

КРИТЕРИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ СИНДРОМОМ У ДЕТЕЙ

Махмутов Р. Ф.¹, Каладзе Н. Н.², Бобровицкая А. И.¹, Махмутова А. Р.¹

¹ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, 283003, пр. Ильича, 16, г. Донецк.

²ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», Медицинская академия имени С. И. Георгиевского, 295051, бульвар Ленина, 5/7, г. Симферополь, Россия.

Для корреспонденции: Махмутов Равил Фаткулислямович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и детских инфекций, ГОО ВПО Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького, e-mail: ravil@dkt.dn.ua

For correspondence: Makhmutov Ravil Fatkulislyamovich, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Children's Infections, State Educational Organization Higher Education Donetsk National Medical University name M. Gorky, e-mail: ravil@dkt.dn.ua

Information about authors:

Makhmutov R. F., <https://orcid.org/0000-0002-4562-7515>

Kaladze N. N., <https://orcid.org/0000-0002-4234-8801>

Bobrovitskaya A. I., <https://orcid.org/0000-0001-9041-7165>

Makhmutova A. R., <https://orcid.org/0000-0002-4993-2728>

РЕЗЮМЕ

Обследовано 336 детей с лимфопролиферативным синдромом для определения и разработки критериев прогнозирования риска развития первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний, аденовирусной инфекции.

На основании полученных результатов были разработаны критерии прогнозирования индивидуального риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом, основными параметрами которых стали выявленные в ходе исследования значимые факторы риска. Предложена методика прогнозирования риска и ранней диагностики заболеваний с лимфопролиферативным синдромом удобная в использовании врачам-педиатрам, детским инфекционистам и специалистам лечебно-профилактических медицинских учреждений, позволяющая выделить детей с высоким риском развития лимфопролиферативного синдрома и своевременно диагностировать первичную форму Эпштейна-Барр вирусную инфекцию, рекуррентные респираторные заболевания, аденовирусную инфекцию тонзиллярную форму.

Ключевые слова: прогноз риска развития, лимфопролиферативный синдромом, дети.

CRITERIA FOR PREDICTING THE RISK OF DEVELOPING DISEASES WITH LYMPHO-PROLIFERATIVE SYNDROME IN CHILDREN

Makhmutov R. F.¹, Kaladze N. N.², Bobrovitskaya A. I.¹, Makhmutova A. R.¹

¹State educational institution of higher professional education Donetsk national medical university named after M. Gorky

²V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy named after S. I. Georgievsky

SUMMARY

336 children with lymphoproliferative syndrome were examined to determine and develop criteria for predicting the risk of developing the primary form of Epstein-Barr viral infection, recurrent respiratory diseases, adenovirus infection.

On the basis of the obtained results, criteria were developed for predicting individual risk of developing diseases with lymphoproliferative syndrome, the main parameters of which were significant risk factors revealed during the study. The method of prediction of risk and early diagnostics of diseases with lymphoproliferative syndrome convenient in use to pediatricians, infectologists and specialists of medical institutions, which allows to isolate children with high risk of developing lymphoproliferative syndrome and to diagnose in a timely manner the primary form of Epstein-Barr viral infection, recurrent respiratory diseases, adenovirus infection tonsillary form.

Key words: prognosis of risk of development, lymphoproliferative syndrome, children.

В структуре общей заболеваемости детей и подростков – дети, подверженные частым и рецидивирующим респираторным заболеваниям с лимфопролиферативным синдромом любой этиологии, являются основным контингентом по формированию хронических очагов инфекции. Поэтому повторные эпизоды инфекционных процессов респираторного тракта с лимфопролиферативным синдромом у детей являются значимой проблемой

и здравоохранения, так как ухудшают здоровье и качество жизни детей [1-7; 9; 10].
Цель работы: разработать критерии прогнозирования риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для разработки критериев прогнозирования риска развития заболеваний с лимфопролифера-

2020, том 23, № 1

тивным синдромом у 336 детей, имеющих заболевание с лимфопролиферативным синдромом применен байесовский метод и последовательный анализ Вальда с расчетом меры Кульбака $I(X_i)$: $I(X_i) = PK(x_i) \times 1/2 \times (P(x_i/A) - P(x_i/B))$, где $I(X_i)$ – мера информативности признака, $P(x_i/A)$ и $P(x_i/B)$ – вероятность признаков А и В, каждая из которых в полной группе событий равна 1. Информативность всего признака x_j равна сумме информативностей его диапазонов: $I(x_j) = \sum I(x_{ij})$ [8].

