

ПРОГНОЗУВАННЯ МОЖЛИВОСТІ ДОСЯГНЕННЯ КОНТРОЛЮ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

В. О. БОДНАРЧУК, Л. В. БЕШ

Кафедра факультетської та шпитальної педіатрії, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львівський міський дитячий алергологічний центр

Вступ

Бронхіальна астма (БА) сьогодні є однією з найактуальніших проблем клінічної педіатрії, оскільки частота цієї патології неухильно зростає. Відомо, що на БА нині хворіє від 5 до 25 % дитячого населення планети [1,4].

Протягом останніх років велика увага надається удосконаленню способів діагностики та лікування БА у дітей, однак досягти контролю над хворобою далеко не завжди вдається. Неконтрольований перебіг БА знижує якість життя дітей, супроводжується високим ризиком розвитку загрозливих життю станів і погіршує прогноз хвороби [3,5].

На підставі багаторічного наукового і практичного досвіду, відтвореного в міжнародних узгоджувальних документах GINA (Global Initiative for Asthma) запропоновані конкретні показники контролю астми, а саме:

- Симптоми мінімальні (максимум двічі на тиждень), в ідеалі повністю відсутні.
- Астма не будить дитину вночі.
- Мінімальне застосування β_2 -агоністів короткої дії (в ідеалі відсутня потреба їх призначення).
- Показник ПШВ (пікова швидкість видиху) щоранку вищий 80% (а значить нормальний).
- Відсутні загострення і екстрені виклики швидкої протягом останнього року.
- Відсутні обмеження фізичної активності і добра переносимість фізичних навантажень (дитина веде відповідний віковий спосіб життя).

Якщо 1 або два із перерахованих вище критеріїв не виконуються можна говорити про частковий контроль БА [7, 8].

Згідно останнього перегляду GINA 2006 поняття контролю покладено в основу класифікації БА [7]. Це дало можливість полегшити корекцію фармакологічного лікування відповідно до зміни ступеня опанування симптомів астми у даного пацієнта.

Згідно даних різних авторів неконтрольований перебіг хвороби реєструється у 70–95% хворих [5]. Отже, астма сьогодні контролюється лише у 5–30% пацієнтів. На підставі найсучасніших літературних даних і власних спостережень можна стверджувати, що така ситуація перш за все зумовлена неадекватністю

базисної терапії, недотриманням лікарських рекомендацій, наявністю супутньої патології (гастроезофагальний рефлюкс, алергічний риносинусит, імунodefіцит, атипова флора, гельмінтози, природжені вади розвитку серцево-судинної системи тощо) і додаткових провокаційних чинників (алергени, вірусні інфекції, екологічні чинники, куріння, ліки тощо).

Протягом останніх років активно опрацьовуються різні способи застосування математичних методів прогнозування в медицині. Існує ряд робіт такого плану, присвячених БА, зокрема математичному моделюванню її патогенетичних механізмів, прогнозуванню ризику її розвитку і особливостей перебігу, передбаченню загострень та екстрених госпіталізацій, опрацюванню превентивних програм і стратегії тривалого лікування [2]. У ряді робіт для моделювання умов виникнення БА на підставі генетичних ознак і впливу факторів навколишнього середовища використані математичний метод Монте Карло, бінарне оцінювання, багатоваріаційне нормальне оцінювання та розглянуті їх переваги [2]. В окремих роботах для дослідження механізмів розвитку бронхообструктивного синдрому застосований математичний метод системного моделювання, який дозволяє враховувати індивідуальні особливості кожного хворого і розробляти стандартні підходи до терапії захворювання [2].

Для прогнозування розвитку та особливостей перебігу БА найчастіше застосовують регресійний аналіз, моделлю якого є рівняння регресії. Він тісно пов'язаний із статистичними методами кореляційного і дисперсійного аналізу. На відміну від кореляційного аналізу, який вивчає напрямок і силу статистичного зв'язку ознак, регресійний — вивчає вид залежності ознак. Методи регресійного аналізу поділяються на однофакторні та багатфакторні; лінійні та нелінійні (логістичний регресійний аналіз тощо). Для аналізу результатів медичних досліджень найактуальнішим і найпоказовішим є множинний логістичний регресійний аналіз, який дозволяє виявити зміну ознаки, що досліджується одночасно від декількох інших ознак і робити прогноз зміни ознаки, яку ми вивчаємо від зміни, включених у регресійну модель ознак [2, 6].

