

Факторы риска, определяющие тяжесть бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей

Л. В. КРАМАРЬ, Т. Ю. ЛАРИНА, Н. В. МАЛЮЖИНСКАЯ

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Рассмотрены возможности раннего прогнозирования тяжелого течения бронхообструктивного синдрома у детей.

Цель исследования — поиск информативных показателей, влияющих на степень тяжести бронхообструкции на фоне острых респираторных вирусных инфекций, и разработка математической прогностической модели для использования на этапах госпитализации.

Материалы и методы. Наблюдались 386 детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет жизни, проходивших лечение в респираторном отделении и отделении интенсивной терапии с диагнозом «Бронхообструктивный синдром». Для поиска информативных показателей было изучено 34 анамнестических признака, в том числе в парах «мать-дети». Сравнение показателей проводили по *t*-критерию Стьюдента для независимых выборок и критерия χ^2 для оценки категориальных различий. Для оценки влияния каждой независимой переменной на интересующие результаты, переменные, достигающие в двумерном анализе значения $P \leq 0,25$, были включены в многофакторную модель логистической регрессии.

Результаты. Математическая обработка показала, что только 19 факторов были определены как существенно влияющие на тяжесть течения заболевания ($p < 0,001$), тогда как другие не являлись потенциальными детерминантами тяжести. Для главных из них были рассчитаны диагностические значения и построена математическая модель прогнозирования, имеющая высокий уровень достоверности — 95%.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, острые респираторные вирусные инфекции, дети

Risk factors that determine the severity of bronchial obstruction syndrome of acute respiratory viral infections in children

L. V. Kramar, T. Yu. Larina, N. V. Malyuzhinskaya

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

The article deals the possibilities of using early clinical and anamnestic data for the diagnosis of severe bronchial obstruction in children.

The aim of the study was to search for informative indicators that affect the severity of bronchial obstruction against the background of acute respiratory viral infections, and to develop a mathematical predictive model for use at the stages of hospitalization.

Materials and methods. The study was based on the examination and observation of 386 children aged 1 month to 5 years who were treated in the respiratory department and the intensive care unit with a diagnosis of bronchial obstruction syndrome. To search for informative indicators, 34 anamnestic signs were studied, including those in mother-child pairs. Comparison of indicators was carried out according to Student's *t*-test for independent samples and χ^2 test to assess categorical differences. To assess the effect of each independent variable on the outcomes of interest, variables reaching $P \leq 0.25$ in bivariate analysis were included in a multivariate logistic regression model.

Results. Mathematical processing showed that only 19 factors were identified as significantly influencing the severity of the disease ($p < 0.001$), while others were not potential determinants of severity. For the main ones, diagnostic values were calculated and a mathematical forecasting model was built with a high level of reliability — 95%.

Keywords: bronchial obstruction syndrome, acute respiratory viral infections, children

Для цитирования: Л. В. Крамарь, Т. Ю. Ларина, Н. В. Малюжинская. Факторы риска, определяющие тяжесть бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. Детские инфекции. 2021; 20(2):22-26. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-22-26

For citation: L.V. Kramar, T.Yu. Larina, N.V. Malyuzhinskaya. Risk factors that determine the severity of bronchial obstruction syndrome of acute respiratory viral infections in children. Detskie Infektsii = Children's Infections. 2021; 20(2):22-26. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-22-26

Информация об авторах:

Крамарь Любовь Васильевна (L. Kramar, MD, Professor), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; lubov-kramar@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6913-2835>

Ларина Татьяна Юрьевна (T. Larina, Assistant), ассистент кафедры детских инфекционных болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; linatank@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2105-6658>

Малюжинская Наталья Владимировна (N. Malyuzhinskaya, MD, Professor), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней педиатрического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; maluzginskaia@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4624-8813>

Своевременная диагностика бронхообструктивного синдрома (БОС) у детей является актуальной проблемой в современной педиатрии и инфектологии, и, несмотря на многочисленные исследования в данной области, не может считаться в полной мере решённой [1, 2]. Известно, что 80% случаев бронхообструкций приходится на ранний возраст. Именно у пациентов данной возрастной группы диагностика тяжести течения БОС представляет особую сложность.

