

На правах рукописи

Ширяева Дарья Михайловна

**Оценка клинического и прогностического значения
количественных характеристик пыльцы аллергенных растений
у детей с ранним весенним поллинозом**

14.01.08 – Педиатрия

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д-р мед. наук, профессор И.П. Корюкина).

Научные руководители:

доктор медицинских наук,

профессор

Минаева Наталия Витальевна

доктор медицинских наук,

профессор

Корюкина Ирина Петровна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Вахлова Ирина Вениаминовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Екатеринбург),

Федоскова Татьяна Германовна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярных механизмов аллергии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (г. Москва)

Ведущая организация: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Защита состоится «__» _____ 2018 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614000, г. Пермь ул. Петропавловская, 26

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, с авторефератом – на сайтах: www.vak.ed.gov.ru и www.psma.ru.

Автореферат разослан «____» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук,

профессор

Минаева Наталия Витальевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Актуальность проблемы IgE-ассоциированной аллергии обусловлена ее широкой распространенностью и тенденцией к неуклонному росту. Заболеваемость аллергическим риноконъюнктивитом в среднем по России может достигать 12,7–24% [Горячкина Л.А., Терехова Е.П. 2013; Курбачева О.М., 2015]. Одной из наиболее частых причин формирования сенсibilизации является пыльца растений [Адо В.А., 1991; Намазова-Баранова Л.С., 2010; Балаболкин И.И., 2004]. Пыльца как фоновый компонент атмосферного аэрозоля встречается в атмосфере практически во всех климатических зонах [Головки В.В., 2004]. Наблюдение за качеством и количеством пыльцы – важный элемент медико-экологического мониторинга [Черешнев В.А. с соавт., 2016]. С точки зрения среды обитания, пыльца – это экологический фактор; с позиции медицины – аллерген для чувствительного пациента. В Средней полосе России первостепенная роль в этиологии поллинозов принадлежит берёзе повислой (*Betula pendula Roth*) [Балаболкин И.И., 2004].

В настоящее время неизвестно, существуют ли конкретные количественные характеристики пыльцы, отражающие формирование и тяжесть симптомов поллиноза. За рубежом в отдельных локальных исследованиях делались попытки определения пороговых концентраций пыльцы, но результаты работ достаточно противоречивы [Sofiev M., 2007]. Исследования последних лет показали, что концентрация пыльцы – важный, но далеко не единственный фактор, определяющий формирование клинического ответа при поллинозе [D'Amato G., 2014; Ito K. et al., 2015]. Необходимо изучить индивидуальные особенности пациента, от которых, вероятно, может зависеть формирование клинического ответа.

Определение количественных значений пыльцы, влияющих на развитие симптомов, позволит оптимизировать выбор сроков лечения и профилактики сезонной аллергии. В России подобные работы не проводились. Не изучалась также возможность применения количественных характеристик пыльцы как фактора, влияющего на реализацию клинических симптомов или как способа оценки динамики лечения. Изучение вклада индивидуальных характеристик пациента поможет дать целостное представление о течении заболевания и персонализировать терапию.

Цель настоящего исследования

Провести количественную оценку влияния концентрации пыльцы аллергенных растений на формирование симптомов поллиноза у чувствительных пациентов и оценить возможность ее использования для прогноза обострения, оценки эффективности терапии, изучения закономерностей развития болезни.

Задачи исследования

1. Провести анализ динамики заболеваемости поллинозом у детей, сопоставить данные о пыльцевой сенсibilизации и результаты пыльцевого мониторинга.

2. Оценить взаимосвязь характера и выраженности симптомов поллиноза у детей, количества пациентов в стадии обострения и уровня медикаментозной нагрузки с концентрацией пыльцы ранних весенних деревьев (березы, ольхи, лещины).

3. Описать вероятность появления симптомов поллиноза на пыльцу березы с помощью математической модели на основе количественных характеристик пыльцы березы и других значимых факторов.

4. Определить пороговые уровни концентрации пыльцы березы, при которых возникают симптомы поллиноза у 25, 50 и 75% чувствительных к данному аллергену пациентов.

Научная новизна

На модели раннего весеннего поллиноза, связанного с пылением березы, ольхи и лещины в пределах одной географической территории – Пермского края, установлено, что для развития симптомов заболевания у детей концентрация пыльцы березы является значимым прогностическим признаком в течение всего периода пыления. Уровни пыльцевых зерен ольхи имеют значение только для формирования первых клинических симптомов в начале сезона пыления у 20–25% пациентов. Впервые описана вероятность появления симптомов поллиноза у детей с помощью математической логит-модели. На основе математического моделирования впервые установлена закономерность формирования клинических симптомов поллиноза у детей, которая наряду с количеством пыльцы аллергенных растений связана с гендерными различиями, возрастом, отсроченным характером клинического ответа. Предложена методика расчета точечных значений концентрации пыльцы березы, при которых развиваются симптомы у чувствительных к данному аллергену пациентов. Установлена зависимость пороговых для

развития клинического ответа концентраций пыльцы от пола (у девочек – выше). Показано, что применение АСИТ повышает пороговую концентрацию пыльцы.

