая наследственность по БА – у 29,6 %, неврологические нарушения в виде синдрома двигательных нарушений – у 60,6 % детей; синдром вегетовисцеральных дисфункций диагностирован у 42,3 %, гидроцефальный синдром – у 18,3 %, судорожный

синдром – у 14,0 %, задержка темпов психомоторного розвитку – у 9,8 % дітей. Сочетание двух и более синдромов наблюдалось у 38,0 % детей.

Все эти показатели оценивались определённым количеством баллов:

- количество обострений на первом году жизни – каждое обострение 1 балл (X1),
- длительность обструкции – каждый день 1 балл (X2),
- наличие атопии – 1 балл (X3),
- гестозы – 1 балл (X4),
- наследственность по БА – 1 балл (X5);
- неврологические нарушения:
- двигательные – 1 балл (X6),
- вегетовисцеральные – 1 балл (X7),
- гидроцефалия – 1 балл (X8),
- судороги – 1 балл (X9),
- задержки развития – от 1 до 3 баллов в зависимости от степени: 1 – лёгкая, 2 – средняя, 3 – тяжёлая (X10);
- отношение количества эозинофилов в крови пациента к верхней границе возрастной нормы эозинофилов (X11),
- отношение количества палочкоядерных нейтрофилов в крови пациента к верхней границе возрастной нормы (X12).

Далее рассчитывался показатель риска БА (ПРБА) по формуле

$$\text{ПРБА} = 2,3435 + X1 + X2 + X3 + X4 + X5 + X6 + X7 + X8 + X9 + X10 - 1,1034 \cdot X11 - 0,1028 \cdot X12.$$

Если после проведённых исследований $\text{ПРБА} < 11,2$, то риск развития БА отсутствует, если $11,2 \leq \text{ПРБА} \leq 17,3$ – у пациента есть риск развития БА, если $\text{ПРБА} > 17,3$ – у пациента имеет место БА.

Список литературы

1. Антипкин Ю.Г. Проблемы диагностики бронхиальной астмы у детей / Ю.Г. Антипкин, В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманец // Педиатрия. Восточная Европа. – 2013. – № 2 (02). – С. 83–91.
2. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of International Study of Asthma and Allergy in Children (ISAAC) / С.К. Lai, R. Beasley, Crane J. [et al.] // Thorax. – 2009. – Vol. 64. – P. 476–483.
3. Моїсєєнко Р.О. Аналіз захворюваності дітей першого року життя в Україні / Р. О. Моїсєєнко // Перинатология и педиатрия. – 2010. – № 2. – С. 6–9.
4. Самсыгина Г.А. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе / Г. А. Самсыгина, Г. С. Коваль // Педиатрия. – 2010. – № 2. – С. 137–145.
5. Emergency treatment of obstructive bronchitis: change from nebulizers to metered dose inhalers with spacers / M. Mecklin, M. Paasilta, H. Kainulainen, M. Korppi // Acta Paediatr. – 2011. – Vol. 9. – P. 1226–1229.

Приведём клинический пример. Ребёнок Ф., 2 месяца. Количество обострений – 2 балла, длительность обструкции – 4 балла, наличие атопии – 0 баллов; гестозы – 0 баллов; наследственность по БА – 1 балл. Неврологические нарушения: двигательные – 1 балл, вегетовисцеральные – 1 балл, гидроцефалия – 0 баллов, судороги – 0 баллов. Задержка развития – 3 балла. Расчётное количество баллов – 12. В клиническом анализе крови количество эозинофилов – 4, содержание палочкоядерных нейтрофилов – 9 %. $X11=1$, $X12=1,8$. $\text{ПРБА} = 2,3435 + 12 - 1,1034 \cdot 1 - 0,1028 \cdot 1,8 = 13,0$, что соответствует интервалу $11,2 \leq \text{ПРБА} \leq 17,3$, то есть у данного ребёнка имеется риск развития БА.

Таким образом, на основании полученных данных можно утверждать, что предложенная нами математическая программа имеет статистически высокую прогностическую точность и может быть с успехом использована в клинической практике.

Выводы

1. Острый обструктивный бронхит и гипоксически-ишемическое поражение ЦНС в перинатальном периоде у детей грудного возраста являются факторами риска развития бронхиальной астмы.
2. Разработан способ прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста с острым обструктивным бронхитом, который позволяет повысить эффективность ранней диагностики, своевременно проводить первичную и вторичную профилактику заболевания.

6. Клініко-імунологічні критерії диференціальної діагностики бронхіальної астми та бронхіту з бронхообструктивним синдромом у дітей / В.П. Костроміна, В.О. Стриж, Ю.О. Матвієнко [та ін.] // Астма та алергія. – 2012. – № 3. – С. 24–27.

7. Мартинюк В.Ю. Класифікація уражень нервової системи у дітей та підлітків: Метод. посібник / В.Ю. Мартинюк. – К., 2001. – С. 190.

8. Леоненков А.В. Нечеткое моделирование в среде MATLAB и FUZZY TECH / А.В. Леоненков. – СПб., 2005. – 736 с.

9. Pulmonary function and incident bronchitis and asthma in children: a community-based prospective cohort study / Y.L. Lee, B.F. Hwang, Y.A. Chen [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 3. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22457716>

10. Lee P. A review of current bronchoscopic interventions for obstructive airway diseases / P. Lee, K. L. Khoo // Ther. Adv. Respir. Dis. – 2012.

О.В. Давиденко

РИЗИК РОЗВИТКУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ГОСТРИМ ОБСТРУКТИВНИМ БРОНХІТОМ

Розроблений спосіб прогнозування ризику розвитку бронхіальної астми у дітей раннього віку з гострим обструктивним бронхітом, які перенесли гіпоксично-ішемічну поразку нервової системи в перинатальному періоді. При прогнозуванні враховується кількість загострень протягом першого року життя, довготривалість обструкції, наявність атопії, гестозів вагітності, спадковість з бронхіальної астми, наявність неврологічних синдромів, еозинофілії, нейтрофілії.

Ключові слова: гострий обструктивний бронхіт, діти раннього віку, центральна нервова система, прогнозування.

E.V. Davidenko

RISK OF ASTHMA DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

The predictive method of asthma development risk is created for infants with acute obstructive bronchitis who had the hypoxic-ischemic damages of central nervous system in perinatal period. The following was taken into consideration: number of obstructive syndrome exacerbations within the first year of life, duration of the obstructive syndrome, present of atopy, pregnancy gestosis, heredity on bronchial asthma, neurological syndromes, eosinophilia, and neutrophil number in blood.

Key words: acute obstructive bronchitis, young children, central neural system, prognosis.

Поступила 25.10.13