Учитывая возрастающую распространенность бронхообструктивных состояний у детей, оценка факторов

риска и их влияние на развитие тяжелого течения заболевания является важным прогностическим и профилактическим мероприятием [3].

Актуальность и целесообразность применения математических методов в медицине не подлежит сомнению. Главной проблемой математического моделирования в медицине можно считать большое число взаимосвязанных биологических факторов, т.к. биологические системы представляют собой сложные схоластические системы, имеющие в своей структуре большое число элементов с множеством взаимосвязей. При ис-

следовании таких объектов в системном анализе необходимо собрать и обработать большое число первичных данных. Для этих целей наиболее приемлемым инструментом становятся методы многомерного статистического анализа, при помощи которых можно не только систематизировать и обрабатывать данные медицинских исследований, но и выявлять характер и структуру сложных взаимосвязей между компонентами исследуемых признаков [4].

Целью исследования являлся поиск информативных анамнестических показателей, влияющих на степень тя-

жести бронхообструктивного синдрома на фоне острых респираторных вирусных инфекций у детей, а также разработка математической модели прогнозирования тяжелого течения бронхообструктивного синдрома.

Материалы и методы исследования

Было проведено простое, открытое, клиническое, сравнительное, проспективное исследование. До начала работы было получено разрешение Этического комитета по клиническим исследованиям Волгоградского государственного медицинского университета. С уче-

Таблица 1. Факторы, существенно связанные с развитием тяжелого течения бронхообструктивного синдрома у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями

Table 1. Factors significantly associated with the development of a severe course of bronchial obstruction syndrome in children with acute respiratory viral infections

Характеристика	I группа n = 94	II группа n = 292	Достоверность (p value)	Отношение шансов (OR)	Доверительный интервал (95% CI)
Отягощенный аллергический анамнез матери	35 (37,2%)	41 (14,0%)	< 0,001	4,37	2,17 – 8,79
Отягощенный аллергологический семейный анамнез	42 (44,7%)	47 (16,1%)	< 0,001	4,21	2,52 – 7,03
Отсутствие аллергических заболеваний у родителей	52 (55,3%)	245 (83,9%)	< 0,001	0,24	0,14 – 0,40
Курение матери во время беременности	13 (13,8%)	10 (3,4%)	< 0,001	4,53	1,91 – 10,70
Угроза прерывания беременности	45 (47,9%)	63 (21,6%)	< 0,001	3,34	2,04 – 5,47
Гипоксия плода	28 (29,8%)	38 (13,0%)	< 0,001	2,84	1,62 – 4,96
ОРВИ во время беременности	46 (48,9%)	52 (17,8%)	< 0,001	4,42	2,67 – 7,33
Преждевременные роды	27 (28,7%)	33 (11,3%)	< 0,001	3,16	1,78 – 5,63
Кесарево сечение	32 (34,0%)	45 (15,4%)	< 0,001	2,83	1,66 – 4,82
Естественные роды	62 (66,0%)	247 (84,6%)	< 0,001	0,35	0,21 – 0,60
Масса тела при рождении менее 3000 г	34 (36,2%)	58 (19,8%)	0,002	2,29	1,37 – 3,81
Патология беременности и родов	51 (54,3%)	73 (25,0%)	< 0,001	3,56	2,19 – 5,78
Отсутствие осложнений беременности и родов	43 (45,7%)	219 (75,0%)	< 0,001	0,28	0,17 – 0,46
Грудное вскармливание	32 (34,0%)	204 (69,9%)	< 0,001	0,22	0,14 – 0,37
Искусственное вскармливание на первом году жизни	41 (43,6%)	37 (12,7%)	< 0,001	5,33	3,12 – 9,11
Атопический дерматит у ребенка	17 (18,1%)	29 (9,9%)	0,034	2,0	1,05 – 3,84
Пищевая аллергия у ребенка	31 (33,0%)	49 (16,8%)	< 0,001	2,44	1,44 – 4,14
Наличие аллергических заболеваний у ребенка	49 (52,1%)	68 (23,3%)	< 0,001	3,59	2,20 – 5,84
Отсутствие аллергических заболеваний у ребенка	45 (47,9%)	224 (76,7%)	< 0,001	0,28	0,17 – 0,45
Проживание в условиях экологического неблагополучия	77 (81,9%)	153 (52,4%)	< 0,001	4,12	2,32 – 7,30
Отсутствие воздействия неблагоприятных экологических факторов	17 (18,1%)	139 (47,6%)	< 0,001	0,24	0,14 – 0,43