Теоретическая и практическая значимость

Установлены ограничения метода пыльцевого мониторинга в прогнозировании сроков начала очередного обострения аллергии. Показано, что у 20–25% чувствительных к пыльце березы, ольхи симптомы появляются на 1–8 дней раньше регистрации первых пыльцевых зерен.

Обоснована возможность оценки риска обострения по регистрации симптомов у референсной группы пациентов с поллинозом.

Знание особенностей формирования клинического ответа на пыльцу аллергенных растений позволит персонализировать оценку риска обострений. Построена логит-модель, которая может быть использована для выявления новых закономерностей развития поллиноза на пыльцу березы.

Представленный способ математического моделирования вероятности появления симптомов сезонного риноконъюнктивита использован для изучения особенностей формирования клинического ответа при поллинозе с учетом влияния различных факторов (возраст, пол и др.). Его применение позволило выявить гендерные различия чувствительности к пыльце.

Положения, выносимые на защиту

1. Для прогнозирования развития симптомов раннего весеннего поллиноза по данным аэропалинологического мониторинга определяющей является концентрация пыльцы березы. Пыльца ольхи, лещины не имеет прогностической значимости в виду низких концентраций в атмосферном воздухе. Уровень содержания пыльцевых зерен ольхи имеет значение для появления первых симптомов в начале сезона пыления.

2. Формирование симптомов поллиноза у детей имеет гендерные и возрастные особенности, отсроченный по отношению к контакту с пылью характер клинического ответа.

3. Пороговые для развития симптомов поллиноза значения концентрации пыльцы березы у девочек выше, чем у мальчиков; у пациентов с АСИТ выше, чем без АСИТ.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования используются в Городской детской клинической поликлинике № 5 г. Перми.

Полученные данные применяются в образовательном процессе кафедры педиатрии ФДПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера.

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на XVIII Съезде педиатров с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2017), научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Молодая наука – практическому здравоохранению» (Пермь, 2017), XIV Всероссийской палинологической конференции, посвященной памяти В.П. Гричука (Москва, 2017), научно-практической конференции «Современные проблемы математики и ее прикладные аспекты – 2013» (Пермь), 7, 8 и 9-й научных конференциях молодых ученых кафедры педиатрии ФДПО, посвященных памяти проф. В.Н. Каплина (Пермь, 2016, 2017, 2018 гг.).

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 13 работ, в том числе 5 в изданиях, рекомендованных ВАК.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.08 – педиатрия (патология детей дошкольного и школьного возраста, экологические проблемы педиатрии) и паспорту специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (изучение особенностей функционирования иммунной системы при аллергии на пыльцу березы).

Личный вклад автора

На основании изучения данных литературы автором была сформулирована гипотеза о возможности количественного описания вклада пыльцы в формирование обострения поллиноза с учетом значимых характеристик пациента, что позволило определить цель и задачи исследования, разработать дизайн, выбрать оптимальные методики для решения поставленных задач. В проспективной части исследования автор лично проводила сбор анамнеза, аллергологическое обследование и контроль общего состояния 65 пациентов в динамике. Автором проведены систематизация, статистическая обработка, обобщение полученных данных и подготовка публикаций по теме диссертации. Доля личного участия автора в планировании, организации и проведении исследования составила не менее 80%.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 114 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав собственных наблюдений, заключения, выводов, 2 клинических примеров, рекомендаций практическому здравоохранению и списка литературы, включающего 166 источников (из них 80 – отечественных и 86 – зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 28 рисунками, 23 таблицами.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, протокол № 3 от 25.03.2015. Согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, информированное согласие на участие в исследовании было получено от законных представителей пациентов младше 15 лет или самих пациентов, достигших 15-летнего возраста.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в 2014–2017 гг. на кафедре педиатрии ФДПО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера. Работа включала в себя ретроспективную описательно-аналитическую часть и проспективное описательно-аналитическое исследование клинических симптомов в группе пациентов с ранним весенним поллинозом во взаимосвязи с данными пыльцевого мониторинга (рис.1).

На *I этапе* изучена динамика заболеваемости детей и подростков г. Перми и Пермского края аллергическим ринитом (поллинозом) по анализу зарегистрированных случаев; структура пыльцевой сенсibilизации – по результатам аллергообследования пациентов в возрасте от 3 до 18 лет с типичными сезонными респираторными симптомами; результаты аэропаллинологического мониторинга за период с 2010 по 2014 г. с анализом суммарной пыльцевой продуктивности, ее структуры у древесных растений, календарных сроков начала и окончания периода пыления, его общей продолжительности, пиковых концентраций. Концентрация пыльцевых зерен в атмосферном воздухе определялась с помощью пыльцевой волюметрической ловушки Буркарда на кафедре ботаники и генетики растений ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (руководитель аэропаллинологического мониторинга – д-р биол. наук Л.В. Новоселова).

На *II этапе* сформирована когорта детей с ранним весенним поллинозом.



Рис. 1. Дизайн исследования

Критерии включения: возраст от 3 до 17 лет, установленный диагноз раннего весеннего поллиноза, подтвержденная с помощью скарификационных кожных проб и/или серологических методов сенсibilизация к пыльце ранних весенних деревьев (березе, ольхе, лещине), проживание на территории г. Перми, наличие информированного согласия.