Адекватне керування процесами діагностики, лікування і динамічного спостереження за хворими на підставі прогностичних досліджень дозволяє покращити перебіг БА. Нині існують прогностичні таблиці для індивідуальної оцінки ризику виникнення і розвитку БА

у дітей різного віку, передбачення розвитку загострення хвороби, запропоновані математичні моделі прогнозування важкості її перебігу [2]. Однак ми не знайшли робіт, які б дозволили проводити індивідуальне прогнозування контрольованості перебігу хвороби у дітей. Неадекватне лікування, недотримання лікарських рекомендацій, нелікована супутня патологія зумовлюють неконтрольований перебіг хвороби, сприяють розвитку загрозливих для життя станів і летальності серед дітей, хворих на БА [5]. Таким наслідком можна було б запобігти, маючи чіткі критерії, які б дозволяли прогнозувати контроль захворювання.

Шукаючи можливості покращення прогнозу БА ми спробували запропонувати спосіб індивідуального прогнозування можливості досягнення контролю БА у дітей.

Метою нашої роботи було розробити спосіб індивідуального прогнозування досягнення контролю БА у дітей.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 252 дітей віком від 6 до 18 років з персистуючою БА важкого і середньоважкого перебігу (згідно загально визнаної класифікації — III, IV ступінь важкості захворювання), яким в якості базисної терапії призначалися інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС). Усі пацієнти спостерігалися на базі Львівського міського дитячого алергологічного центру (Львівська міська дитяча клінічна лікарня, вул. П. Орлика, 4). Серед обстежених дітей було відібрано 140, які склали дві групи дослідження. У першу (основну) групу увійшло 70 дітей з неконтрольованим перебігом хвороби, групу порівняння склали 70 пацієнтів з частково контрольованою (42–60%) і повністю контрольованою (28–40%) БА.

Для оцінки контрольованості хвороби ми намагалися знайти стислі коректні тести, які б дозволяли швидко і ефективно працювати з хворим. Саме таким вимогам відповідає тест контролю астми опрацьований Nathan R.A. і співавторами і опублікований в 2004 році [6,7]. Шлях до його створення був досить складним. Протягом багатьох років тривав пошук простих способів оцінки ступеня контролю астми, які можна було б застосовувати у щоденній практичній роботі. Перші тести-опитувальники включали більше 20 питань і містили показники спірометрії, визначення кількості еозинофілів в харкотинні тощо [9,10]. Високоінформативними виявилися результати вимірювання вмісту оксиду азоту в повітрі, що видихає хворий. Однак, ціна пристрою, який дозволяє здійснювати таке дослідження поки що не є доступною для практичної медицини. Виходячи з вказаного вище найважливішою залишається клінічна оцінка ступеня контролю хвороби. За допомогою сучасних методів статистичного аналізу авторами створення тесту було вибрано 5 питань, які дозволяють отримати результати, що характеризуються високим ступенем кореляції з важкістю хвороби, оціненої лікарем на підставі детального об'єктивного обстеження [9,10,11]. Описаний вище

тест контролю астми є зрозумілим, простим для виконання пацієнтами, а його показники зручні для інтерпретації. Саме цей тест пропонується останнім переглядом узгоджувального документу GINA 2006 як такий, що дозволяє пацієнту самостійно, а головне швидко і лише на підставі даних анамнезу оцінити рівень контролю хвороби [7,8].

Результати дослідження та їхнє обговорення

Дані тестування, об'єктивного та додаткового досліджень заносилися у спеціально розроблену карту. На підставі детального вивчення анамнезу та об'єктивних даних, що були занесені в анкету, ми проаналізували значимість 86 факторів, обчислюючи для кожного з них коефіцієнти кореляції з контрольованістю БА у дітей. Статистичне опрацювання результатів проводилося із застосуванням пакету комп'ютерних програм "Statistica 6.0" (StatSoft, США) та "Microsoft Excel 2000". Проведений статистичний аналіз дозволив серед ряду цих факторів виділити 16 ознак, що суттєво корелювали з неконтрольованим перебігом БА у дітей, а саме:

- потужне тригерне навантаження харчовими алергенами (ХА),
- сезонність виникнення симптомів (СВС),
- алергічний риніт (АР),
- часті госпіталізації (3 і більше протягом року) (СЛ),
- екстрені звертання до лікаря (ЕЗ),
- обмеження фізичного навантаження (ОФН),
- епізодичне лікування (ЕЛ),
- адекватне дозування ІГКС (АДГ),
- довіра до лікаря (ДЛ),
- рівень співпраці пацієнтом — комплаєнс (К),
- навички самоконтролю за перебігом хвороби і лікуванням (СК),
- часті ГРВІ (ГРВІ),
- атопічний дерматит (АД),
- пасивне тютюнопаління (ПТ),
- несприятливі житлово-побутові умови (НЖП).