Таблица 2. Достоверность и информативность изучаемых признаков
Table 2. Reliability and information content of the studied features

Характеристика	P_1	P_2	ДК	J
Отягощенный аллергический анамнез у матери	0,372	0,14	+4,2	0,492
Отягощенный аллергический анамнез у отца	0,117	0,051	+3,6	0,119
Отягощенный семейный аллергический анамнез	0,447	0,161	+4,4	0,634
Отсутствие аллергических заболеваний у родителей	0,553	0,839	-1,8	0,259
Угроза прерывания беременности	0,479	0,216	+3,5	0,455
Гипоксия плода	0,298	0,13	+3,6	0,303
ОРВИ во время беременности	0,489	0,178	+4,4	0,682
Курение матери во время беременности	0,138	0,034	+6,1	0,316
Преждевременные роды	0,287	0,113	+4,0	0,352
Кесарево сечение	0,34	0,154	+3,2	0,264
Естественные роды	0,66	0,846	-1,1	0,1
Масса тела при рождении менее 3000 г	0,362	0,198	+2,6	0,215
Всего патологий беременности и родов	0,543	0,25	+3,4	0,493
Отсутствие осложнений беременности и родов	0,457	0,75	-2,2	0,315
Грудное вскармливание на первом году жизни	0,32	0,699	-3,1	0,562
Искусственное вскармливание искусственное вскармливание на первом году жизни	0,436	0,127	+5,4	0,828
Пищевая аллергия	0,33	0,168	+2,9	0,237
Атопический дерматит	0,181	0,099	+2,6	0,107
Другие аллергические заболевания	0,521	0,233	+3,5	0,503
Отсутствие аллергических заболеваний	0,479	0,767	-2,0	0,294
Проживание в экологически неблагоприятной местности	0,819	0,524	+1,9	0,286
Отсутствие воздействия неблагоприятных экологических факторов	0,181	0,476	-4,2	0,619

P_1 — относительная частота признака в основной группе, выраженная в долях от единицы; P_2 — относительная частота признака в контрольной группе, выраженная в долях от единицы, ДК — диагностический критерий, J — информативность диагностического коэффициента

том доверительного интервала в 95% и возможной 5% погрешности был определен размер необходимой выборки — 384 человека. Фактически было обследовано 386 детей.

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая инфекционная больница» в 2013—2018 гг. Критерии включения: возраст пациентов от 1 месяца до 5 лет; наличие клинической картины ОРВИ, осложненной синдромом бронхиальной обструкции; отсутствие сопутствующих хронических заболеваний; отсутствие подтвержденного диагноза «Бронхиальная астма» в анамнезе; отрицательные данные лабораторных тестов на *Mycoplasmae spp.*, *Chlamidia spp.*; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: ОРВИ различной степени тяжести без клиники бронхообструкции; наличие хронических

соматических заболеваний; подтвержденный диагноз: «Бронхиальная астма»; положительные тесты на *Mycoplasmae spp.*, *Chlamidia spp.*; отсутствие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

В зависимости от степени тяжести протекающей бронхообструкции все дети были разделены на 2 группы. Первую основную группу (I) составили 94 ребенка с тяжелым течением БОС, получавших терапию в отделении интенсивной терапии и реанимации детской инфекционной больницы. Группу сравнения (II) составили 292 пациента аналогичного возраста, имеющие легкое и средне-тяжелое течение синдрома и проходившие лечение в общем респираторном отделении.