Критерии невключения: сопутствующая клинически значимая бытовая сенсibilизация, наличие хронических заболеваний со сходными клиническими проявлениями (например, хронический аденоидит), сопутствующая тяжелая соматическая патология, развитие типичной клиники, сходной с симптомами сезонного риноконъюнктивита, до 1 апреля.

Критерии исключения (для этапа статистической обработки): признаки острой респираторной инфекции в период наблюдения, выезд за пределы Пермского края в этот период наблюдения.

Сроки наблюдения установлены в соответствии с 98%-ным основным периодом пыления (ОПП 98) основных аллергенных деревьев этого периода. Анализ клинических данных осуществлялся в соответствии со шкалой RTSS по дневникам самонаблюдений [Shamji M.H. et al., 2015]. Учет медикаментозной нагрузки на этапе статистической обработки проводился по шкале dMS [Pfaar O. et al., 2014]. Сведения о приеме аллергена заносились в дневник самонаблюдения.

Контроль состояния пациентов проводился в период отбора детей в исследование, перед началом периода наблюдения и далее в динамике каждые десять дней.

Использованы данные аэропалеонтологического мониторинга в г. Перми за 2015–2016 гг. Концентрация пыльцы представлена в виде количества пыльцевых зерен в кубическом метре воздуха в сутки (п. з./м³).

Из 65 скринированных детей исключены 5 человек (4 – по причине сопутствующей клинически значимой бытовой сенсibilизации, 1 – из-за сопутствующего хронического аденоидита); из 60 включенных в исследование в период наблюдения выбыли 16 детей (из них 7 – вследствие присоединения признаков ОРИ в период наблюдения, 9 – вышли из исследования досрочно по собственному желанию); в статистическую обработку вошли данные 44 пациентов. Дети 2015 года наблюдения составили основную группу. Была проведена стратификация: по признаку наличия или

отсутствия АСИТ в комплексной программе лечения – для оценки взаимосвязи концентрации пыльцы и медикаментозной нагрузки; по признаку наличия или отсутствия сенсibilизации к пыльце ольхи – для анализа появления первых симптомов в начале сезона пыления.

С учетом межсезонной изменчивости пыльцевой продуктивности и для проверки воспроизводимости данных, полученных в основной группе в сезоне пыления 2015 года, была сформирована группа контроля из числа пациентов, наблюдавшихся в сезоне пыления 2016 года (15 детей, соответствовавших критериям включения, невключения и исключения; период наблюдения – с 1 апреля по 31 мая 2016 года). В связи с нетипичным совпадением начала пыления ольхи и березы в сезоне пыления 2016 г, группа контроля по признаку сенсibilизации к пыльце ольхи не стратифицировалась.

Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка проводилась с помощью программ Excel, Statistica 8,10, EViews 6, статистической среды R. Статистический анализ проспективного этапа исследования выполнялся совместно с доцентом кафедры высшей математики ПГНИУ, канд. физ.-мат. наук В.В. Чичаговым. Для описания полученных результатов применялись методы описательной статистики. Количественные данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Проверка параметров на нормальность распределения проводилась с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Данные с распределением, отличным от нормального, описывались с помощью непараметрических статистических критериев и представлялись в виде медианы и интерквартильной широты. Для оценки взаимосвязи симптомов поллиноза, количества пациентов в обострении, уровня медикаментозной нагрузки и концентрации пыльцы применялись корреляционный анализ по Спирмену для качественных данных, по Пирсону для количественных данных, регрессионный анализ. Для оценки значимости различий использовались t-тест, тест Манна–Уитни. Построение математической модели вероятности появления симптомов сезонного риноконъюнктивита на пыльцу березы осуществлялось с помощью бинарной логистической регрессии [Айвазян С.А., 2010]. Качество построенной модели оценивалось с

помощью ROC-анализа. Учет данных на этапе построения модели проводился по бинарной шкале (0 – нет признака, 1 – есть признак). Нижняя и верхняя границы доверительных интервалов для оценок коэффициентов модели и отношения шансов (ОШ) логит-модели обозначались соответственно 95%ДИ и 95%ДИ.

Результаты исследования и их обсуждение

По динамике заболеваемости среди детей Пермского края (ПК) в возрасте от 0 до 14 лет показатель общей заболеваемости аллергическим ринитом в период с 2005 по 2015 г. увеличился с 370 до 531 на 100 000 детского населения (на 43,5%) и был сопоставим с данными по Российской Федерации (РФ) и Приволжскому Федеральному округу (ПФО). Показатель общей заболеваемости среди подростков ПК в возрасте 15–17 лет за 4 года (2012–2015 гг.) увеличился на 23% (с 869 до 1 070 на 100 000 детского населения), он превышал аналогичный показатель детей до 14 лет в 2 раза. Показатель первичной заболеваемости аллергическим ринитом (поллинозом) среди детей ПК от 0 до 14 лет (2005–2015 гг.) имел тенденцию к снижению, среди подростков 15–17 лет (2012 по 2015 г.) – к росту. В целом в ПК, РФ и ПФО наблюдалась сходная тенденция: уровни общей и первичной заболеваемости подростков были выше, чем у детей до 14 лет в 1,5–1,7 раза и в 1,1–1,6 раза соответственно.