По каждому фактору был рассчитан коэффициент относительного правдоподобия (К) и прогностический коэффициент (ПК).

Коэффициент относительного правдоподобия

(К) рассчитывался по отношению к группе здоровых детей как относительный риск. Рассчитанные $I(x_i)$ и ПК, как в случае наличия факторов риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей, так и в случае их отсутствия, подвергались математическому ранжированию.

Выбор прогностического ответа основывался на сравнении суммы значений ПК, имеющихся у больного факторов риска (интегральный ПК) с прогностическими границами.

Для удобства вычислений использовались не сами отношения, а их десятичные логарифмы, умноженные на число 10, далее округленные до 0,5 и выраженные в баллах: $ПК(x_i) = 10 \lg P(x_i/A) / P(x_i/B)$

Пороговые значения для принятия решения устанавливались по формуле: порог $A = 10 \lg(1 - \alpha) / \beta$; порог $B = 10 \lg(\alpha / 1 - \beta)$, где α – ошибка 1-го рода или ложная диагностика состояния В, когда в действительности у больного состояние А; β – ошибка 2-го рода – просмотр состояния В и ошибочное установление состояния А, когда в действительности у больного состояние В; $P(A)$ и $P(B)$ – априорные вероятности (частоты) состояний А и В среди больных. Тогда алгоритм прогнозирования риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом имеет следующий вид:

$$10 \lg \alpha / (1 - \beta) < 10 \lg P(A) / P(B) + ПК(x_1) + ПК(x_2) + ПК(x_i) < 10 \lg(1 - \alpha) / \beta.$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Объединение в единую систему факторов, достоверно влияющих на развитие заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей, позволило их ранжировать и определить как критерии прогнозирования риска развития первичной формы Эпштейна–Барр вирусной инфекции (ЭБВИ), рекуррентных респираторных заболеваний (РРЗ), аденовирусной инфекции (АДВИ). Значимость каждого фактора для прогноза определяется количеством баллов. Факторы риска представлены в порядке убывания их прогностической значимости (табл. 1).

После завершения анализа информативности и прогностической значимости факторов риска разрабатывались прогностическая шкала и критерии степени риска РР и ПР риска развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом – высокого (вероятность >75 %), среднего (50–75 %) и низкого (<50 %). С этой целью необходимо суммировать количество баллов (табл. 2).

Сумма баллов соотносится с вероятностью риска развития у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ для каждого ребенка: высокой (>75 %) 70–93 баллов, средней (50–75 %) – 45–69 баллов и низкой (<50 %) – менее 45 баллов. Высокий риск (неблагоприятный прогноз) определяется у детей с интегральным ПК 8–15 (9 и более баллов); средний – от 7 до 4 (5–8 баллов); низкий – менее 4 (менее 3 баллов).

Таким образом, формированию у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ способствовали различные факторы: соматические заболевания матери, перенесенные ОРВИ матерями во время беременности, ранние и поздние гестозы, анемии беременных, возраст беременных (менее 18 лет и более 30 лет), внутриутробная гипоксия плода, вес ребенка ≤ 2500 г и ≥ 4000 г, неонатальная желтуха, менее 4–6 баллов по шкале APGAR, наличие лимфоузлов $\geq 1,0$ см ($p < 0,05$).

Исходя из данных таблицы 1, у большинства детей, имеющих заболевание с лимфопролиферативным синдромом (276 детей, 82,1 %), ($p < 0,05$) наблюдается сочетание перинатальных и неонатальных факторов, что можно рассматривать их в качестве факторов риска развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом.

Для выявления дополнительных критериев прогнозирования риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей было проанализировано значение показателей общего реактивного потенциала (КФП, ИЛП, НЭК, ЛИИ).

С целью определения адекватности моделей прогнозирования использовали ROC–анализ (ROC – Receiver Operating Characteristic) с построением соответствующих кривых и расчётом показателя площади под кривыми (AUROC, area under the ROC–curve). ROC–кривые представляют собою график зависимости истинно положительных от ложноположительных решений, получаемых при оценке результатов исследования.