Для установления значимых факторов риска, влияющих на степень тяжести БОС, у всех детей был подробно собран анамнез жизни на основе устного опроса

Таблица 3. Шкала прогнозирования течения бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей

Table 3. Scale for predicting the course of bronchial obstruction syndrome in acute respiratory viral infections in children

№ п/п	Признак	Значение признака	J	ДК
1.	Отягощенный семейный аллергический анамнез	да	0,634	+4,5
		нет	0,259	-2
2.	Угроза прерывания беременности	да	0,455	+3,5
		нет	0,233	-2
3.	Хроническая гипоксия плода	да	0,303	+3,5
		нет	0,078	-1
4.	ОРВИ во время беременности	да	0,682	+4,5
		нет	0,321	-2
5.	Курение матери во время беременности	да	0,316	+6
		нет	0,026	-0,5
6.	Преждевременные роды	да	0,352	+4
		нет	0,083	-1
7.	Роды	естественные роды	0,1	-1
		кесарево сечение	0,264	+3
8.	Тип вскармливания на первом году жизни	грудное	0,562	-3
		искусственное	0,828	+5,5
9.	Аллергические заболевания у ребенка	да	0,503	+3,5
		нет	0,294	-2
10.	Проживание в экологически неблагоприятной местности	да	0,286	+2
		нет	0,619	-4

родителей и оценки клинико-лабораторных данных. Всего было изучено 34 клинико-анамнестических признака, в том числе семейный анамнез (возраст матери до 18 лет или старше 35 лет, соматические заболевания матери, аллергические заболевания у родителей, курение матери во время беременности, курение отца), особенности протекания беременности и родов (угроза прерывания беременности, токсикоз, гипоксия плода, многоводие, ОРВИ во время беременности, преждевременные, затяжные, стремительные, слабость родовой деятельности, естественные роды либо рождение путем кесарева сечения, масса тела ребенка при рождении менее 3 кг или более 4 кг); особенности вскармливания детей на первом году жизни (грудное, искусственное или смешанное); аллергические заболевания у детей (атопический дерматит, лекарственная аллергия, пищевая аллергия); экологические условия окружающей среды (наличие либо отсутствие вблизи места проживания промышленных предприятий и крупных автомагистралей).

Вся информация заносилась в электронную базу данных. Обработка полученных результатов опроса и объективного обследования с последующей статистической обработкой данных с использованием статистических программ «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США) и IBM SPSS Statistics. Для оценки количественных показателей использовали определение среднего значения

признака, стандартного отклонения, медианы, t-критерия Стьюдента при доверительном интервале 95%. Для оценки непараметрических параметров использовали t-критерия Стьюдента для независимых выборок, критерий χ^2 Пирсона при $p < 0,05$.

Оценку влияния независимых переменных на интересующий нас показатель (тяжелое течение БОС) проводили с помощью построения модели многофакторной логистической регрессии. Для этого переменные, достигающие в двумерном анализе значения $p \leq 0,05$, были включены в многофакторную модель прямой логистической регрессии. При этом все непараметрические показатели были переведены в балльную систему. Результаты модели логистической регрессии были представлены как скорректированные коэффициенты отношения шансов (OR) с учетом 95% доверительных интервалов (CI). За статистически значимый уровень вероятности принимали $p < 0,05$. Далее все анализируемые показатели были изучены с использованием информационной меры Кульбака и Вальдовского последовательного анализа [5, 6]. Для этого проводилось вычисление диагностических критериев (ДК) и информативности диагностического коэффициента для каждого из полученных нами достоверно значимых анамнестических факторов риска.

Для определения качества полученной модели прогнозирования использовался ROC (Receiver Operator

Characteristic — операционная характеристика приемника) — анализ, а также показатель AUC (Area Under Curve) — численный показатель площади под ROC-кривой. Чем больше показатель AUC, тем лучшей прогностической силой обладала модель [7].

Результаты и их обсуждение

Результаты многомерного логистического регрессионного анализа показали, что только 19 факторов были определены как существенно влияющие на тяжесть течения заболевания, тогда как все другие не являлись потенциальными детерминантами тяжести течения БОС (табл. 1).

Полученные данные позволили нам выделить главные факторы, имеющие максимальные показатели отношения шансов (OR): отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям; патология течения беременности и родов (угроза прерывания, ОРВИ, курение матери во время беременности, гипоксия плода, преждевременные роды, роды путем кесарева сечения); искусственное вскармливание детей на первом году жизни; аллергические заболевания у ребенка; проживание в экологически неблагоприятной обстановке.