В структуре пыльцевой сенсибилизации у детей г. Перми и ПК преобладали положительные кожные пробы на аллергены деревьев, среди них лидеры по доле положительных реакций и силе ответа – береза и ольха (рис.2, табл.1).

%

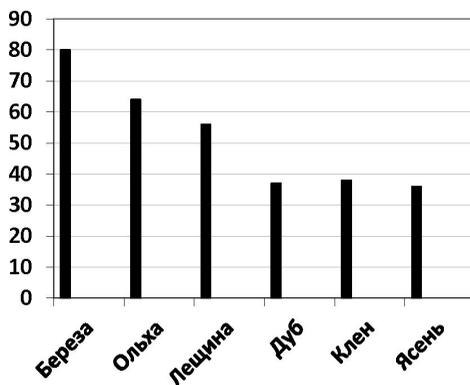


Рис. 2. Профиль сенсибилизации к пыльце ранних весенних деревьев (n=295)

Таблица 1

Уровень сенсibilизации при постановке скарификационных кожных проб с аллергенами пыльцы деревьев (n=295)

Аллерген	Сила кожной реакции по полуколичественной шкале								Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Береза	18	14,8	18	14,8	42	34,4	44	36	122	100
Ольха	25	22,9	14	12,9	23	21,1	47	43	109	100
Лещина	23	26,4	18	20,7	35	40,3	11	12,6	87	100
Дуб	42	68,9	18	29,5	1	1,6	-	-	61	100
Кленовые	50	75,8	14	21,2	2	3	-	-	66	100
Ясень	49	71	20	29	-	-	-	-	69	100

По данным пыльцевого мониторинга, в структуре суммарной пыльцевой продуктивности во все сезоны наблюдения, кроме 2012 года, доля древесных растений значительно преобладала над травянистыми. В пыльцевом спектре весеннего периода доминировала пыльцевая продуктивность березы (рис.3).

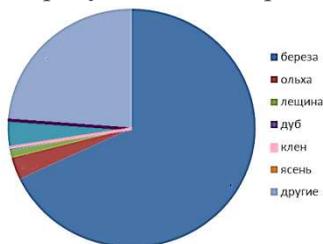


Рис.3. Структура пыльцевой продуктивности деревьев (обобщенные данные за сезоны пыления 2010–2014 гг.)

Установлены выраженные межсезонные различия в динамике продолжительности и интенсивности пыления ранних весенних деревьев (рис.4). Полученная информация позволила обосновать сроки и продолжительность дальнейшего наблюдения при изучении клинических симптомов заболевания в зависимости от концентрации пыльцы.

Сопоставление данных аллергообследования и пыльцевого мониторинга показало, что пыльца березы доминирует и в аэропалинологическом спектре, и в структуре сенсibilизации детей Перми и Пермского края. Пыльцевые зерна ольхи появляются в

аэропалинологическом спектре на несколько дней раньше березы, суточная концентрация пыльцевых зерен ольхи достигает 40–46–100 п.з./м³/сут., это важно для оценки риска обострения у чувствительных к ольхе пациентов.

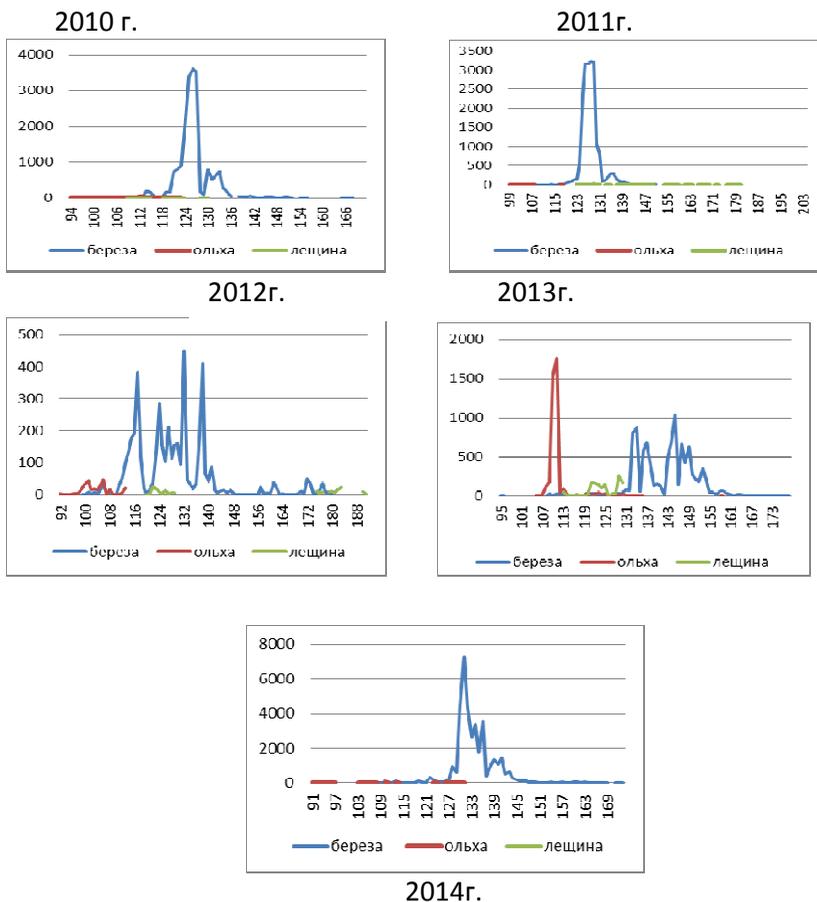


Рис.4 Динамика пыления березы, ольхи, лещины в 2010-2014 гг.
По оси абсцисс – дни года, начиная с 1 января; по оси ординат – число пыльцевых зерен за сутки, п. з./м³