У таблиці 1 подані обчислені коефіцієнти кореляції для кожного із названих вище факторів із контрольованістю астми.

Для побудови прогностичної моделі можливості досягнення контролю БА у дітей застосований метод логістичної регресії. Логістичний регресійний аналіз дозволяє будувати статистичну модель для прогнозування вірогідності настання події за наявними даними (незалежні ознаки). Залежною ознакою Y , на відміну від лінійної множинної регресії, є не саме її значення P , а його логіт-перетворення. Логіт-перетворення дозволяє замість значень P , визначених на інтервалі $[0; 1]$ перейти до інтервалу $[-\infty; +\infty]$. Внаслідок цього зростає чутливість даної функції до зміни комбінацій різних прогностичних ознак. Цей метод дозволяє виявити залежність ознаки, що досліджується (контроль БА) одночасно від декількох інших ознак і робити відповідний прогноз [6]. Методи такого поглибленого сучасного статистичного аналізу дозволили нам вибрати серед комплексу взаємозв'язаних факторів, що

Таблиця 1. Корелятивний зв'язок окремих факторів із контрольованістю астми у дітей

№	Фактори		r	p
1	Потужне тригерне навантаження харчовими алергенами	ХА	-0,20	<0,05000
2	Сезонність виникнення симптомів	СВС	-0,26	<0,05000
4	Алергічний риніт	АР	-0,20	<0,05000
5	Часті госпіталізації (3 і більше протягом року)	СЛ	-0,32	<0,05000
6	Екстрені звертання до лікаря	ЕЗ	-0,44	<0,05000
7	Обмеження фізичного навантаження	ОФН	-0,63	<0,05000
8	Епізодичне лікування	ЕЛ	0,52	<0,05000
9	Адекватне дозування ІГКС	АДГ	0,54	<0,05000
10	Довіра до лікаря	ДЛ	0,26	<0,05000
11	Рівень співпраці пацієнтом —комплаєнс	К	0,27	<0,05000
12	Навички самоконтролю за перебігом хвороби і лікуванням	СК	0,30	<0,05000
13	Часті ГРВІ	ГРВІ	-0,26	<0,05000
14	Атопічний дерматит	АД	-0,20	<0,05000
15	Пасивне тютюнопаління	ПТ	-0,26	<0,05000
16	Несприятливі житлово-побутові умови	НЖП	0,30	<0,05000

впливають на контрольованість БА у дітей, сім ознак, які мали найвищий статистично достовірний вплив на можливість досягнення контролю хвороби, а саме: ХА, АР, ЕЛ, НБТ, К, ПТ, НЖП. Ці чинники були включені у прогностичну математичну модель.

Результати аналізу з використанням методу логістичної регресії представлені у табл. 2.

Достовірність обчислених коефіцієнтів становить (р стаовить 0,00001).

Імовірність розвитку контрольованого перебігу БА р залежно від вибраних нами факторів обчислено за формулою 1:

$$p = e^n / (1 + e^n) \quad (1)$$

де $e = 2,71828...$ — основа натуральних логарифмів,

Y — величина обчислена за формулою 2:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n, \quad (2)$$

де β_0 — константа,

β_n — коефіцієнт при кожному факторі,

X_n — значення факторів.

Підставивши у формулу результати, отримаємо значення Y для прогнозу контрольованості астми:

$$Y = -3,64505 - 0,409326 \cdot X_A - 1,44611 \cdot A_P + 28,17490 \cdot E_L + 3,41497 \cdot A_D G + 1,134797 \cdot K - 0,153754 \cdot P_T + 2,44090 \cdot H_J P \quad (3)$$

Теоретично р може приймати значення від 0 (неможлива подія) до 1 (подія відбувається завжди).

Для зручності практичного застосування отриманих результатів, були обчислені і подані в табличному варіанті ймовірності досягнення контролю бронхіальної астми у дітей залежно від різної комбінації чинників ризику (за інформацією щодо цих таблиць можна звертатися до авторів статті). Такими таблицями може

Таблиця 2. Результати оцінки досліджень за методом логістичної регресії

№	Фактори	Коефіцієнти регресії (β_n)
1	2	3
	Константа β_0	-3,64505
1	ХА	-0,409326
2	АР	-1,44611
3	ЕЛ	28,17490
4	АДГ	3,41497
5	К	1,134797
6	ПТ	-0,153754
7	НЖП	2,44090

користуватися практичний лікар для індивідуального прогнозування контрольованості БА у кожної дитини.