В результате математической обработки для каждого из этих факторов был рассчитан диагностический критерий (ДК) и информативность диагностического коэффициента (J). Они представлены в таблице 2.

На основании полученных данных была создана таблица, позволяющая прогнозировать тяжесть течения БОС у детей (табл. 3).

Для получения прогноза по течению БОС необходимо вычислить алгебраическую сумму диагностических коэффициентов по всем признакам. При сумме баллов от $-18,5$ до -13 развитие тяжелого течения БОС при ОРВИ у ребенка маловероятно ($< 5\%$); при сумме баллов от -13 до $+13$ прогнозирование затруднено, необходим динамический контроль за состоянием бронхиальной проводимости; при сумме баллов более $+13$ с вероятностью 95% можно прогнозировать тяжелое течение БОС при ОРВИ у ребенка.

Оценка качества диагностической модели позволило квалифицировать ее как отличную (площадь под ROC-кривой ROC AUC = $0,912$, $p < 0,001$) с высокими показателями чувствительности (Se = $88,2\%$) и специфичности (Sp = $94,1\%$).

Заключение

Использование математического моделирования позволило разработать диагностическую модель прогнозирования течения БОС у детей на догоспитальном этапе. Особую ценность этот метод прогнозирования имеет потому, что в нем используются данные, которые можно получить без дополнительного лабораторного и инструментального обследования пациента. Ран-

няя диагностика тяжелого БОС и своевременная интенсификация терапии позволяют оптимизировать тактику ведения больных, а также своевременно нивелировать клинические проявления синдрома и улучшить качество жизни пациентов.

Литература/References:

1. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Халед М., Кравчук Д.А., Ларина В.Н., Назарова В.В. Коробьянц Е.А. Гетерогенность бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы у детей: трудности диагностики. Трудный пациент. 2017; 15(1–2):43–55. [Ovsyannikov D.Yu., Bolibok A.M., Haled M., Kravchuk D.A., Larina V.N., Nazarova V.V. Korobyanc E.A. Heterogeneity of bronchial obstructive syndrome and bronchial asthma in children: diagnostic difficulties. *Trudnyj Pacient=Difficult Patient*. 2017; 15(1–2):43–55. (In Russ.)]
2. Наурызалиева Ш.Т., Байжанова М.М., Зайтова А.Г., Жанузаква Н.Т. Дифференциальная диагностика синдрома бронхиальной обструкции у детей. Вестник КазНМУ. 2017; 4:446–448. [Nauryzaliev Sh.T., Bajzhanova M.M., Zaitova A.G., Zhanuzakova N.T. Differential diagnosis of bronchial obstruction syndrome in children. *Vestnik KazNMU=KazNMU Bulletin*. 2017; 4:446–448. (In Russ.)]
3. Крамарь Л.В., Ларина Т.Ю. Острые респираторные вирусные инфекции, осложненные тяжелым обструктивным синдромом: клиничко-лабораторная характеристика. Современные проблемы науки и образования. 2021; 1; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=30540> (дата обращения: 25.02.2021). [Kramar L.V., Larina T.Yu. Acute respiratory viral infections complicated by severe obstructive syndrome: clinical and laboratory characteristics. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2021; 1; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=30540> (date of the application: 25.02.2021). (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.30540>]
4. Nam I.S., Mengersen K., Garthwaite P. Multivariate meta-analysis. *Stat. Med.* 2003; 22(14):2309–33. <https://doi.org/10.1002/sim.1410>.
5. Матвеев Ю.Н., Долженко А.Б. Получение случайных последовательностей на основе анализа Вальда. Программные продукты и системы. 2011; 3:101–104. [Matveev Yu.N., Dolzhenko A.B. Getting random sequences based on Wald analysis. *Programmnye Produkty i Sistemy=Software Products and Systems*. 2011; 3:101–104. (In Russ.)]
6. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J. Intern. Med.* 2013; 4(2):627–35.
7. Магомедов А.М., Щербаква И.В. Использование статистических методов в медицинских исследованиях. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014; 11:1270–1271. [Magomedov A.M., Shcherbakova I.V. Use of statistical methods in medical research. *Byulleten Medicinskih Internet-konferencij = Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2014; 11:1270–1271. (In Russ.)]

Статья поступила 29.03.2021

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.