При анализе ROC–кривых придерживались следующего принципа: чем ближе к левому верхнему углу координатной сетки расположена кривая, тем выше и информативнее качество исследуемого метода диагностики или лучше качество системы отображения данных. Если кривая прилежит к диагонали (или совпадает с ней), то информативность метода ничтожна. Необходимо отметить, в качестве

Таблица 1

Ранжирование факторов риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей

№ п/п	Факторы риска	Наличие	К	ПК	Количество баллов
1	Возраст до 18 лет	да нет	15,0879 0,5380	11,78 -2,59	12,0 -2,5
2	Анемия беременных	да нет	14,8947 0,5792	11,19 -2,91	12,0 -2,0
3	Ранние и поздние гестозы	да нет	13,3126 0,6048	11,24 -2,17	11,0 -2,0
4	Возраст старше 30 лет	да нет	10,7529 0,6972	10,33 -1,57	10,0 -2,0
5	Внутриутробная гипоксия	да нет	10,7398 0,3651	10,29 -4,39	10,0 -4,5
6	Заболевания матери вовремя беременности	да нет	7,9457 0,7859	8,89 -2,19	9,0 -1,0
7	Недоношенность I-II степени	да нет	7,0509 0,6012	8,48 -1,19	8,5 -2,0
8	Беременность повторная	да нет	6,2753 0,3489	7,99 -3,48	8,0 -4,0
9	Беременность первая	да нет	4,6238 0,8954	6,54 -0,52	7,0 -0,5
10	ОРВИ во время беременности	да нет	4,2859 0,3921	6,38 -4,17	6,5 -4,0
11	Кесарево сечение	да нет	3,6807 0,7918	5,71 -0,79	6,0 -1,0
12	Вес ≤2500 г	да нет	3,7199 0,6281	5,68 -2,19	6,0 -2,0
13	Вес ≥4000 г	да нет	2,9371 0,8627	4,56 -0,59	5,0 -1,0
14	Лимфоузлы ≥1,0 см	да нет	3,0547 0,9219	4,85 -0,31	5,0 -0,5
15	Шкала APGAR ≤4-6 баллов	да нет	1,8252 0,6821	3,0 -2,0	2,53 -1,81
16	Неонатальная желтуха	да нет	2,0793 0,7889	3,28 -0,98	3,0 -1,0

истинно положительных решений может выступать критерий «чувствительность», а в качестве ложноположительного – критерий «1 – специфичность. В качестве оптимальных порогов отсечения были выбраны значения ROC-кривой, обладающие максимальной суммой чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Качество построенных моделей оценивали по их чувствительности и специфичности, рассчитывали 95 % ДИ показателей.

Средняя концентрация КФП 337,1±2,3 снижена на 27,6 % у детей при ЭБВИ статистически значимо по сравнению с показателями условно здоровых

детей (471,9±12,5). По результатам проведенного

ROC-анализа установлено, что уже при уровне КФП – 337,1±2,3 у.е. в 71,4 % случаев существует риск развития первичной формы ЭБВИ с лимфо-пролиферативным синдромом. (Se=67 %, Sp=69 %).

У детей при РРЗ и АДВИ КФП превышал уровень условно здоровых детей на 38,4 % и 55,2 % и составил 653,5±3,4 и 732,7±5,1 (p<0,05).

По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что уже при уровне КФП – 653,5 у.е. в 82,3 % случаев существует риск развития РРЗ (Se=74,9 %, Sp=78,4 %) и при уровне КФП – 732,7

Таблица 2

Прогностическая шкала риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей

№ п/п	Факторы риска	Наличие	Количество. баллов
1	Возраст до 18 лет	да нет	12,0 -2,5
2	Анемия беременных	да нет	12,0 -2,0
3	Ранние и поздние гестозы	да нет	11,0 -2,0
4	Возраст старше 30 лет	да нет	10,0 -2,0
5	Внутриутробная гипоксия	да нет	10,0 -4,5
6	Заболевания матери во время беременности	да нет	9,5 -1,0
7	Недоношенность I-II степени	да нет	8,5 -2,0
8	Беременность повторная	да нет	8,0 -4,0
9	Беременность первая	да нет	7,0 -0,5
10	ОРВИ во время беременности	да нет	6,5 -4,0
11	Кесарево сечение	да нет	6,0 -1,0
12	Вес ≤ 2500 г	да нет	6,0 -2,0
13	Вес ≥ 4000 г	да нет	5,5 -1,0
14	Лимфоузлы $\geq 1,0$ см	да нет	5,0 -0,5
15	Шкала APGAR $\leq 4-6$ баллов	да нет	2,53 -1,81
16	Неонатальная желтуха	да нет	3,0 -1,0
	СУММА БАЛЛОВ	да нет	122,0 -32,0

у.ед. в 92,2 % – АДВИ с лимфопролиферативным синдромом (Se=84 %, Sp=88 %).