Таким чином, за допомогою математичного прогнозування можна виявити хворих з високою ймовірністю неконтрольованого перебігу БА і організувати адекватне спостереження і лікування.

Як наочний приклад наводимо дані одного з наших спостережень. Пацієнт С., 1996 р.н., госпіталізований з типовим приступом тяжкої бронхіальної астми в алергологічне відділення МДКЛ. Із анамнезу відомо, що хлопчик народився доношеним; годувався грудьми до 7 місяців; в двохмісячному віці діагностований атопічний дерматит, в три роки — інфекційний мононуклеоз. Перший типовий приступ бронхіальної астми в дитини розвинувся у віці 1,5 року, однак діагноз був встановлений у 2,5 роки. Пацієнт не дотримується гіпоалергенної

дієти ($X_A = 1$), проте було проведено санацію побуту, житлово-побутові умови є задовільними ($H_{ЖП} = 1$); встановлено, що мати курить ($ГП = 1$). У дитини виявлено супутню патологію — алергічну риносинусопатію ($AP = 1$). Пацієнт вміє здійснювати самоконтроль за перебігом хвороби і лікуванням, з довірою ставиться до лікарських рекомендацій ($K = 1$). Дитина отримує адекватне дозування ІГКС ($ADГ = 1$), однак лікування є епізодичним ($ЕЛ = 0$). Пацієнт правильно проводить інгаляції ІГКС і регулярно відвідує лікуючого лікаря.

Підставивши результати дослідження у формулу, отримуємо значення Y :

$$Y = -3,64505 - 0,409326 \cdot 1 - 1,44611 \cdot 1 + 28,17490 \cdot 0 + 3,41497 \cdot 1 + 1,134797 \cdot 1 - 0,153754 \cdot 1 + 2,44090 \cdot 1 = -3,64505 - 0,409326 - 1,44611 + 3,41497 + 1,134797 - 0,153754 + 2,44090 = 1,336427$$

Імовірність розвитку контрольованого перебігу БА р залежно від вибраних нами факторів обчислюємо за формулою:

$$p = e^Y / (1 + e^Y)$$

де $e = 2,71828...$ — основа натуральних логарифмів.

Таким чином, контрольованість БА у хлопчика прогнозується з імовірністю $p = 0,791901$.

Застосування методу математичного прогнозування дозволило нам розробити діагностичну і лікувальну програму для пацієнтів з неконтрольованим перебігом БА.

Діагностична програма включала наступні послідовні кроки: оцінка адекватності базисної терапії; аналіз дотримання лікарських рекомендацій, проведення повторної диференціальної діагностики; може, це — не астма?, пошук супутньої патології (езофагогастральний рефлюкс, імунодефіцит, атипова флора, гельмінтози, природжені вади розвитку серцево-судинної системи тощо), пошук додаткових, не врахованих раніше, провокаційних чинників (алергени, вірусні інфекції, екологічні чинники, куріння, ліки тощо).

Нині доведено, що у разі важкого перебігу хвороби обов'язковим є застосування ІГКС. Якщо призначення середніх доз ІГКС не дозволяє контролювати хворобу слід розважити наступні терапевтичні можливості: або підвищити дозу ІГКС, або додати до ІГКС інші ліки (β_2 -агоністи тривалої дії, антилейкотрієнові препарати, теофіліни). Переважна більшість наших пацієнтів отримувала комбіновану базисну терапію із застосуванням ІГКС та β_2 -агоністів тривалої дії.

Наступним нашим тактичним кроком був аналіз дотримання лікарських рекомендацій. В цьому контексті найважливішою була проблема налагодження співпраці з пацієнтом (покращення комплаєнсу). Відомо, що дуже важливим аспектом досягнення астма-контролю є адекватне і коректне використання засобів доставки інгаляційних препаратів. Від адекватності підбору інгаляційного засобу і правильності проведення інгаляції значною мірою залежить успіх лікування. Наші дослідження показали, що навчання хворих техніці проведення інгаляцій з наступним контролем дозволило суттєво підвищити процент безпомилкового проведення інгаляцій.