Проспективное описательно-аналитическое исследование

Характеристика пациентов основной группы: средний возраст пациентов составил 10,4 [6, 75; 13, 3] года, соотношение мальчиков и девочек – 2:1. Отягощенную наследственность по поллинозу имели 17 (38,6%) детей, по материнской линии – 8 (47%), по линии отца –

9 (53%). По данным анамнеза, минимальный возраст дебюта сезонного риноконъюнктивита составил 2 года, максимальный – 15 лет, средний в группе – 4,0 [3,0;7,0] года. Минимальный стаж заболевания к моменту включения в исследование оставил 1 год, максимальный – 12 лет, средний в группе – 3,0 [2,0;7,0] года.

Клинические симптомы поллиноза в виде сезонного ринита имели 100% детей, проявления сезонного конъюнктивита – 37 (84%). Преобладала средняя степень тяжести (65,9%). Атопическую бронхиальную астму в анамнезе имели 7 (16%) детей, у 3 (6,8%) из них в сезон наблюдения зарегистрированы симптомы обострения. В структуре сопутствующей патологии преобладали рецидивирующий обструктивный бронхит (6,8%) и атопический дерматит (6,8%). Медикаментозная терапия представлена в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика лечения пациентов основной группы

Характеристики	Кол-во пациентов	
	абс.	%
<i>По принципу терапии</i>		
Базисная (плановая)	43	97,7
Симптоматический (эпизодический) прием препаратов дополнительно	11	26
<i>По группе препаратов и путям введения</i>		
Антигистаминные, в т.ч.		
системные перорально	42	95,5
топические в нос	4	9
топические в глаза	8	18
Антилейкотриеновые	5	11,4
Глюкокортикостероиды, в т.ч.		
топические в нос	9	20,5
топические в глаза	0	0
ингаляционные	2	4,5
в комбинации с бронхолитиком	1	2,3
АСИТ, в т.ч.	16	36
сублингвально	15	94
подкожно	1	6

Сезон пыления ранних весенних деревьев в 2015 г. был типичным для нашего региона, сходным с предыдущими годами наблюдения.

Манифестация клинических симптомов сезонного аллергического ринита была отмечена на 1–8 дней раньше начала регистрации первых пыльцевых зерен ольхи. В первый день обнаружения пыльцевых зерен (9 апреля – 2 п.з./м³) симптомы имели 7 сенсibilизированных к данной пыльце пациентов (20%) и 2 человека (25%) без сенсibilизации. Таким образом, можно предположить, что пыльцевой мониторинг, как метод оценки начала очередного обострения, не обеспечивает точность прогноза для каждого пациента. В связи с этим целесообразно создание альтернативного способа оценки риска, основанного на информации о клинических симптомах референсной группы пациентов с установленным диагнозом поллиноза.

В корреляционном анализе клинических и аэробιологических данных между выраженностью симптомов сезонного риноконъюнктивита и концентрацией изучаемых аллергенов установлена сильная прямая связь для пыльцы березы ($r=0,85$, $p<0,05$) и обратная связь умеренной силы для пыльцы ольхи ($r= - 0,48$, $p<0,05$). Вероятнее всего, отрицательная связь «ольха – симптомы» связана с тем, что период снижения концентрации пыльцевых зерен ольхи по времени накладывается на время стремительного нарастания концентрации пыльцевых зерен березы, при этом суммарная сезонная пыльцевая продуктивность пыльцы березы в 118 раз выше, чем ольхи. Концентрация пыльцы лещины не была использована при анализе основной группы в связи с ничтожно малым ее суммарным содержанием за сезон пыления 2015 г. – всего 6 п.з./м³.

При оценке взаимосвязи концентрации пыльцы березы и количества пациентов, имеющих симптомы, выявлена сильная прямая связь ($r=0,89$, $p<0,05$). Между концентрацией пыльцы ольхи и количеством человек с симптомами установлена обратная связь ($r= - 0,52$, $p<0,05$).

Концентрация пыльцы березы и уровень медикаментозной нагрузки имели прямую умеренную связь ($r=0,49$, $p<0,05$); концентрация пыльцы ольхи и уровень медикаментозной нагрузки – обратную связь ($r= - 0,14$, $p<0,05$). Медикаментозная нагрузка была существенно ниже в группе пациентов, получавших предсезонно-сезонную АСИТ: 29 [20;32] и 38,5 [30,5;44] баллов – соответственно ($p= 0,005$).