Средняя концентрация ИЛП $237,0 \pm 8,2$ при ЭБВИ снижено на 61,1% статистически значимо по сравнению с показателями условно здоровых детей ($618,0 \pm 17,8$) ($p < 0,05$), что также отражает наличие риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом. (Se=59 %, Sr=61 %).

У детей при РРЗ и АДВИ ИЛП был снижен по сравнению с показателями у здоровых детей на 10,1 % и 44,2 % и составил $556,8 \pm 4,7$ и $344,8 \pm 9,1$ ($p < 0,05$).

(Se=77 %, Sp=84 %). По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что уже при уровне ИЛП – $237,0 \pm 8,2$ и $344,8 \pm 9,1$ в 89 % и 83 % случаев

существует риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом (Se=48 %, Sp=65 %).

Средняя концентрация НЭК в периферической крови при ЭБВИ у детей составила $2,07 \pm 0,07$ и превышала физиологический уровень на 314 % при $p < 0,05$ (Se=97 %, Sr=83 %); при РРЗ – на 34 % при $p < 0,05$ ($0,67 \pm 0,03$), (Se=77 %, Sp=82 %); при АДВИ – на 92 % ($0,96 \pm 0,04$) при $p < 0,05$ (Se=97 %, Sr=88 %).

По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что уже при уровне НЭК $0,67 \pm 0,03$ в 83 % случаев существует риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом.

Средняя концентрация ЛИИ у детей 1–17 лет при ЭБВИ $0,52 \pm 0,03$ в контрольной группе – от $0,62 \pm 0,09$ до $1,6 \pm 0,5$; при РРЗ – $0,40 \pm 0,05$; при АДВИ – $1,49 \pm 0,07$.

По результатам проведенного ROC-анализа выявлено, что при уровне ЛИИ $0,52 \pm 0,03$ в 64 %; 49 % и 98 % существует риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом ($Se=37\%$, $Sp=53\%$); ($Se=52\%$ $Sp=76\%$) и ($Se=97\%$, $Sp=96\%$) соответственно.

Таким образом, у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ уровень КФП $337,1 \pm 2,3$ у.ед.; ИЛП – $237,0 \pm 8,2$; НЭК – $0,67 \pm 0,03$; ЛИИ – $0,40 \pm 0,05$, можно считать дополнительными критериями прогнозирования риска развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом.

Индивидуальный риск развития заболевания также определялся показателем отношения шансов представлен в виде отношения шансов (ОШ) И 95 % доверительного интервала (ДИ); при ОШ более 1,0 шансы возрастают, при ОШ менее 1,0 – убывают). При первичной форме ЭБВИ у детей по сравнению с детьми, которые имеют РРЗ шансы развития пролиферативного синдрома возрастают (ОШ=3,87 против 2,53 и 2,47 соответственно).

На основании полученных результатов были разработаны критерии прогнозирования индивидуального риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом, основными параметрами которых стали выявленные в ходе исследования значимые факторы риска. Предложена методика прогнозирования риска и ранней диагностики заболеваний с лимфопролиферативным синдромом удобная в использовании врачам-педиатрам, детским инфекционистам и специалистам общей лечебно-профилактической сети, позволяющая выделить детей с высоким риском развития лимфопролиферативного синдрома и своевременно диагностировать первичную форму ЭБВИ, РРЗ и АДВИ тонзиллярную форму.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левчин А. М. Оптимизация реабилитации детей с рекуррентными респираторными заболеваниями с учетом их иммунобиологической резистентности. Автореф. дис.... канд. мед. наук. Симферополь; 2018. Доступно по: <https://www.docme.ru/doc/4222580/optimizaciya-reabilitacii->

detej-s-rekurrentnymi-respirator. Ссылка активна на 01.06.2020.

2. Махмутов Р. Ф., Мальцева Л. О., Заяц С. П., Пошехонова Ю. В. Інформативність гемограми у дітей при вірусних інфекціях з мононуклеозним синдромом. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;11(3):36–37.

3. Махмутов Р. Ф. Оптимізація диференційної діагностики захворювань, які викликані герпесвірусами. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;12(3):46–47.

4. Махмутов Р. Ф., Золото Е. В., Воробьева В. Г., Бусурин М. Ю., Бобровицкая А. И., Захарова Л. А. Клинико-гематологические особенности при частых и рецидивирующих заболеваниях у детей. Университетская клиника. 2019;1(30):58–61. doi:10.26435/UC.V0I1(30).160

5. Махмутов Р. Ф., Голубова Т. Ф., Бобровицкая А. И., Махмутова А. Р. Некоторые клинико-лабораторные особенности у детей, имеющих частые и длительные заболевания с мононуклеозоподобным синдромом. Таврический медико – биологический вестник. 2019; 22(2): 40–44.