Застосування описаних вище класичних схем терапії і освітня робота дозволили досягти контролю над БА в більшості (45–64,3%) пацієнтів основної групи. Однак, у 35 (35,7%) дітей запропоновані терапевтичні заходи були недостатньо ефективними. За таких обставин ми здійснювали такі послідовні кроки: проводили повторну дифдіагностику, шукали супутню патологію (езофагогастральний рефлюкс, імунодефіцит, атипова флора, гельмінтози, природжені вади розвитку серцево-судинної системи тощо) та додаткові провокаційні чинники (алергени, вірусні інфекції, екологічні чинники, куріння, ліки тощо).

У разі виявлення супутньої патології призначали відповідне лікування. Обов'язковим елементом терапії було обмеження впливу додаткових тригерних чинників. Це дозволило підвищити контрольованість хвороби до 82,9%.

Таким чином, застосування представленої вище покрокової діагностичної і лікувальної програми дозволило досягти контролю над хворобою у 58 дітей (82,9%) основної групи. Це дає нам підстави з оптимізмом дивитися у майбутнє, оскільки частота неконтрольованого перебігу БА серед дітей в Україні за даними різних авторів коливається між 5–30%.

Висновки

Проведені дослідження дозволили запропонувати математичну модель прогнозування контролю БА у дітей, на підставі якої розроблений конкретний діагностичний та лікувальний алгоритм дій лікаря у разі неконтрольованого перебігу хвороби.

Покрокова діагностична та лікувальна програма дозволила досягти контрольованості хвороби у 58 дітей (82,9%) основної групи, що суттєво перевищує існуючі показники контролю БА.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гриднева С.Б., Неретина А.Ф., Фролова В.Н. Оценка основных факторов возникновения бронхиальной астмы на основе экспертной информации методом ранжирования / В кн.: Высокие технологии в технике, медицине и образовании. — Воронеж.: Воронеж. Гос. Тех. Ун-т. — Ч. 3. — С. 147–151.
2. Гельцер Б.И., Куколь Л.В. Прогностические исследования при бронхиальной астме // Пульмонология. — 2002. — № 2. — С. 66–72.
3. Казберюк Н.А. Автоматизация создания прогностических таблиц. — В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания. — М., 1998. № 240.
4. Сложная астма / Огородова Л.М., Петровская Ю.А., Петровский Ф.И., Кобякова О.С. // Пульмонология. — 2001. — № 1. — С. 94–100.
5. Петровский Ф. И. Тяжелая и терапевтически резистентная астма у детей // Аллергология. — 2004. — № 2. — С. 48–55.
6. Ребров О. Ю. Статистический анализ медицинских данных // Издательство Медиа Сфера. — Москва, 2006. — С. 305.
7. Рекомендации Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma, GINA), пересмотр 2006 г. // Клінічна імунологія. Алергологія. Інсектологія. — 2007. — № 2 (07). — С. 71–78.
8. Kuprys-Lipinska I., Kuna P. Nowa strategia terapii astmy — wytyczne GINA 2006 // Terapia. — 2007. — № 4. — 9–15.
9. Kupczyk M., Kuna P. Test kontroli astmy — Asthma Control Test (ACTM) — na tle zalecen GINA 2006 // Terapia. — 2007. — № 4. — P. 17–19.
10. Kupczyk M., Kuna P. Test kontroli astmy- Asthma Control Test (ACTM) — w codziennej praktyce lekarskiej // Terapia. — 2006. — № 4. — P. 15–17.
11. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control / Nathan R.A., Sorknes C.A., Kosinski M. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2004. — 1. — P. 59–65.

ПРОГНОЗУВАННЯ МОЖЛИВОСТІ ДОСЯГНЕННЯ КОНТРОЛЮ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

В. О. Боднарчук, Л. В. Беш

Резюме

В статті висвітлені можливості досягнення контролю бронхіальної астми у дітей, представлений спосіб індивідуального прогнозування перебігу хвороби із застосуванням методу логістичної регресії. Представлено рівняння регресії, за допомогою якого можна обрахувати ймовірність досягнення контролю бронхіальної астми у дітей в залежності від різної комбінації факторів ризику. Наведені результати його застосування в практиці роботи Львівського міського дитячого алергологічного центру.

FORECASTING OF OBTAINING PROGNOSIS OF CONTROL OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

V. O. Bodnarchuk, L. V. Besh

Summary

The possibilities of bronchial asthma in children including the manner of individual prognosing the disease course by applying the method of logistic regression are represented in the article. The regression equation has shown to be able to calculate the probability of obtaining control of bronchial asthma in children depending on various combination of factors. The results of its introducing into practice of the work in the Lviv city children allergological centre.