Оценка прогностической значимости выявленных взаимосвязей в регрессионном анализе подтвердила полученные в корреляционном анализе зависимости и показала, что именно концентрация пыльцы

березы является значимым прогностическим признаком для выраженности симптомов поллиноза, количества пациентов в стадии обострения и уровня медикаментозной нагрузки. Значение силы влияния пыльцы березы (Beta) составило 0,91 ($p=0,000001$). Концентрация пыльцы березы являлась значимым прогностическим признаком для количества пациентов в стадии обострения (Beta=0,89 при $p=0,000001$) и для уровня медикаментозной нагрузки (Beta=0,86 при $p=0,000001$). Для пыльцы ольхи Beta = -0,47 ($p=0,00102$), что свидетельствовало об отсутствии прогностической значимости. Концентрация пыльцы ольхи являлась незначимым прогностическим признаком для количества пациентов с симптомами и уровня медикаментозной нагрузки: Beta= - 0,53 ($p=0,0004$) и Beta= - 0,18 ($p=0,44$) соответственно.

Для проверки воспроизводимости полученных данных в следующем пыльцевом сезоне была сформирована группа контроля, сопоставимая с основной группой по среднему возрасту пациентов ($p=0,265$), гендерной структуре, среднему возрасту дебюта поллиноза ($p=0,274$), стажу заболевания ($p=0,718$), структуре симптомов по степени тяжести и профилю сенсибилизации.

Анализ пыльцевой нагрузки в сезоне пыления 2016 г. в сравнении с 2015 г. показал, что пиковая концентрация пыльцы березы и ее суммарная пыльцевая продуктивность были выше в 2 раза.

Результаты корреляционного анализа концентрации пыльцы аллергенных растений с клиническими данными и объемом лечения были сопоставимы по силе и направлению выявленных связей; прогностическая значимость установленных взаимосвязей в регрессионном анализе также дала результаты, сопоставимые с данными предшествующего сезона.

Построение и анализ математической модели вероятности появления симптомов сезонного риноконъюнктивита у группы пациентов с аллергией к пыльце березы

Были использованы такие параметры, как пыльцевая нагрузка, симптоматическое медикаментозное лечение, АСИТ, возраст и пол пациентов. Расчет вероятности (\hat{P}) наличия у пациентов симптомов сезонного риноконъюнктивита, проводился по формуле

$$\hat{P} = \hat{P}(y = 1 | \text{Bet}, ML, \text{ASIT}, \text{GEN}, \text{AGE}) = \frac{\exp(\hat{y})}{1 + \exp(\hat{y})} \quad (1)$$

$$\hat{y} = -4,54 + 0,00106\text{Bet} + 2,87\text{ML} - 1,34\text{ASIT} + 0,870\text{GEN} + 0,0199\text{AGE} \quad (2),$$

где y – бинарная переменная, принимающая значение 0 или 1 в зависимости от отсутствия или наличия у пациента симптомов в текущие сутки, Bet – концентрация пыльцы березы за предыдущие сутки (ед. изм. – п.з./м³); ML (medication load) – медикаментозная нагрузка, выражавшаяся в виде бинарной переменной (0 – ее отсутствие, 1 – наличие); $ASIT$ – аллергенспецифическая иммунотерапия, бинарная переменная (0 – ее отсутствие, 1 – наличие); GEN – пол пациента (0 – девочка, 1 – мальчик), AGE – возраст пациента (в месяцах).

Для построения модели использовались результаты 858 наблюдений за 24 пациентами в период с 26 апреля по 31 мая 2015 года. Были исключены данные 20 пациентов: 3 из-за отрицательной скарификационной кожной пробы к пыльце березы и 17 – из-за наличия симптомов поллиноза до начала пыления березы. Одно наблюдение представляло собой совокупность значений показателей y , ML , $ASIT$, GEN , AGE отдельно у каждого из 24 пациентов в каждый из дней периода проспективного наблюдения и значение концентрации пыльцы березы в предыдущий день Bet .

Все пациенты получали плановую медикаментозную терапию. Из них 7 (29%) в периоде наблюдения было назначено дополнительное симптоматическое лечение. Предсезонно-сезонная АСИТ проведена 10 (42%) детям.

Все коэффициенты модели статистически значимы, уровень значимости вальдовской статистики $<0,001$ для каждого из коэффициентов. Адекватность модели оценивалась с помощью критериев Хосмера–Лемешова – 6,78, $p = 0,237 > 0,05$ и Андрюса – 11,06, $p = 0,136 > 0,05$. Отношение шансов показывало, что увеличение значений переменных Bet , ML , GEN или AGE приводило к увеличению вероятности наличия симптомов у пациента, а возрастание переменной $ASIT$ – к уменьшению этой вероятности (табл.3).

Таблица 3

Значения отношений шансов переменных логит-модели						
Переменная	Константа	Bet	ML	$ASIT$	GEN	AGE
ОШ	0,0107	1,001	17,7	0,263	2,39	1,020
-95%ДИ для ОШ	0,0046	1,001	10,8	0,175	1,63	1,015
+95%ДИ для ОШ	0,0248	1,001	29,2	0,395	3,50	1,025

Специфичность данной модели, Sp составила 68,8%; чувствительность, Se – 88,4%, корректность прогнозов в целом – 80,9%. В ROC-анализе были подтверждены ее хорошие прогностические возможности ($AUC = 0,869$).