6. Махмутов Р. Ф., Бобровицкая А. И. Клинико-патогенетические аспекты инфекционного мононуклеоза и ошибки диагностики на современном этапе у детей. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2019;23(2):163–171.

7. Makhmutov R. F. Disturbances of the immunological reactivity of the organism in reducing bronchopulmonary diseases in children. Paper presented at: Dynamics of the development of world science. Abstracts of IV International Scientific and Practical Conference; December 18-20, 2019; Vancouver, Canada. Available at: http://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2019/12/dynamics-of-the-development-of-world-science_18-20.12.2019.pdf

8. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине / пер. с англ. М.: ГЭОТАРМЕД; 2009.

9. Полунина Н. В., Черкасов С. Н. Особенности состояния здоровья детей Российской Федерации и пути его улучшения. Сборник материалов IV-го конгресса с международным участием «Экология и здоровье человека на севере»; Декабрь, 04-07, 2013; Якутск. Киров. Доступно по: https://elibrary.ru/download/elibrary_20825921_11353738.pdf. Ссылка активна на 01.06.2020.

10. Полунина Н. В. Состояние здоровья детей в современной России и пути его улучшения. Вестник Росздравнадзора. 2013; 5: 17–24.

REFERENCES

1. Levchin A. M. Optimization of rehabilitation children with recurrent respiratory diseases levia taking into account their immunobiological resistance. Abstract dis. ...Cand. Med. Sc., Simferopol; 2018. Available at:

2020, том 23, № 1

<https://www.docme.ru/doc/4222580/optimizaciya-reabilitacii-detej-s-rekurrentnymirespirator>. Accessed 01.06.2020. (In Russ)

2. Mahmutov R. F., Mal'ceva L. O., Zayac S. P., Poshekhonova Yu. V. Informational content of a gemogramma at children at viral infections with a mononucleosis syndrome. *Mizhnarodnij zhurnal pediatrii, akusherstva ta ginekologii*. 2017;11(3):36–37. (In Russ)

3. Mahmutov R. F. Optimisation of dipheretical diagnosis of diseases caused by herpesviramia. *Mizhnarodnij zhurnal pediatrii, akusherstva ta ginekologii*. 2018; 12 (3): 46–47. (In Russ)

4. Mahmutov R. F., Zoloto E. V., Vorob'eva V. G., Busurin M. YU., Bobrovickaya A. I., Zaharova L. A. Clinical and hematological peculiarities of children with frequent and recurrent diseases. *Universitetskaya klinika*. 2019;1(30):58–61. (In Russ). doi:10.26435/UC.V0I1(30).160.

5. Mahmutov R. F., Golubova T. F., Bobrovickaya A. I., Mahmutova A. R. Some Clinical and lab peculiarities in children with frequent and durable diseases with mononucleose-like syndrome. *Tavrisheskij mediko – biologicheskij vestnik*. 2019;22(2): 40–44. (In Russ)

6. Mahmutov R. F., Bobrovickaya A. I. Clinical and pathogenetic aspects of infectious mononucleosis

and diagnostic errors at the present stage in children. *Vestnik gigieny i epidemiologii*. 2019;23(2):163–171. (In Russ)

7. Makhmutov R. F. Disturbances of the immunological reactivity of the organism in reducing bronchopulmonary diseases in children. Paper presented at: Dynamics of the development of world science. Abstracts of IV International Scientific and Practical Conference; December 18-20, 2019; Vancouver, Canada. Available at: http://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2019/12/dynamics-of-the-development-of-world-science_18-20.12.2019.pdf

8. Aviva Petrie, Caroline Sabin. *Medical Statistics at a Glance*. London : Blackwell Publishing; 2005.

9. Polunina N. V., Cherkasov S. N. Peculiarities of children health condition in Russian Federation and ways of its improvement. *Sbornik materialov IV-go kongressa s mezhdunarodnym uchastiem «Ekologiya i zdorov'e cheloveka na severe»*; Dekabr', 04-07, 2013; Yakutsk. Kirov. Dostupno po: https://elibrary.ru/download/elibrary_20825921_11353738.pdf. Ssylka aktivna na 01.06.2020. (In Russ)

10. Polunina N. V. Children's health in Russia: current state and ways for improvement. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2013;5:17–24. (In Russ)