Для прогнозирования наличия симптомов сезонного риноконъюнктивита характеристики пациента *ML*, *GEN*, *ASIT* и *AGE*, а также значение концентрации пыльцы за предыдущие сутки *Bet* подставлялись в формулу (2), и по формуле (1) вычислялось значение оценки вероятности наличия симптомов; если принимало значение > 0,5, делался вывод о высокой вероятности проявления симптомов сезонного риноконъюнктивита у пациента, при значении < 0,5 – о низкой вероятности.

Определены точечные значения порогового уровня концентрации пыльцы березы за предыдущие сутки, при которых в последующие сутки симптомы будут у 25%, 50% и 75% пациентов (табл. 4).

Вычисления осуществлялись по формуле

$$Bet_* = \frac{y + 4,54 - 2,87ML + 1,34ASIT - 0,870GEN - 0,0199AGE}{0,00106}$$

где $y_* = \ln \frac{p_*}{1-p_*}$, p_* - одно из значений 25, 50 или 75%.

Таблица 4

**Пороговые значения концентрации пыльцы
(количество п.з. березы /м³ за предыдущие сутки)**

Пол	АСИТ в комплексной терапии	Доля пациентов с симптомами		
		25%	50%	75%
Мужской	нет	192	1 228	2 264
Женский	нет	1 013	2 049	3 085
Мужской	есть	1 456	2 492	3 529
Женский	есть	2 277	3 313	4 350

Установлено, что предсезонно-сезонная АСИТ увеличивала пороговые значения концентрации пыльцы (или уменьшала чувствительность пациентов к пыльце). Чувствительность к пыльце у мальчиков была выше, чем у девочек (пороговые значения концентрации пыльцы у мальчиков ниже). Клинические симптомы поллиноза у мальчиков появлялись при меньшей концентрации пыльцевых зерен березы, чем у девочек. Этот факт подтверждается эпидемиологическими данными.

Таким образом, пороговые уровни варьировались в зависимости от пола пациента и наличия АСИТ.

Выводы

1. Показатели общей заболеваемости аллергическим ринитом (поллинозом) у детей Пермского края сопоставимы с данными по РФ и ПФО и имеют тенденцию к росту, у подростков 15–17 лет они в 1,5–1,7 раз выше, чем у детей до 14 лет.

2. Данные аллергообследования о преобладании сенсibilизации к пыльце березы согласуются с результатами пыльцевого мониторинга о доминировании пыльцевых зерен березы в региональном спектре; характерна межсезонная изменчивость интенсивности и продолжительности периодов пыления.

3. При раннем весеннем поллинозе только концентрация пыльцы березы имеет прямую сильную связь с выраженностью симптомов заболевания, количеством пациентов в стадии обострения и объемом медикаментозной нагрузки; она может быть использована для прогнозирования обострения. Пыльца ольхи имеет прогностическую значимость лишь для появления первых симптомов в сезоне. У 20–25% пациентов симптомы на 1–8 дней опережают начало регистрации пыльцы при аэропалинологическом мониторинге.

4. Вероятность появления симптомов аллергического риноконъюнктивита на пыльцу березы описана с помощью логит-модели, построенной на основе данных о концентрации пыльцы, медикаментозной нагрузке и АСИТ с учетом пола и возраста пациентов. Корректность прогнозов составила 80,9% (специфичность – 68,8%, чувствительность – 88,4%).

5. Установлено, что пороговые для развития симптомов значения концентрации пыльцы индивидуальны, зависят от пола, лица мужского пола более чувствительны к воздействию пыльцы.

6. С помощью метода математического моделирования показано, что АСИТ существенно повышает порог чувствительности к причинно-значимому аллергену.

Практические рекомендации

1. Врачам педиатрам, аллергологам и самим пациентам необходимо учитывать, что для оценки риска развития симптомов поллиноза в начале сезона пыления ранних весенних деревьев метод пыльцевого мониторинга может иметь ограничения чувствительности, поскольку признаки обострения заболевания (его первые симптомы) у пациентов, чувствительных к аллергенной

пыльце, появляются на 1–8 дней раньше дня регистрации первых пыльцевых зерен.

2. В качестве альтернативного метода оценки риска обострения заболевания возможно использование методики регистрации клинических симптомов у референсной группы известных пациентов, чувствительных к данным растениям, и представления этой информации в обобщенной обезличенной форме на доступных для пациентов информационных ресурсах.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Методика математического моделирования может быть применена для анализа закономерностей развития поллиноза к пыльце березы и других аллергенных растений у пациентов разных возрастных групп, разных территорий проживания или других изменяющихся условий. Оценка динамики вклада медикаментозной нагрузки или АСИТ (изменение их коэффициентов или их отношения шансов в динамике) может быть перспективным для дополнительной количественной оценки эффективности терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ:

1. *Ширяева Д.М.* Прогностическая модель вероятности появления клинических симптомов сезонного риноконъюнктивита / *Д.М. Ширяева, Н.В. Минаева, И.П. Корюкина, В.В. Чичагов, Л.В. Новоселова* // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018. Т.97. № 2. – С. 44–49.

2. *Ширяева Д.М.* Экологические аспекты поллинозов. Обзор литературы / *Д.М. Ширяева, Н.В. Минаева, Л.В. Новоселова* // Экология человека. 2016. №12. – С. 3–10.

3. *Ширяева, Д.М.* Пыльцевая сенсбилизация и аэропалинологический мониторинг в определении значимых аллергенов при раннем весеннем поллинозе / *Н.В. Минаева, Л.В. Новоселова, К.В. Плахина, Д.М. Ширяева* // Российский аллергологический журнал. 2015. №2. –С. 19–24.

4. *Ширяева Д.М.* Сравнительная оценка эффективности лечения детей с сезонным аллергическим ринитом антигистаминным препаратом в комбинации с назальным спреем на основе эктоина и монотерапии антигистаминным препаратом: результаты открытого рандомизированного исследования / *Д.М. Ширяева, Н.В. Минаева* // Вопросы современной педиатрии. 2015. №4. Т.14. – С. 483–488.

5. *Ширяева Д.М.* Нейросетевая система диагностики аллергического и инфекционного ринита у детей / *Н.В. Минаева, Н.А. Кумпан, Л.Н. Ясницкий, Д.М. Ширяева* // Пермский медицинский журнал. 2015. Т. 32. № 4. – С. 63–67.

Публикации в других изданиях:

6. *Ширяева, Д.М.* Изучение влияния внешних и внутренних факторов на развитие симптомов поллиноза/ *Д.М. Ширяева*// Педиатрические чтения. III конференция студентов и молодых ученых (посвященная памяти великих российских ученых педиатров А.А. Колтыпина – Д.Д. Лебедева – П.А. Пономаревой – Н.С. Кисляк): материалы конференции. М., 2017. – С. 82.

7. *Ширяева Д.М.* Особенности распространенности поллинозов у детей / *Д.М. Ширяева, Н.В. Минаева, И.П. Корюкина* //V Пичугинские чтения. Актуальные проблемы современной педиатрии: материалы рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посв. 95-летию пермской педиатрической школы. Пермь, 2017. – С. 374–377.

8. *Ширяева, Д.М.* Взаимосвязь уровня пыльцевой нагрузки аллергенных растений с выраженностью симптомов, количеством пациентов в обострении и уровнем медикаментозной нагрузки/ *Д.М. Ширяева, Н.В. Минаева, Л.В. Новоселова* // Актуальные проблемы современной палинологии: материалы XIV Всероссийской палинологической конференции. М., 2017. – С. 389–391.

9. *Ширяева, Д.М.* Прогнозирование обострения поллиноза по концентрации пыльцы / *Д.М. Ширяева, Н.В. Минаева, О.А. Перминова* // Здоровье нации – XXI век: материалы XXI Междунар. науч. конф. Пермь, 2017. – С. 198 – 201.

10. *Ширяева, Д.М.* Изучение взаимосвязи концентрации пыльцы и выраженности симптомов раннего весеннего поллиноза у детей г. Перми / *Д.М. Ширяева, Н.В. Минаева, М.Г. Никитенко, В.Л. Дзигоева* // Актуальные вопросы педиатрии: материалы межрегиональной науч.-практ. конф. с междунар. участием. Пермь, 2016. – С.131–134.

11. *Ширяева Д.М.* Некоторые аспекты дифференциальной диагностики поллинозов и острых респираторных инфекций у детей / *Д.М. Ширяева, Н.В. Минаева, М.М. Баяндина* // Российский иммунологический журнал. 2015. Т.9 (18). №3 (1). – С. 251–252.

12. *Ширяева Д.М.* Анализ пыльцевой сенсибилизации у детей из разных ботанико-географических районов Пермского края/ *Д.М. Ширяева, Н.В. Минаева, Т.А. Бессонова* // Актуальные вопросы педиатрии: материалы межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Пермь, 2015. С.146-150.

13. *Ширяева, Д.М.* Сравнительная характеристика пыльцевой сенсибилизации у детей г. Березники и г. Перми Пермского края / *Д.М. Ширяева, Е.Б. Смирнова, Н.В. Минаева, К.В. Плахина* // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XVII конгресса педиатров России с междунар. участием. М., 2014. – С. 382.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АСИТ** – аллерген – специфическая иммунотерапия;
ДИ – доверительный интервал;
ОПП – основной период пыления;
ОПП 98 – временные интервалы основного периода пыления, в течение которых содержание пыльцевых зерен в атмосфере составляло 98 % от суммарного годового количества пыльцевых зерен этого вида;
- ОШ** – отношение шансов;
ПК – Пермский край;
РФ – Российская Федерация;
ПФО – Приволжский федеральный округ;
RTSS – шкала симптомов риноконъюнктивита;
(*rhinoconjunctivitis total symptom score*)
- dMS** – шкала медикаментозной нагрузки;
(*daily medication score*)
AIC – информационный критерий Акайке;
AUC – численный показатель площади под ROC-кривой
(*Area Under Curve*) (Receiver Operator Characteristic).

На правах рукописи

Ширяева Дарья Михайловна

**ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО И ПРОГНОСТИЧЕСКОГО
ЗНАЧЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК
ПЫЛЬЦЫ АЛЛЕРГЕННЫХ РАСТЕНИЙ У ДЕТЕЙ
С РАННИМ ВЕСЕННИМ ПОЛЛИНОЗОМ**

14.01.08 – Педиатрия

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Подписано в печать __.__.2018 г.
Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1,0.
Тираж 120 экз. Заказ №

Отпечатано